

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 758**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2007 E 07760706 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2010525**

54 Título: **Derivados de diceto-piperazina y piperidina como agentes antivíricos**

30 Prioridad:

25.04.2006 US 794703 P

25.04.2006 US 794700 P

10.04.2007 US 733283

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

05.12.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
KADOW, JOHN F.;
ZHANG, ZHONGXING;
YIN, ZHIWEI;
MEANWELL, NICHOLAS A.;
REGUEIRO-REN, ALICIA;
SWIDORSKI, JACOB;
HAN, YING y
CARINI, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 758 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 de diceto-piperazina y piperidina como agentes antivíricos

Campo de la divulgación

5 La presente divulgación proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y de influencia biológica, sus composiciones farmacéuticas y compuestos como los mencionados para su uso en terapia.

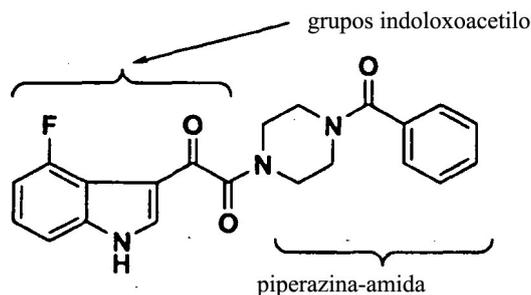
En particular, la divulgación se refiere a derivados de diceto-piperazina y piperidina que poseen una actividad antivírica singular. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y del SIDA.

Técnica anterior

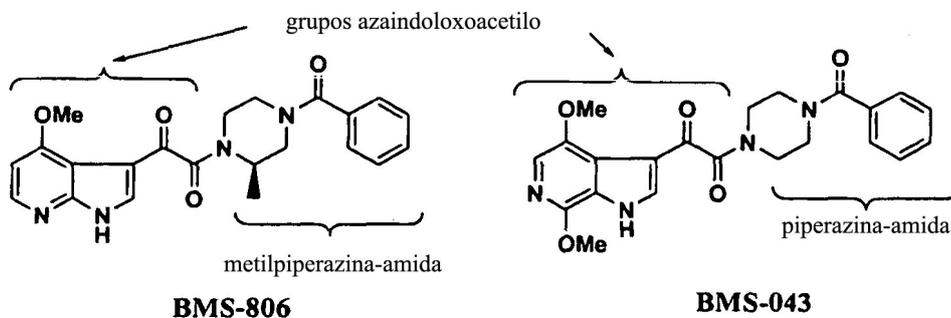
10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) continúa siendo un problema médico grave, con una estimación de 40 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales del año 2005. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se comunicaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron por SIDA. Los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa o combinaciones de píldoras individuales autorizadas: zidovudina (o AZT o Retrovir[®]), didanosina (o Videx[®]),
 15 estavudina (o Zerit[®]), lamivudina (o 3TC o Epivir[®]), zalcitabina (o DDC o Hivid[®]), succinato de abacavir (o Ziagen[®]), sal de fumarato de tenofovir-disoproxilo (o Viread[®]), emtricitabina (o FTC), Combivir[®] (contiene -3TC más AZT), Trizivir[®] (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom[®] (contiene abacavir y lamivudina), Truvada[®] (contiene Viread[®] y emtricitabina); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune[®]), delavirdina
 20 (o Rescriptor[®]) y efavirenz (o Sustiva[®]), e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones autorizadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y Kaletra[®] (lopinavir y ritonavir). Cada uno de estos fármacos solo puede reprimir la replicación vírica de forma transitoria si se usa solo. Sin embargo, si se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas en tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA
 25 como consecuencia de la aplicación extendida de politerapia. No obstante, a pesar de estos excelentes resultados, las politerapias farmacológicas fracasan a la larga en el 30 al 50 % de los pacientes. Puede explicarse la inhibición incompleta de virus sensibles mediante una potencia insuficiente del fármaco, el incumplimiento terapéutico, la penetración restringida a los tejidos y las limitaciones específicas del fármaco en determinados tipos de células (por ejemplo, la mayor parte de análogos de nucleósido no pueden fosforilarse en células en reposo). Además, la alta velocidad de replicación y el rápido metabolismo del VIH-1, combinados con la frecuente incorporación de mutaciones, provoca la aparición de variantes resistentes a fármacos y al fracaso de tratamientos cuando hay presencia de concentraciones de fármacos insuficientes. Por lo tanto, los agentes anti-VIH novedosos muestran distintos patrones de resistencia, y se precisa una farmacocinética y unos perfiles de seguridad favorables para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de fusión del VIH y los antagonistas del correceptor de
 30 entrada del VIH mejorados son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que están actualmente en estudio por parte de una serie de investigadores.

El documento WO 2005/004801A divulga indol, azaindol y piperazinas sustituidas con N heterocíclicas para su uso en el tratamiento del VIH y el SIDA. El documento WO 99/67237A1 divulga derivados de 4-, 5-, 6- y 7-indol e indolina sustituidos que son inhibidores potentes de la reabsorción de serotoninas y tienen actividad antagonística del receptor 5-HT_{1A}.
 40

Las propiedades de una clase de inhibidores de la entrada del VIH denominados inhibidores de unión a VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos que maximicen su utilidad y su eficacia como agentes antivíricos. Se ha descrito una divulgación que describe indoles de los que la estructura que se muestra a continuación para BMS-705 es representativa [derivados de indoloxoacetilpiperazina antivíricos] en la patente de Estados Unidos N°
 45 6.469.006.



Se han descrito otros dos compuestos, denominados en la literatura BMS-806 y BMS-043 en la patente de Estados Unidos N° 6.900.323:



5 Se ha divulgado en la literatura alguna descripción de sus propiedades en ensayos clínicos con seres humanos.

Debe hacerse notar que en la totalidad de estas tres estructuras está presente una piperazina-amida (en estas tres estructuras una piperazinafenilamida) y este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 del 4-fluoroindol en BMS-705 y en la posición 3 de azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

10 En una tentativa por obtener compuestos anti-VIH mejorados, las últimas publicaciones describen en parte patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Los ejemplos de dichas tentativas incluyen: (1) derivados de piperazina indoloxoacética sustituidos novedosos, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituidos (3) derivados de piperazina azaindoloxoacética sustituidos.

15 También se muestra que es factible el reemplazo de estos grupos por otros hidrocarburos heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o bicíclicos. Los ejemplos incluyen: (1) indol, azaindol y derivados de amidopiperazina heterocíclicos relacionados; (2) derivados de antivíricos biciclo 4.4.0 y (3) derivados de diazaindol.

20 También se han descrito en la técnica unos pocos reemplazos seleccionados para la porción de piperazina-amida de las moléculas y entre estos ejemplos se encuentran (1) algunos piperidina-alcanos, (2) algunas pirrolidina-amidas; (3) algunas N-aril o heteroaril-piperazinas; (4) algunas piperazinilureas y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

Se han divulgado procedimientos para preparar profármacos de esta clase de compuestos en Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda y col., solicitud no provisional de Estados Unidos con el N° de serie 11/066.745, presentada el 02/25/2005 o los documentos US20050209246A1 o W02005090367A1).

25 La solucitud de patente PCT publicada WO2003103607A1 (11 de junio, 2003) divulga un ensayo útil para analizar algunos inhibidores del VIH.

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de piperazina-benzamida, por ejemplo los documentos US20050215543 (WO2005102328A1), US20050215544 (WO2005102391A1) y US20050215545 (WO2005102392A2).

30 Ha aparecido una publicación de nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de unión (Jinsong Wang y col., Org. Biol Chem 2005, 3, 1781-1786.) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos relacionados más remotamente, WO2005/016344, publicada el 24 de febrero de 2005.

Las solicitudes de patente publicadas WO2005/016344 y W02005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Los compuestos descritos en estas solicitudes son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente divulgación.

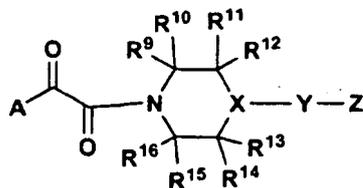
5 Ninguna de estas referencias puede ser interpretada como que revele o sugiera los compuestos novedosos de la presente divulgación y su uso para inhibir una infección por VIH.

Sumario de la divulgación

10 La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I, a las sales y/o solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, a sus formulaciones farmacéuticas y a dichos compuestos para su uso en pacientes que padecen de, o son susceptibles a, un virus tal como el VIH. Los compuestos de Fórmula I, sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son agentes antiviricos eficaces, en particular como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y el SIDA.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o a sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

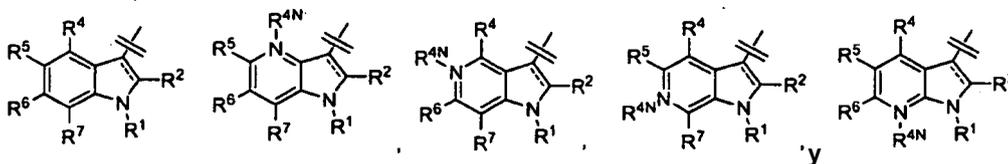
en la que:



I

15

A está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que

-- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

20 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

R² es hidrógeno,

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, OR_a, NR_aR_b, COOR_a y el Grupo B;

25 R_a y R_b está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y el Grupo B;

R^{4N} es O no existe;

30 Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico C₅-C₇, arilo bicíclico C₉-C₁₀, heteroarilo bicíclico C₉-C₁₀, heteroalíclico C₄-C₇ y cicloalquilo C₅-C₇, en el que dichos heteroarilo o heteroalíclico contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S y con la condición de que cuando Y sea un heteroarilo bicíclico tanto X como Y están unidos a un anillo común, en el que dicho arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de entre oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NR⁵⁵R⁵⁶, -O-alquilo C₁-C₃, -S-R¹, -S(O)₂R¹, CF³, CN; en los que el alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con el Grupo B;

35 Z está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, -COOR³, N-lactama cíclico de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -C(O)NR⁴²R⁴³, -C(O)R⁵⁷, en el que R⁵⁷ está opcionalmente sustituido con CN o el Grupo B; arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo; dicho heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo,

pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y heteroarilo bicíclico C₉-C₁₀ con 1-4 heteroátomos; dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros, iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno, trifluorometilo y el Grupo B;

- 5 El Grupo B está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, C(O)R³, C(=NO-R¹)R³, acetal, UR^{8a}, alquilo (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquilo (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno o tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que el heteroarilo es un sistema monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede estar parcialmente insaturado y puede estar sustituido con 1 o dos grupos oxo y puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o de piridina;

- 15 o el Grupo B es alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos de forma independiente con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo o -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶; o con de uno a tres halógenos iguales o diferentes; en el que el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos;

- 20 El Grupo F está seleccionado del grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquilo (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo G; en el que el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos, el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 30 El Grupo G está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, heterocíclico no aromático con 1-2 heteroátomos, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)-NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y alquilo (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que el arilo es bencilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos, el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 40 R³ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

- 45 en el que para R³, R⁸, R^{8a}, R^{8b} el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo para sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 50 R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

R^{8a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

- 55 R^{8b} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆); en los que dicho alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un hidroxilo o un O-alquilo (C₁₋₆) o un NR⁵⁵R⁵⁶; o uno de R⁹, R¹⁰ o uno de R¹¹, R¹² pueden

formar respectivamente con uno de R¹⁵, R¹⁶ o uno de R¹³, R¹⁴ un puente de uno, dos o tres átomos comprendido de alquilo o átomos de nitrógeno;

X es N o CH, (cuando X sea CH, la configuración en el centro X puede ser una configuración racémica o (R) pura o (S) pura);

5 U está seleccionado del grupo que consiste en NH o NCH³, O y S;

R⁴⁰ y R⁴¹ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en

10 (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes (c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-Nme-piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, -OR⁵⁵, -NR⁵⁵R⁵⁶; -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

20 R⁴² y R⁴³ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina (opcionalmente sustituida con el Grupo B), 4-NMe-piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo G; en los que para R⁴² y R⁴³ el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

25 R⁴⁶ está seleccionado del grupo que consiste en H, OR⁵⁷ y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ está seleccionado del grupo que consiste en H, amino, halógeno, fenilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

30 R⁵⁰ está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y bencilo; en el que cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes, amino, OH, CN o NO₂;

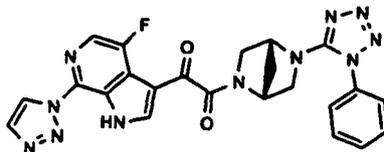
R⁵⁴ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R^{54'} es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

35 R⁵⁷ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo; y

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea 1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1,2-dioxoetil)-4-(6-metoxicarbonil-1H-indol-4-il)piperazina o

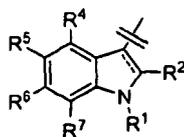


En una realización preferente, R¹ es H, R⁵ es H y R^{4N} no existe.

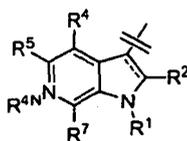
40 En una realización preferente, R⁴ es halógeno u OR^a.

En una realización preferente, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoroalquilo C₁₋₄.

En una realización preferente, A es



o



En una realización preferente, Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo,

- 5 heteroarilo C₅-C₇ monocíclico,
arilo C₉-C₁₀ bicíclico,
heteroarilo C₉-C₁₀ bicíclico,
heteroalíclico C₄-C₇ y
cicloalquilo C₅-C₇.
- 10 En una realización preferente, Y es tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, piridina, pirazina, pirimidina o piridazina.

Los compuestos de la invención son útiles en un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en el que dicho virus es el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico contra el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

- 20 Otra realización de la presente divulgación es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico contra el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

Descripción detallada de la divulgación

- 25 Debido a que los compuestos de la presente divulgación pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

- 30 La expresión "alquilo C₁₋₆", tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se indique lo contrario, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Flouroalquilo C₁-C₄" se refiere a alquilo C₁-C₄ sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido por un átomo de F, y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido por un átomo de F;

"Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

- 35 Un grupo "arilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que son todo carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el anillo o en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. A menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar unido directamente a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Debe indicarse que el término heteroarilo se pretende que abarque un N-óxido del heteroarilo parental si dicho N-óxido es químicamente factible tal como se conoce en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo,

benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o en los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos están seleccionados a partir de aquellos que proporcionan disposiciones de enlaces estables y no se pretende que incluyan sistemas que no existirían. Los anillos pueden tener también uno o más enlaces dobles. No obstante, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los
10 ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3- pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico; por ejemplo "1-20", en el presente documento, significa que el grupo alquilo puede contener, en este caso, 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono
15 inclusive). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Del modo más preferente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que es todo carbono en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano.
20

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono.

Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono.
25

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo tal como se definen en el presente documento.

Un grupo "arilo" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo tal como se definen en el presente documento.
30

Un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo-O-, siendo el heteroarilo tal como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo heteroalíclico-O-, siendo el heteroalíclico tal como se define en el presente documento.

35 Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo -S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo tal como se definen en el presente documento.

Un grupo "tioarilo" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo tal como se definen en el presente documento.

40 Un grupo "tioheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo-S-, siendo el heteroarilo tal como se define en el presente documento.

Un grupo "tioheteroalíclico" se refiere a un grupo heteroalíclico-S-, siendo el heteroalíclico tal como se define en el presente documento.

45 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)-R", en el que R" está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono de anillo), tal como se definen en el presente documento.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo -C(=S)-R", siendo R" tal como se define en el presente documento.

50 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo -CC(=O)- en el que el carbono de uno o de ambos lados del C=O puede ser un alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z^3CC(=O)-$, siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a grupos $-C(=O)O-R$ ", siendo R" tal como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo $R^"C(O)O$, siendo R" tal como se define en el presente documento.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.

- 5 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ^3$ en el que Z es un grupo halógeno tal como se define en el presente documento.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z^3CS(=O)_2$, siendo Z tal como se define en el presente documento.

- 10 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z^3CS(=O)_2NR^X$, siendo Z tal como se ha definido anteriormente y siendo R^X H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$ ", siendo R" alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2-R$ ", siendo R" alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $R^"S(=O)_2NR^X$, siendo R^X H o alquilo (C₁₋₆).

- 15 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

- 20 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=S)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^XC(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

- 25 Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $-R^XR^YNC(=N)-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

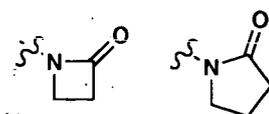
- 30 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a un $-Si(R^")_3$, siendo R" alquilo (C₁₋₆) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un $P(=O)(OR^X)_2$, siendo R^X alquilo (C₁₋₆).

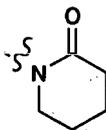
Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^XNR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



- 35

o



Dos grupos R cualquiera adyacentes pueden combinarse para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclijo adicional condensado al anillo que porta inicialmente esos grupos R.

5 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno de los sistemas de heteroarilo pueden estar "participando en un enlace doble del anillo de heteroarilo" y esto se refiere a la forma de los enlaces dobles en las dos estructuras tautómeras que comprenden grupos heteroarilo de anillos de cinco miembros. Esto determina si los nitrógenos pueden estar sustituidos, como entienden los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe que son inestables o que no pueden existir en base a la literatura.

10 Las sales y los profármacos fisiológicamente aceptables de compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la presente divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, se pretende que incluya las sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfúrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, también se pretende que incluya sales de grupos ácidos tales como un carboxilo, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

25 En el procedimiento de la presente invención, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que sea suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, es decir, curación de las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento", tal como se usan en la presente invención y en las reivindicaciones significan prevenir o mejorar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

30 La presente divulgación también se dirige a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse eficazmente, en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas contra el SIDA, tales como los de la tabla siguiente.

ANTIVÍRICOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa (TI))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de TI)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX, Estados Unidos)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA, Estados Unidos)	Infección por VIH, ARC, LGP, positivo a VIH, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con retrovir

(continuación)		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH, Estados Unidos) Erbamont (Stamford, CT, Estados Unidos)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón aberrante alfa sensible a pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD, Estados Unidos)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Curdlan sulfato	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Globina inmune de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovene	Syntex	Riesgo para la vista
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis por CMV
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de TI)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, positivo a VIH asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Dideoxinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC, combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ, Estados Unidos)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de TI no nucleósido)
	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA, Estados Unidos)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
GS840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA, Estados Unidos)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, positivo a VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa), también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de TI)
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH, Estados Unidos)	Inhibidor de VIH
Secuencia del octapéptido péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA, Estados Unidos)	SIDA

ES 2 432 758 T3

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm.Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucof RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX, Estados Unidos)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Didehidrodeoxitimidina Valaciclovir Virazol ribavirina	Bristol-Myers Squibb Glaxo Wellcome Viratek/ICN., (Costa Mesa, CA, Estados Unidos)	Infección por VIH, SIDA, ARC VHS genital e infecciones por CMV Positivo a VIH asintomático, LAS, ARC
VX-478 Zalcitabina	Vertex Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabine)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (o T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión vírica
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa vírica
Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (combinación de tres fármacos)
PA-457	Panacos	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de la maduración, en desarrollo)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
BMS-707035	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de integrasa vírica)
Inhibidor de integrasa MK-0518	Merck	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de integrasa vírica en desarrollo
Truvada®	Gilead	Combinación de Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato, (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de integrasa vírica en desarrollo

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Combinación farmacológica triple	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato, (Viread [®]) y Emtriva [®] (Emtricitabina) y Sustiva [®] (Efavirenz)

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia-Upjohn	SIDA avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX, Estados Unidos)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Fusión de bloques de VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Genetics Institute	SIDA
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Sandoz	
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Hoechst-Roussel	SIDA
Immunostimulante de las partículas del núcleo del VIH	Immunex	
IL-2 Interleucina-2	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
IL-2	Rorer	VIH seropositivo
Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2	Hoffmann-LaRoche	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
Interleucina-2	Immunex	SIDA, aumento en el recuento de células CD4
Interleucina-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA, Estados Unidos)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, LGP
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA, Estados Unidos)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, LGP
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA, Estados Unidos)	SIDA, ARC
Dietilditiocarbamato de imutiol	Meneux Institute	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Interferón alfa-2	Schering Plough	SIDA, ARC
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL, Estados Unidos)	
MTP-PE Muramilo-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de las colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 recombinante soluble humana	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 recombinante soluble humana	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ, Estados Unidos)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

5

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia-Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptococcal, candidiasis
Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Nistatina Pastilla		

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Omidilo Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL, Estados Unidos)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim	-	Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa	-	Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	diarrea criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptococal
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina recombinante humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con terapia de AZT
Hormona del crecimiento recombinante humana	Serono	Deterioro progresivo relacionado con SIDA, caquexia
Megestrol acetato	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Deterioro progresivo relacionado con SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y absorción deficiente relacionadas con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con otra clase de agentes para el tratamiento del SIDA que se denominan inhibidores de la entrada del VIH. Ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), páginas 1355-1362; CELL, Vol. 9, páginas 243-246, 29 de octubre, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol 5, Nº 5, Mayo 2000, páginas 183-194 e Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos pueden usarse en combinación con otros inhibidores de unión, inhibidores de fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos al correceptor CCR5 o al correceptor CXCR4.

Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antivíricos, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas contra el SIDA no está limitado a la lista de la tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa del VIH tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferente de proteasa del VIH es Reyataz[®] (ingrediente activo: atazanavir). Normalmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta puede administrarse conjuntamente con una dosis reducida de ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferente de proteasa del VIH es Kaletra[®]. Otro inhibidor útil de proteasa del VIH es indinavir, que es una sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza según el documento U.S 5.413.999. El indinavir se administra generalmente en una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferentes de proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferente de proteasa del VIH es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos no esperados sobre la limitación de la extensión y el grado de la infección por VIH. Las combinaciones preferentes incluyen las siguientes (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de entre AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina, (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de forma concurrente a, o subsiguientemente a, la administración del otro agente o de los otros agentes.

Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternos de un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferente de proteasa del VIH es indinavir, que es una sal de sulfato de etanolato de

5 N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza según el documento U.S 5.413.999. El indinavir se administra generalmente en una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferentes de proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferente de proteasa del VIH es saquinavir, que se administra a una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos no esperados sobre la limitación de la extensión y el grado de la infección por VIH. Las combinaciones preferentes incluyen las siguientes (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de entre AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina, (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

10 En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de forma concurrente a, o subsiguientemente a, la administración del otro agente o de los otros agentes.

15 **Abreviaturas:**

Las abreviaturas siguientes, la mayor parte de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, se usan a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos.

Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes:

h	= hora(s)
ta	= temperatura ambiente
mol	= mol(es)
mmol	= milimol(es)
g	= gramo(s)
mg	= miligramo(s)
ml	= mililitro(s)
TFA	= ácido trifluoroacético
DCE	= 1,2-dicloroetano
CH ₂ Cl ₂	= diclorometano
TPAP	= perrutenato de tetrapropilamonio
THF	= tetrahidrofurano
DEPBT	= 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
P-EDC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en soporte polimérico
EDC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMF	= N,N-dimetilformamida
Base de Hunig	= N,N-diisopropiletilamina
MCPBA	= ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
azaindol	= 1H-pirrolo-piridina
4-azaindol	= 1H-pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
5-azaindol	= 1H-pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina
6-azaindol	= 1H-pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
7-azaindol	= 1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina

PMB	= 4-metoxibencilo
DDQ	= 2, 3-dicloro-5, 6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf	= trifluorometanosulfonoxi
NMM	= 4-metilmorfolina
PIP-COPh	= 1-benzoilpiperazina
NaHMDS	= hexametildisilazida de sodio
EDAC	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TMS	= trimetilsililo
DCM	= diclorometano
DCE	= dicloroetano
MeOH	= metanol
THF	= tetrahidrofurano
EtOAc	= acetato de etilo
LDA	= diisopropilamida de litio
TMP-Li	= 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio
DME	= dimetoxietano
DIBALH	= hidruro de diisobutilaluminio
HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol
CBZ	= benciloxicarbonilo
PCC	= clorocromato de piridinio

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluidas inyecciones por vía subcutánea, inyección por vía intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), mediante pulverización para inhalación, o por vía rectal, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, coadyuvantes o diluyentes convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

- 5 Así, de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona además un compuesto de fórmula I para usar en un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para tratar infecciones víricas tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación.
- 10 La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos que pueden administrarse por vía oral, pulverizaciones nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios.
- 15 Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir masa, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como promotor de la viscosidad y agentes edulcorantes o sabores conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.
- 20 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse según la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, tales como aceites fijados estériles suaves, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferente es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se use, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a tratamiento.

10 Química

La presente divulgación comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen de, o son susceptibles a, infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los procedimientos generales para construir compuestos de Fórmula I e intermedios útiles para su síntesis se describen en los Esquemas siguientes.

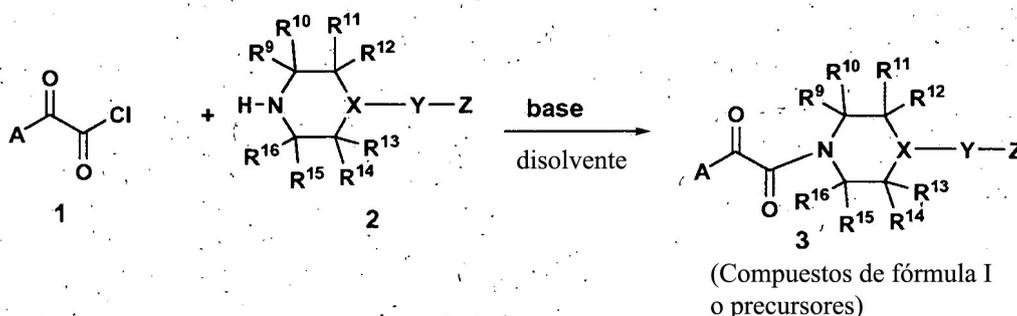
15 Esquemas de química:

Preparación de compuestos de Fórmula I

La preparación de la plantilla A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH se ha descrito en detalle en los documentos US6469006B1, US6573262B2, US6900323B2, US20050090522A1, US6825201, US20050261296A1, US20040186292A1, US20050267130A1, US6900206B2, US20040063746, WO-00076521, WO-00162255, WO-00204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

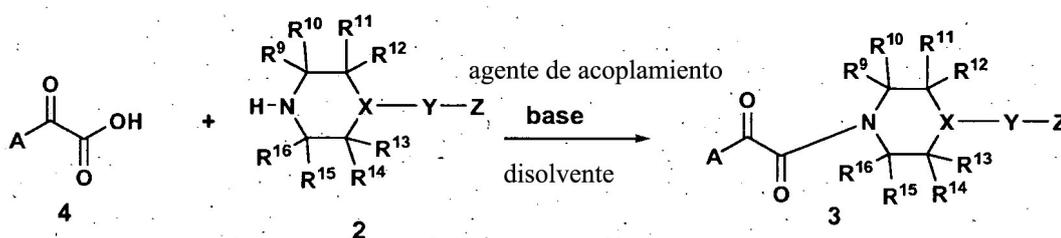
Un químico experto en la técnica está informado de muchas condiciones estándar para hacer reaccionar una amina con un haluro de acilo **1** (**Esquema 1**) y ácido carboxílico **4** (**Esquema 2**) que podrían usarse para convertir el cloruro de ácido o el ácido en los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y directrices para su uso están incluidas en "Comprehensive Organic Transformation", por Richard C Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (ácidos carboxílicos a amidas), 979 (haluros de ácido a amidas).

Esquema 1

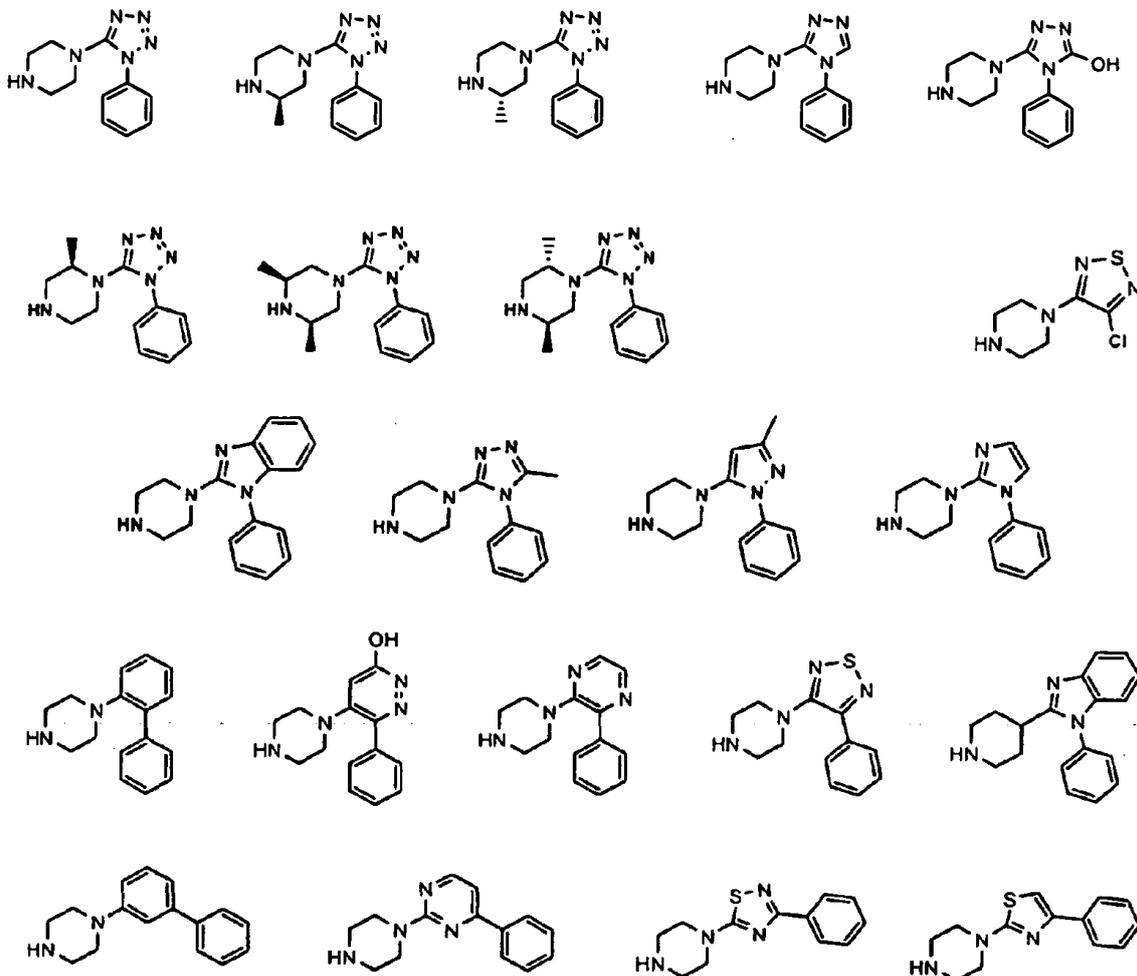


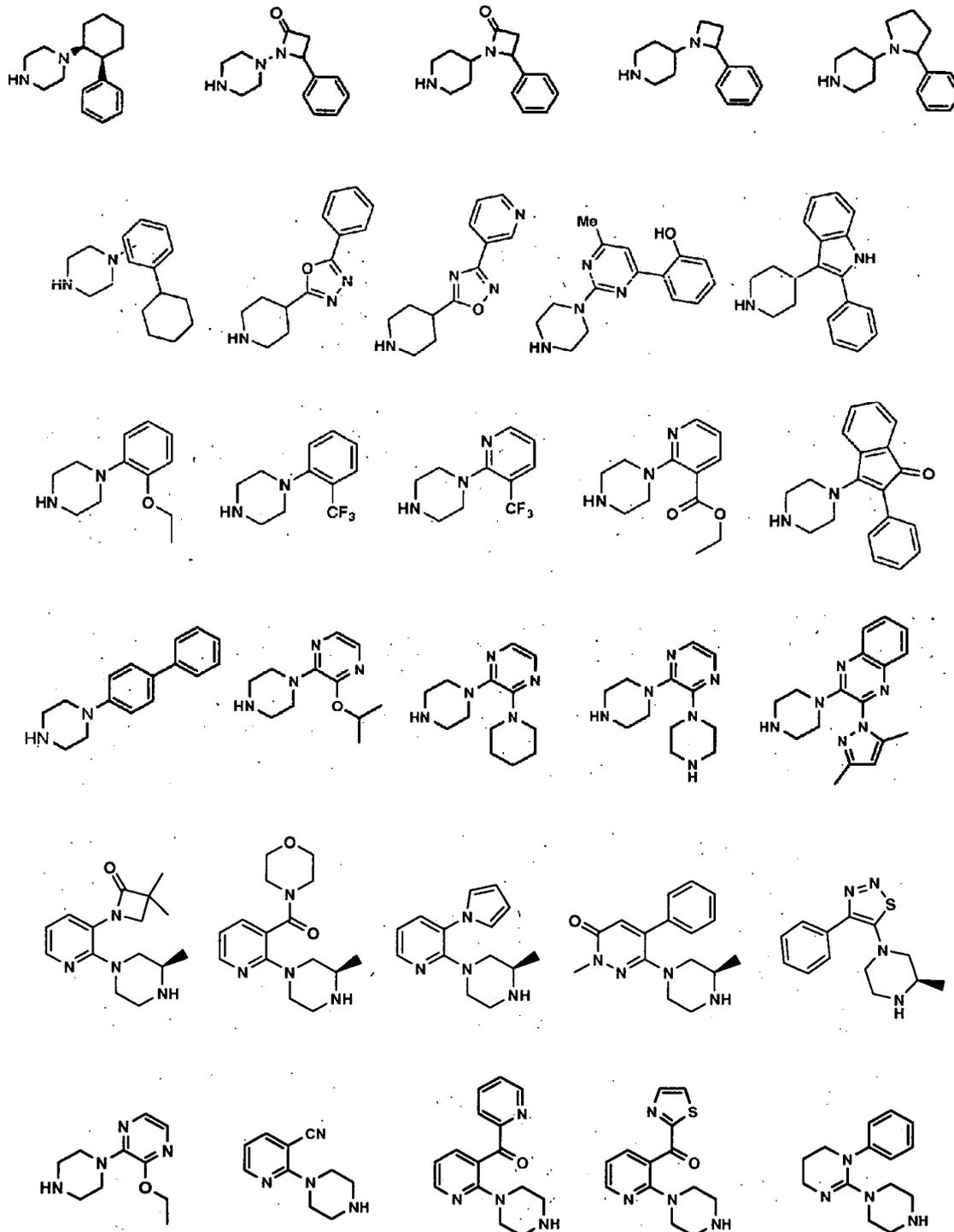
El esquema 1 representa un procedimiento general para formar una amida a partir de una piperazina-amidina **2** y cloruro de acilo **1**. Se añadió una base apropiada (de una cantidad catalítica a en exceso) seleccionada de entre hidruro de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropilamina a la solución de agente **2** y cloruro de acilo en un disolvente apropiado seleccionado de entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, dietiléter, dioxanos, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo a bien temperatura ambiente o bien temperatura óptima determinada experimentalmente de hasta 150 °C durante un periodo de tiempo (de 30 minutos a 16 horas), proporcionando compuestos **3** que pueden ser bien compuesto de fórmula o bien precursores. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539.

Esquema 2



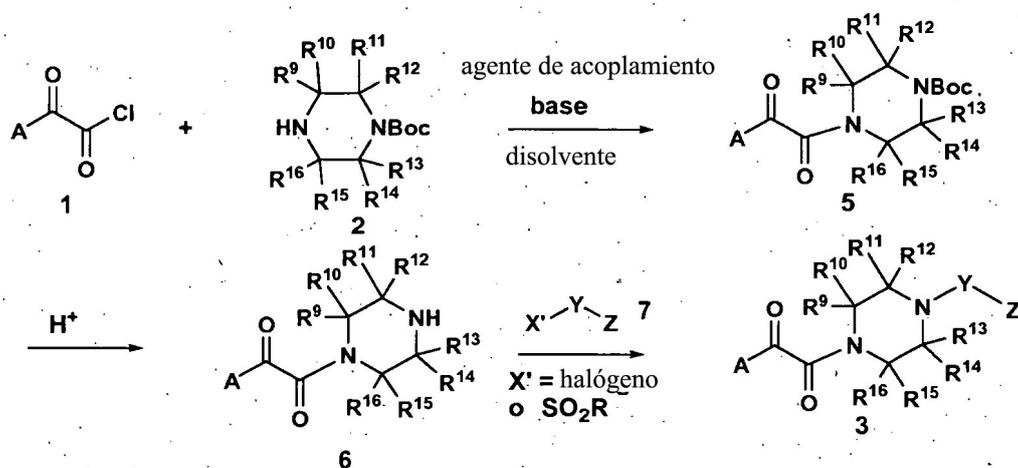
- Alternativamente, tal como se muestra en el **Esquema 2**, la estructura **2** puede acoplarse con un ácido **4** usando un enlace amídico o un enlace peptídico estándar formando reactivos de acoplamiento. Muchos reactivos para acoplamiento con enlace amídico son conocidos por el químico orgánico experto en la técnica y casi todos ellos se pueden aplicar para preparar los productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropiltilamina en cloroformo son los que se han usado más frecuentemente, pero también pueden usarse DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil usa HATU ((a) J.Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Adicionalmente, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y *N,N*-diisopropiltilamina, conocida comúnmente como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace amídico y proporcionar compuestos de Fórmula I. La DEPBT se adquiere de Adrich o se prepara según el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1,91. Normalmente se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían usarse otros disolventes apróticos.
- El agente general **2** cuyo uso se ejemplifica en los **Esquemas 1 y 2**, está bien comercialmente disponible o bien puede prepararse mediante los procedimientos generales descritos en la sección experimental. A continuación se enumeran unos pocos ejemplos no limitantes de reactivos **2** bien comercialmente disponibles o bien sintetizados:



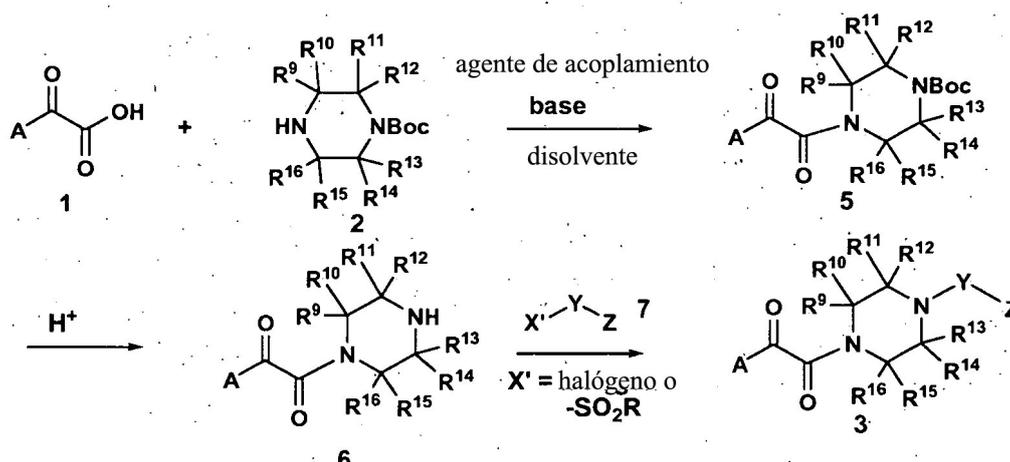


- 5 Cuando X es N en la Fórmula I, esta puede prepararse acoplado cloruro de acilo **1** o ácido **4** con piperazina protegida con Boc en las condiciones descritas en los Esquemas 1 y 2, proporcionando el compuesto **5**. La desprotección bien establecida siguiente del grupo Boc en condiciones ácidas proporcionaría la piperazina-amida **6**. TFA y HCl acuso son los ácidos típicos usados para efectuar la eliminación del grupo Boc, mientras que los disolventes usados más comúnmente son bien éter o bien diclorometano. Puede usarse TFA tanto como reactivo como disolvente en algunos casos. Otros agentes ácidos tales como ácido fórmico y disolventes también podrían usarse para efectuar la eliminación del Boc. La amida **6** podría reaccionar con haluro en S_N2 , S_NAr y acoplamiento cruzado mediado por metal, proporcionando el compuesto 3 (compuesto de fórmula I o precursores).
- 10

Esquema 3



Esquema 4



5 Para la reacción S_N2 y S_NAr, en un disolvente aprótico (por ejemplo, THF, DMF, DMSO, benceno) o prótico (por ejemplo, MeOH, EtOH, PrOH, BuOH), a una temperatura de temperatura ambiente a 150 °C, en ausencia o en presencia de una base tal como NaH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, la piperazina-amida 6 puede reaccionar con haluro o heteroarilsulfona 7 dando el compuesto 3.

10 Para acoplamiento cruzado mediado por metales, la temperatura puede variar de temperatura ambiente a 150 °C y los disolventes preferentes son disolventes tales como THF, dioxano, DME, DMF y DMSO. Las bases pueden seleccionarse de entre NaH, KH, piridina, Et₃N, di-Pr₂NEt, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, KHMDS, Na₃PO₄, Na₂HPO₄ y NaH₂PO₄. Pueden usarse agentes de Pd, Rh, Ru, Ni o Pt como catalizadores

Ejemplos

15 Los ejemplos siguientes ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I tal como se describen en general a continuación. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que limiten de ningún modo la divulgación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Química

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados

20 A menos que se indique lo contrario, los disolventes y reactivos se usan directamente tal como se obtienen de fuentes comerciales y las reacciones se realizan en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó en gel de sílice 60 (0,040-0,063 de tamaño de partícula; EM Science supply). Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un Bruker DRX-500f aa 500 MHz (o un Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz cuando se

indica). Los desplazamientos químicos se indican en ppm en la escala de δ relativa a $\delta\text{TMS} = 0$. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los disolventes siguientes: CDCl_3 (δ_{H} 7,26), CD_3OD (δ_{H} 3,30) y DMSO-d_6 (δ_{H} 2,50). Se usaron acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete), a (ancho), app (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hercios. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis, determinando los datos de la espectrometría de masas (EM) usando una plataforma Micromass para CL en modo de electropulverización.

10 Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis, determinando los datos de la espectrometría de masas (EM) usando una plataforma Micromass para CL en modo de electropulverización.

15 La preparación de las plantillas A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH, a menos que se indique específicamente, se han descrito en detalle en los documentos US6469006B1, US6573262B2, US6900323B2, US20050090522A1, US6825201, US20050261296A1, US20040186292A1, US20050267130A1, US6900206B2, US20040063746, WO-00076521, WO-00162255, WO-00204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 o US-2004/0063744. Más específicamente, la preparación de 7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina, ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético, ácido 2-(4-metoxi-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético, ácido 2-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético y ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético se realizó tal como se describe en el documento US20050090522A 1.

20 Sección de química de ejemplo A

Se aplicaron los siguientes procedimientos generales a la Sección de químico de ejemplo A

Procedimientos de CL/EM (es decir, identificación del compuesto)

Columna A:	Columna Xterra MS C18 5 μm 4,6 x 30 mm
Columna B:	Columna Phenomenex 5 $\mu\text{C}18$ 4,6 x 30 mm
Columna C:	Columna Xterra MS C18 4,6 x 30 mm
Columna D:	Columna Phenomenex 4,6 x 50 mm C18 5 μm
Columna E:	Columna Xterra 4,6 x 30 mm S5
Columna F:	Columna Phenomenex-Luna 4,6 x 50 mm S10
Columna G:	Columna Phenomenex 10 μ 3,0 x 50 mm
Columna H:	Columna Phenomenex-Luna 4,6x50mm S5
Columna I:	Columna Phenomenex 4,6 x 30 mm 10 μ
Columna J:	Columna Phenomenex C18 10 μ 3,0 x 50 mm
Columna K:	Columna Phenomenex, Onyx Monolithic C18 50 x 4,6 mm
Gradiente:	100 % de disolvente A / 0 % de disolvente B a 0 % de disolvente A / 100 % de disolvente B
Tiempo de gradiente:	Todos los análisis por CL-EM, excepto en los que se indica lo contrario, usan 2 minutos de tiempo de gradiente.
Tiempo de permanencia:	1 minuto
Caudal:	a. 5 ml/min b. 4 ml/min

(Todos los CL-EM, excepto en los que se indica que usan el caudal b, se obtuvieron usando el caudal a.)

Longitud de onda del detector: 220 nm

25 Sistema de disolvente I

Disolvente A: 10 % de MeOH / 90 de % H_2O / ácido trifluoroacético al 0,1 %

Disolvente B: 10 % de H_2O / 90 de % MeOH / ácido trifluoroacético al 0,1 %

Sistema de disolvente II

Disolvente A: 5 % de MeCN / 95 % de H_2O / 10 mm de acetato de amonio

30 Disolvente B: 95 % de MeCN / 5 % de H_2O / 10 mm de acetato de amonio

(Todos los CL-EM de las secciones siguientes, excepto en los que se indica que usan el sistema de disolvente II, se obtuvieron usando el sistema de disolvente I.)

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando los procedimientos siguientes en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-10A.

Procedimiento de HPLC preparativa (es decir, purificación del compuesto)

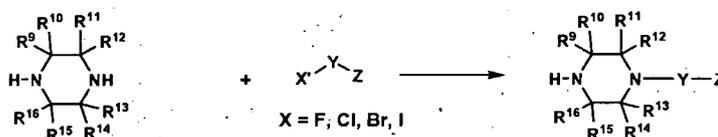
Procedimiento de purificación: rampa de gradiente inicial (40 % de B, 60 % de A) a gradiente final (100 % de B, 0 % de A) en un periodo de 20 minutos, mantenido durante 3 minutos (100 % de B, 0 % de A)

	Disolvente A:	10 % de MeOH / 90 de % H ₂ O / ácido trifluoroacético al 0,1 %
5	Disolvente B:	10 % de H ₂ O / 90 de % MeOH / ácido trifluoroacético al 0,1 %
	Columna:	Columna YMCC18.S5 20x100 mm
	Longitud de onda de detección:	220 nm

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:

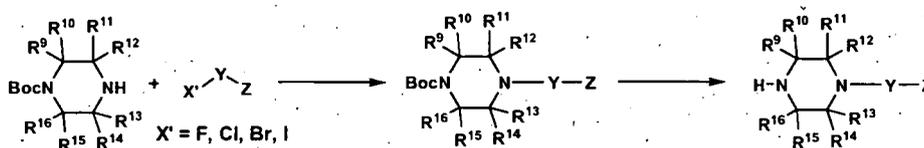
Preparación del agente 2

10 *Procedimiento A*



15 Se añadió un exceso de piperazina (5-10 eq.) a una solución de electrófilo en THF, dioxano o DMF. La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente o 115 °C, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

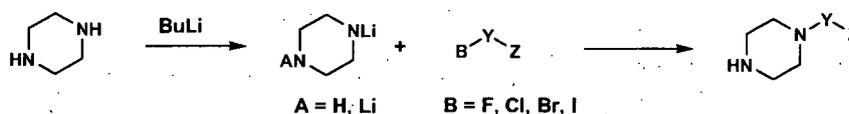
Procedimiento B



20 Se añadió un exceso de base (1 - 20 eq., tal como Et₃N, iPr₂NEt o NaH) a la solución de N-Boc-piperazina (2-5 eq.) en THF, dioxanos o DMF, seguido por la adición de electrófilo (1 eq.). La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente o 115 °C, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

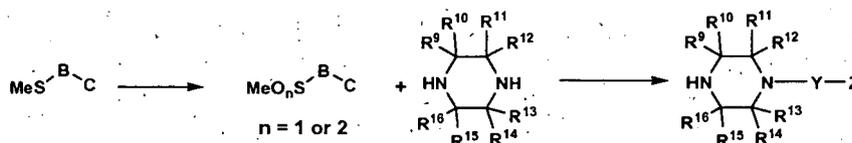
25 El derivado de N-Boc-piperazina se disolvió en una solución ácida de TFA o HCl en CH₂Cl₂, éter, dioxanos o alcohol. Después de 0,5 a 17 horas, la solución se concentró al vacío dando un residuo de sal, que se fraccionó entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

30 *Procedimiento C*



5 A una solución agitada de piperazina (2eq.) en THF seco se añadió *n*-BuLi (2 a 4 eq.) en THF a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió haluro de arilo (1eq.) a la solución del anión y la mezcla de reacción se agitó durante 1 a 17 horas adicionales a de temperatura ambiente a 115 °C. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y los disolventes se evaporaron. El residuo se fraccionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

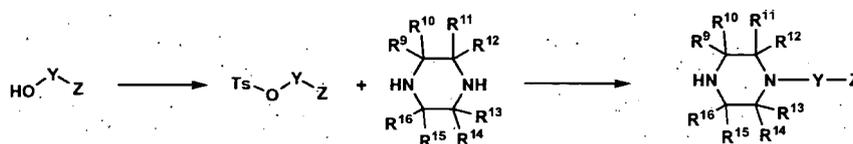
Procedimiento D:



10 A una solución se derivado de metilitio (1eq.) en CH₂Cl₂ seco o HOAc se añadió mCPBA (2-5 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NaHSO₃ y los disolventes se evaporaron. El residuo se fraccionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

15 Se añadió un exceso de piperazina (5-10 eq.) a la solución de derivado de sulfona o de sulfóxido en 1-butano o 1-pentanol. La reacción se sometió a reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

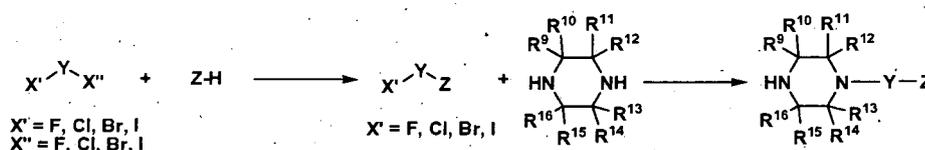
Procedimiento E



25 A una solución de derivado de alcohol (1eq.) en piridina seca se añadió Ts-Cl (1-2 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente los disolventes se evaporaron. El residuo se fraccionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

30 Se calentó una mezcla de un exceso de piperazina (5-10 eq.) y tosilato (1eq.) en un tubo sellado a de 115 °C a 170 °C durante 1 a 17 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

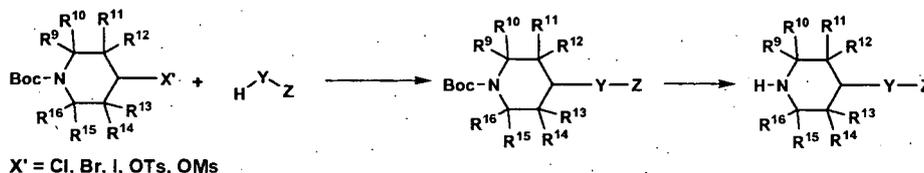
Procedimiento F



35 A una solución de derivado de dihaluro (1eq.) en THF seco o dioxano o DMF se añadió amina (1-1,5 eq.) sola o alcohol (1-1,5 eq.) con NaH (1-5 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas a de temperatura

- 5 ambiente a 115 °C, se añadió derivado de piperazina (1-5 eq.) y la mezcla resultante se calentó hasta 115 °C durante de 1 hora a 1 semana. Después, los disolventes se evaporaron. El residuo se fraccionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

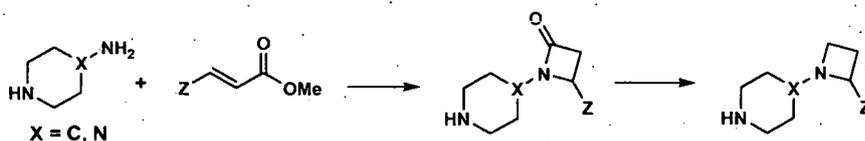
Procedimiento G



- 10 A una solución de derivado de N-Boc-piperidina (1eq.) y un nucleófilo tal como una amina (1-5 eq.) en THF seco o dioxanos o DMF se añadió iPr₂Net (1-10 eq.) en un tubo sellado. La reacción se calentó a de 115 °C a 170 °C durante 1-17 horas antes de enfriar. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

- 15 El derivado de N-Boc-piperidina se disolvió en una solución ácida de TFA o HCl en CH₂Cl₂, éter, dioxanos o alcohol. Después de 0,5 a 17 horas, la solución se concentró al vacío dando un residuo de sal, que se fraccionó entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación, o purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

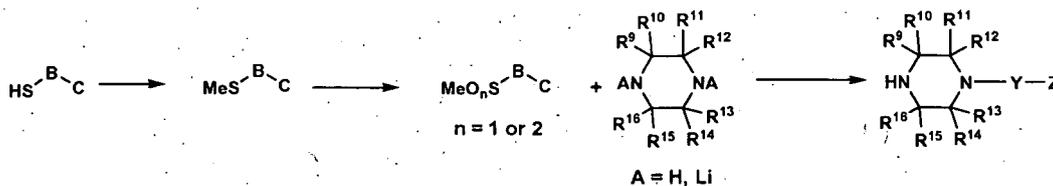
20 *Procedimiento H*



- 25 A una solución de derivado de piperidina o de piperazina amina (1-2 eq.) y un éster insaturado (1 eq.) en THF seco o dioxano se añadió NaOMe (1-10 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente o 120 °C durante 1-17 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se fraccionó entre NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto de lactama bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

- 30 Se añadió LiAlH₄ (1-5 eq.) a la solución de derivado de lactama (1 eq.) en THF seco a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas antes de inactivarla con MeOH. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se fraccionó entre NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto de lactama bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

Procedimiento I

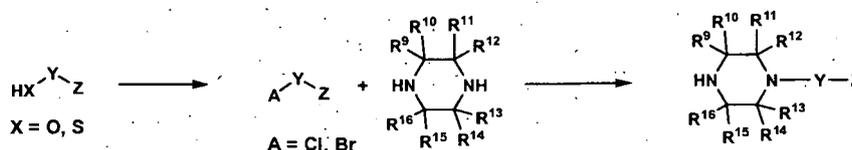


- 35 A temperatura ambiente, se añadió MeI (1-5 eq.) a la solución de derivado de tio (1 eq.) con KOH (5-10 eq.) en agua o con NaH (5-10 eq.) en THF, dioxanos o DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 17 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se fraccionó entre NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo

con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto de metilto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

- 5 A una solución de derivado de metilto (1 eq.) en CH₂Cl₂ seco o HOAc se añadió mCPBA (2-5 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NaHSO₃ y los disolventes se evaporaron. El residuo se fraccionó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto bruto o los productos brutos, derivado de sulfona o/y de sulfóxido, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.
- 10 La sulfona o el derivado de sulfóxido (1 eq.) se añadió a una solución en THF de anion de piperazina (5-10 eq.) que se preparó a partir de piperazina y BuLi (eq. de BuLi / eq. de piperazina = 1 a 2) a temperatura ambiente en THF seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente o se sometió a reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.
- 15 en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

Procedimiento J



- 20 Se añadió derivado de hidróxilo o de tio (1 eq.) al POCl₃ o POBr₃ con o sin DMF. La reacción se calentó a de 100 °C a 170 °C durante 1 a 17 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

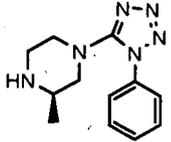
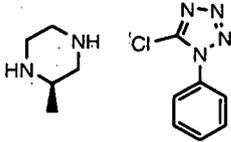
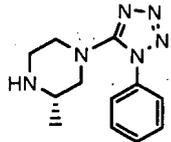
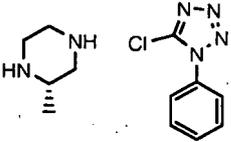
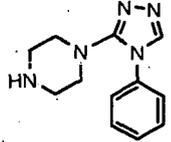
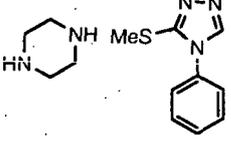
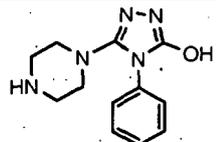
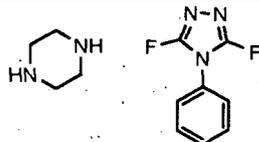
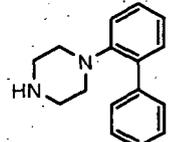
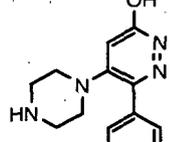
- 25 Una mezcla de un exceso de piperazina (5-10 eq.) y haluro (1 eq.) en BuOH, PnOH, THF, dioxano o DMF se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 170 °C durante 1 a 17 horas. Puede usarse catalizador de Cu o Pd. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

30

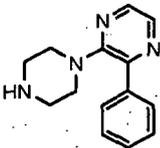
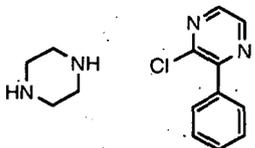
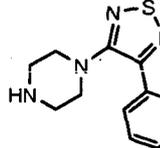
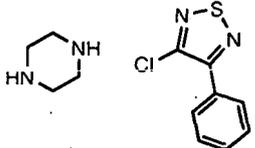
Tabla A-1:

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-01		A		231,14	231,21 Tr = 0,83 min (columna H, caudal b)

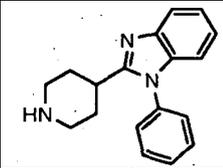
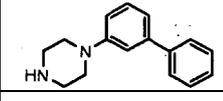
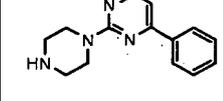
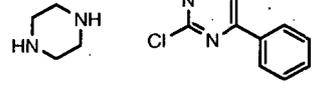
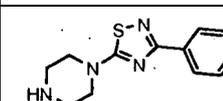
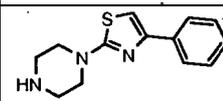
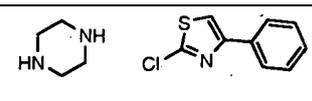
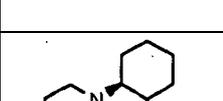
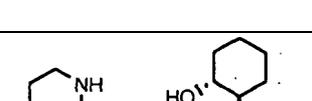
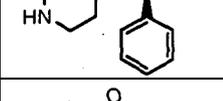
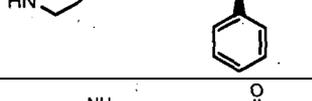
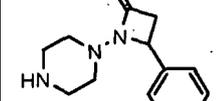
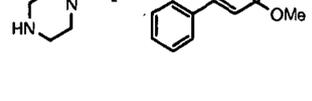
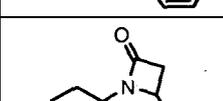
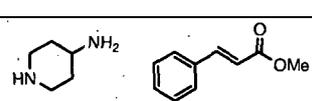
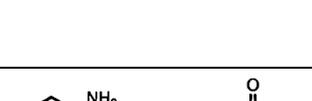
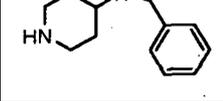
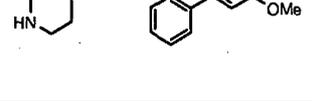
(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-02		A		245,15	245,38 Tr = 0,83 min (columna H, caudal b)
I-03		A		245,15	245,39 Tr = 0,83 min (columna H, caudal b)
I-04		D		230,14	230,06 Tr = 0,65 min (columna F, caudal b)
I-05		A		246,14	246,28 Tr = 0,32 min (columna H, caudal b)
I-06			De proveedor comercial		
I-07			De proveedor comercial		

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-08		A		241,15	241,15 Tr = 0,70 min (columna J) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,85 (d, 2H, J = 10Hz), 7,51 (m, 3H), 3,38 (m, 4H), 3,19 (m, 4H); RMN de ¹³ C (125 MHz, CD ₃ OD) δ 156,11, 146,47, 141,52, 139,56, 138,06, 130,50, 130,03, 128,88, 46,50, 44,13.
I-09		A		247,10	247,20 Tr = 1,98 min (columna I) RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,96 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 3,51-3,33 (m, 8H), RMN de ¹³ C (125 MHz, CD ₃ OD) δ 161,1, 152,1, 133,6, 129,9, 129,1, 127,7, 46,7, 43,0 EMAR 247,1023 (calc 247 1017)

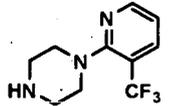
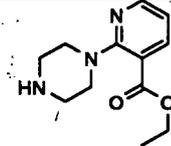
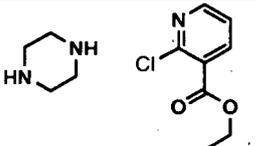
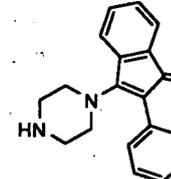
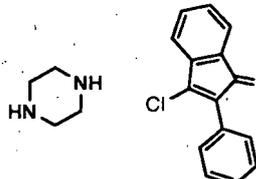
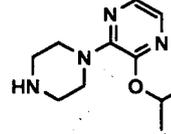
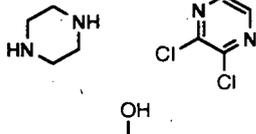
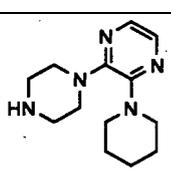
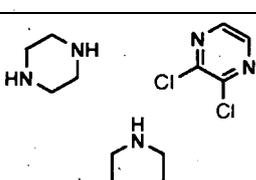
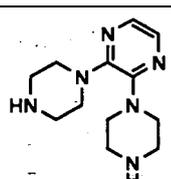
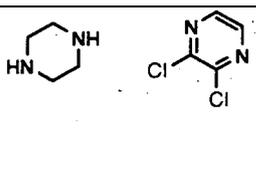
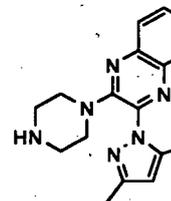
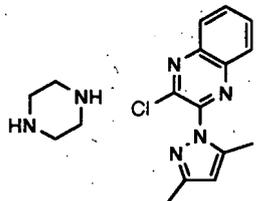
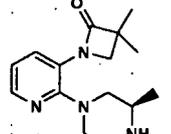
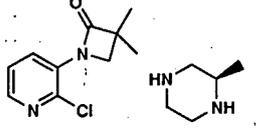
(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-10			De proveedor comercial		
I-11			De proveedor comercial		
I-12		A		241,15	241,21 Tr = 1,37 min (columna H, caudal b)
I-13			De proveedor comercial		
I-14		A		246,11	246,17 Tr = 1,40 min (columna H, caudal b)
I-15		E		245,20	245,34 Tr = 0,92 min (columna I)
I-16		H		232,14	232,29 Tr = 1,11 min (columna H, caudal b)
I-17		H		231,15	231,32 Tr = 1,11 min (columna H, caudal b)
I-18		H		217,17	217,30 Tr = 1,07 min (columna F, caudal b)
I-19		G		230,18	231,25 Tr = 0,46 min (columna I)
I-20		A		259,17	259,33 Tr = 1,01 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 min)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-21		A		259,17	259,36 Tr = 1,04 min (columna H, caudal b)
I-22				245,20	245,39 Tr = 1,79 min (columna H, caudal b)
I-23			De proveedor comercial		
I-24			De proveedor comercial		
I-25			De proveedor comercial		
I-26			De proveedor comercial		
I-27			De proveedor comercial		
I-28		B		245,15	245,29 Tr = 0,99 min (columna F, caudal b)
I-29			De proveedor comercial		
I-30			De proveedor comercial		

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-31			De proveedor comercial		
I-32		A		236,14	236,30 Tr = 1,15 min (columna H, caudal b)
I-33		A		291,15	291,31 Tr = 1,22 min (columna H, caudal b)
I-34		F		223,16	223,30 Tr = 1,13 min (columna H, caudal b)
I-35		F		248,19	248,34 Tr = 1,16 min (columna H, caudal b)
I-36		F		249,18	249,33 Tr = 0,37 min (columna H, caudal b)
I-37		A		309,18	309,37 Tr = 1,53 min (columna H, caudal b)
I-38		A		275,19	275,36 Tr = 1,09 min (columna H, caudal b)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-39		A		291,18	291,37 Tr = 0,76 (columna H, caudal b)
I-40		A		243,16	243,33 Tr = 1,30 min (columna H, caudal b)
I-41		A		285,17	285,36 Tr = 1,25 min (columna H, caudal b)
I-42		A		261,12	261,29 Tr = 1,18 min (columna H, caudal b)
I-43		A		225,18	225,32 Tr = 0,87 min (columna H, caudal b)
I-44		J		244,16	244,33 Tr = 0,65 min (columna F, caudal b)
I-45		I		279,16	279,19 Tr = 0,88 min (columna F, caudal b)
I-46		C		243,16	243,36 Tr = 0,96 min (columna F, caudal b)
I-47		I		229,15	229,30 Tr = 0,28 min (columna F, caudal b)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-48		F		209,14	209,18 Tr = 1,06 min (columna H, caudal b)
I-49		A		189,11	189,13 Tr = 0,63 (columna H, caudal b)
I-50		A		269,14	269,32 Tr = 0,86 (columna H, caudal b)
I-51		A		275,10	275,28 Tr = 0,98 (columna H, caudal b)
I-52		A		205,03	205,20 Tr = 1,68 (columna H, caudal b)
I-53		J		245,18	245,19 Tr = 0,69 (columna F, caudal b)
I-54		B		245,15	245,29 Tr = 0,99 min (columna F, caudal b)
I-55		A		274,10	273,98 Tr = 1,18 (columna H, caudal b)
I-56		A		258,12	258,02 Tr = 0,96 (columna H, caudal b)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-57		A		288,12	287,98 Tr = 1,27 (columna H, caudal b)
I-58		A		254,14	254,41 Tr = 1,56 (columna H, caudal b)
I-59		A		240,13	240,40 Tr = 1,33 (columna H, caudal b)
I-60		A		256,12	256,39 Tr = 1,10 (columna H, caudal b)
I-61		A		311,13	311,30 Tr = 1,14 (columna H, caudal b)
I-62		A		325,15	325,32 Tr = 1,49 (columna H, caudal b)
I-63		A		279,15	279,31 Tr = 0,61 (columna H, caudal b)
I-64		A		289,20	289,37 Tr = 1,16 (columna H, caudal b)
I-65		A		297,17	297,34 Tr = 1,05 (columna H, caudal b)

(continuación)

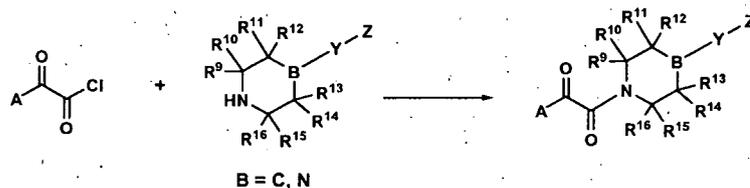
Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-66		A		283,16	283,33 Tr = 1,13 (columna H, caudal b)
I-67		A		292,21	292,42 Tr = 0,28 (columna H, caudal b)
I-68		A		293,16	293,45 Tr = 0,57 (columna H, caudal b)
I-69		A		352,21	352,24 Tr = 1,31 (columna H, caudal b)
I-70		A		288,15	288,39 Tr = 1,03 (columna H, caudal b)
I-71		A		307,16	307,43 Tr = 1,22 (columna H, caudal b)
I-72		A		245,14	245,38 Tr = 0,67 (columna H, caudal b)
I-73		A		259,16	259,41 Tr = 0,83 (columna H, caudal b)
I-74		A		273,17	273,42 Tr = 0,94 (columna H, caudal b)
I-75		A		287,19	287,44 Tr = 1,11 (columna H, caudal b)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-76		A		301,20	301,46 Tr = 1,25 (columna H, caudal b)
I-77		A		292,17	292,46 Tr = 1,13 (columna H, caudal b)
I-78		A		306,18	306,46 Tr = 1,26 (columna H, caudal b)
I-79		A		320,20	320,48 Tr = 1,36 (columna H, caudal b)
I-80		A		334,21	334,50 Tr = 1,48 (columna H, caudal b)
I-81		A		348,23	348,50 Tr = 1,61 (columna H, caudal b)
I-82		A		297,12	297,30 Tr = 1,49 (columna H, caudal b)
I-83		A		206,13	206,29 Tr = 0,58 (columna H, caudal b)
I-84		A		192,11	301,46 Tr = 1,25 (columna H, caudal b)
I-85		A		277,17	277,34 Tr = 0,63 (columna H, caudal b)

(continuación)

Intermedio	Estructura	Procedimiento usado	Materiales de partida comercialmente disponibles	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
I-86		A		257,15	257,21 Tr = 1,05 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min)
I-87		B		257,15	257,18 Tr = 0,97 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min)
I-88		A		245,15	245,15 Tr = 0,83 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min)
I-89		A		243,14	243,29 Tr = 0,92 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min)

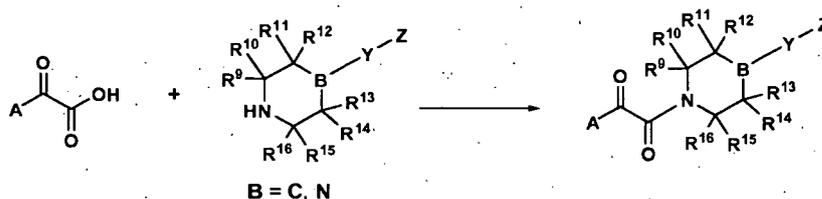
*Preparación del compuesto 3**Procedimiento A*

5

Se añadieron Et₃N o iPr₂NEt (1-100 eq.) a una solución de cloruro de 2-cetoacilo (1 eq.) y derivado de piperazina o piperidina (1 -5 eq.) en un disolvente aprótico (tal como THF, DMF, dioxano, éter, acetonitrilo) y la reacción se agitó a temperatura ambiente o 50 °C u 80 °C o 115 °C durante 17 horas antes de inactivarla con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto que se purificó mediante trituración o recristalización mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

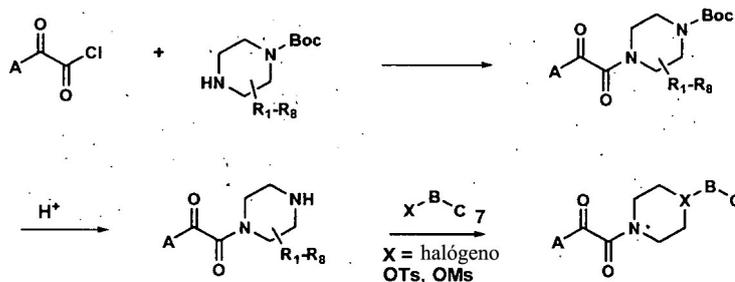
10

Procedimiento B



5 Se combinaron 2-cetoácido (1 eq.), piperazina (1 - 5 eq.), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1 - 5 eq.) y base de Hunig o N-metil-morfolina (1 - 100 eq.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El THF o la DMF se eliminaron mediante evaporación a presión reducida y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y solución acuosa de Na₂CO₃ al 5 - 10 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto que se purificó mediante trituración o recristalización mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

10 Procedimiento C

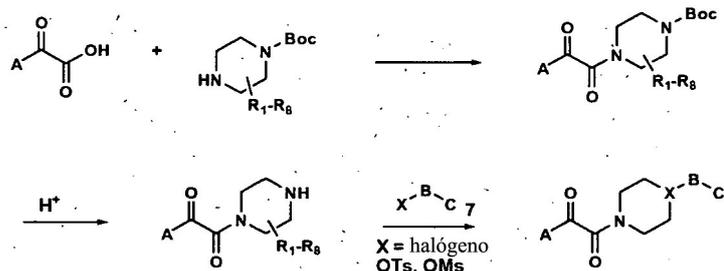


15 Se añadieron Et₃N o iPr₂NEt (1-100 eq.) a una solución de cloruro de 2-cetoacilo (1 eq.) y Boc-piperazina (1 - 5 eq.) en un disolvente aprótico (tal como THF, DMF, dioxano, éter, acetonitrilo) y la reacción se agitó a temperatura ambiente o 50 °C u 80 °C o 115 °C durante 17 horas antes de inactivarla con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto que se purificó mediante trituración o recristalización mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

20 El derivado de N-Boc-piperazina-cetoamide se disolvió en una solución ácida de TFA o HCl en CH₂Cl₂, éter, dioxanos o alcohol. Después de 0,5 a 17 horas, la solución se concentró al vacío dando un residuo de sal, que se usó en la etapa siguiente sin purificación. O bien, la sal precipitó de la solución, que se lavó con CH₂Cl₂, éter, dioxano o alcohol antes de su uso posterior.

25 Se añadió un exceso de base (1 - 20 eq., tal como Et₃N, iPr₂NEt o NaH) a una solución de 2-cetoacil-piperazina (1 eq) en THF o DMF, seguida por la adición de electrófilo (1 a 10 eq.). La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente o 115 °C, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

Procedimiento D

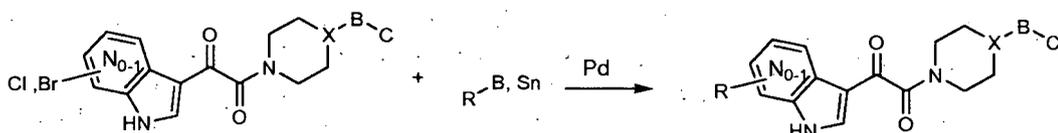


5 Se combinaron 2-cetoácido (1 eq.), N-Boc-piperazina (1 - 5 eq.), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1 - 5 eq.) y base de Hunig (1-100 eq.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El THF o la DMF se eliminaron mediante evaporación a presión reducida y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y solución acuosa de Na₂CO₃ al 5 - 10 %. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto bruto que se purificó mediante trituración o recristalización mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

10 El derivado de N-Boc-piperazina-cetoamide se disolvió en una solución ácida de TFA o HCl en CH₂Cl₂, éter, dioxanos o alcohol. Después de 0,5 a 17 horas, la solución se concentró al vacío dando un residuo de sal, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. O bien, la sal precipitó a partir de la solución, que se lavó con CH₂Cl₂, éter, dioxano o alcohol antes de su uso posterior.

15 Se añadió un exceso de base (1 - 20 eq., tal como Et₃N, iPr₂NEt o NaH) a una solución de 2-cetoacil-piperazina (1 eq) en THF o DMF, seguida por la adición de electrófilo (1 a 10 eq.). La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente o 115 °C, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación o se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

20 *Procedimiento E*

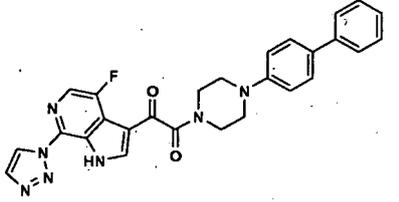
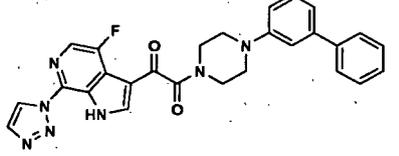
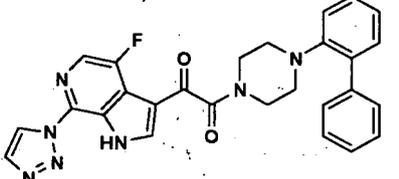
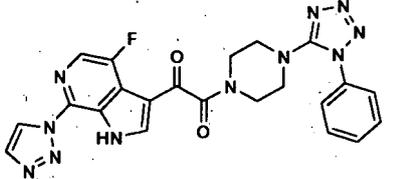


25 En un tubo sellado, se combinaron haluro (bromuro o cloruro) de azaindol o indol, boro o agente de estannano (1 - 20 eq.), catalizador de Pd (incluidos, pero sin limitación, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf)₂, 0.05 - 2 eq.), base (incluidos, pero sin limitación, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂HPO₃, NaH₂PO₃, Na₃PO₄, NaOAc, NaOEt, NaOtBu, Et₃N, iPr₂NEt, NaH, K₂HPO₃, KH₂PO₃, K₃PO₄, KOAc, KOEt, KOtBu, 1 - 20 eq.) en dioxano, tolueno o DMF en presencia o en ausencia de agua, con o sin el uso de un ligando (incluidos, pero sin limitación, BINOL, BINAP, 2,2'-bipiridilo, tri-alkilfosfina, dppe, dppf, AsPh₃, 1 - 2 eq.). La reacción se calentó a 50 - 170 °C durante 2 - 17 h. Después de enfriar a ta, se vertió en agua. La solución se extrajo con EtOAc o diclorometano. El extracto combinado se concentró dando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice o sistema de HPLC preparativa automatizado de Shimadzu.

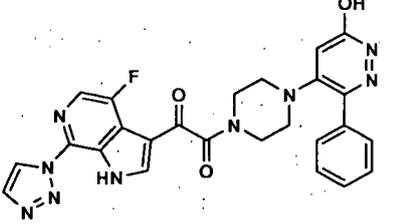
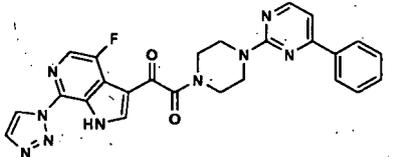
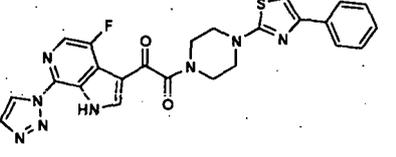
Tabla A-2

Nº de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-1		D	500,19	500,18 Tr = 1,78 min (columna F, caudal b)

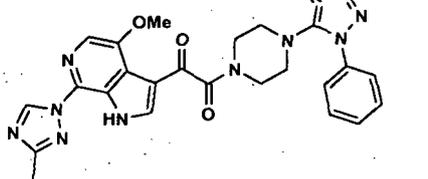
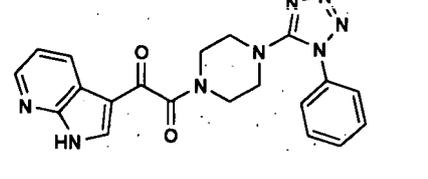
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-2		B	496,19	495,95 Tr = 2,30 min (columna F, caudal b) EMAR: 496,1917 (calc 496,1897)
A-3		B	496 19	495,96 Tr = 2,24 min (columna F, caudal b) EMAR: 496,1909 (calc 496,1897)
A-4		B	496,19	495,96 Tr = 2,40 min (columna F, caudal b) EMAR: 496,1917 (calc, 496,1897)
A-5		B	488 17	488 17 Tr = 1,56 min (columna I) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2Hz), 8,1 (d, 1H, J = 1 5Hz), 7,64 (m, 5H), 3 72(m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 2H); RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 183,9, 165,4, 156,9, 153,2, 151,1, 141,6, 134,3, 134,0, 131,4, 130,0, 125,8, 124,3, 122,9, 121,9, 121,8, 113,0, 48,1, 47,5, 44,3, EMAR: 488,1725 (calc 488,1707)

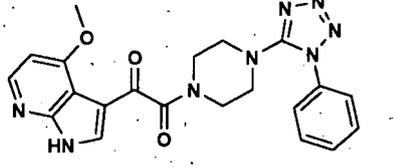
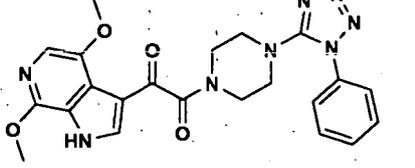
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-6		B	514,18	514,20 Tr = 1,61 min (columna I) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 3,60-2,83 (m, 8H); RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 183,9, 165,3, 161,4, 152,9, 151,1, 141,8, 141,4, 136,1, 133,9, 131,4, 128,6, 128,4, 127,6, 125,9, 125,7, 122,8, 113,0, 110,2, 49,1, 48,5, 44,4, EMAR: 514,1765 (calc 514,1751)
A-7		B	498,18	498,23 Tr = 1,81 min (columna I) EMAR: 498,1818 (calc 498,1802)
A-8		B	503,14	502,89 Tr = 2,13 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 3,84-3,52 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 183,8, 170,0, 165,4, 153,1, 151,1, 150,5, 141,3, 134,4, 133,9, 131,3, 128,3, 127,4, 125,6, 122,7, 121,8, 121,7, 113,0, 102,9, 48,0, 47,4, 44,5, EMAR: 503,1401 (calc, 503,1414)

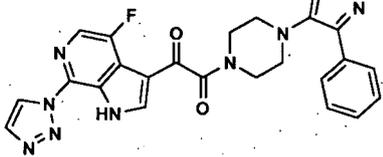
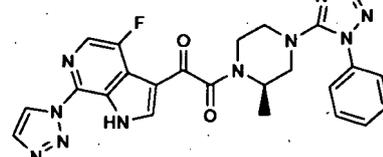
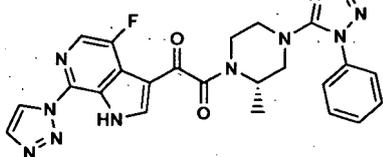
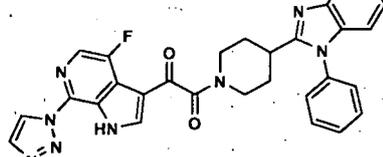
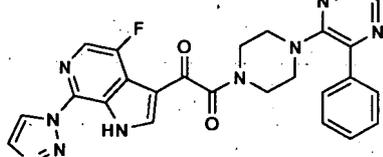
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-9		B	513,20	513,96 Tr = 1,78 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (m, 5H), 3,98 (s, 3H), 3,71-3,17 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 185,3, 166,2, 161,3, 156,9, 149,2, 142,1, 138,6, 134,3, 123,0, 129,9, 129,6, 124,3, 123,7, 122,8, 121,2, 114,1, 56,8, 47,9, 47,6, 44,2, 13,7 EMAR 514,2039 (calc 514,2064)
A-10		B	403,16	403,11 Tr = 1,60 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (m, 3H), 7,63 (m, 5H), 7,31 (m, 1H), 3,91-3,15 (m, 8H), RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 185,7, 165,4, 156,9, 149,1, 144,8, 137,4, 134,3, 129,9, 129,8, 129,3, 124,3, 118,6, 117,3, 111,7, 48,1, 47,5, 44,3, EMAR 403,1651 (calc, 433,1631)

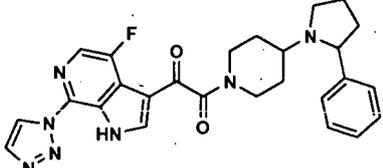
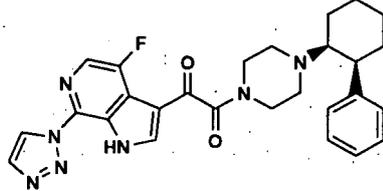
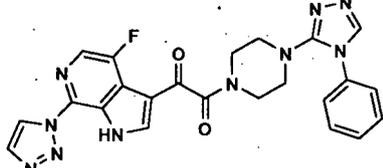
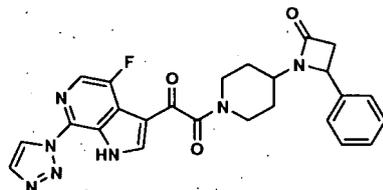
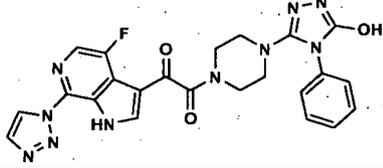
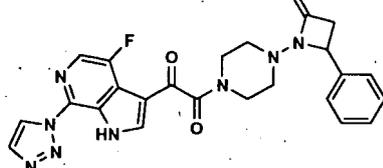
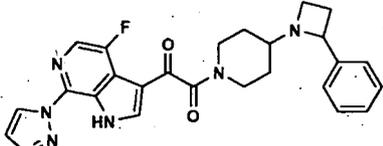
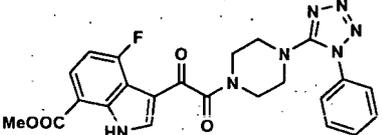
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-11		B	433,17	433 19 Tr = 1,33 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, 1H, J = 5 5Hz), 8,18 (s, 1H), 7,63 (m, 5H), 6,87 (d, 1H, J = 5,5Hz), 3,92 (s, 3H), 3,67-3,15 (m, 8H); RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 185,0, 166,6, 160 2, 156,9, 151,1, 146,7, 135,3, 134,3, 129,9, 129,8, 124,3, 112,5, 106,3, 100,8, 55,7, 48,0, 47,5, 44,2, 40,2, EMAR 433,1752 (calc 433,1737)
A-12		B	463,18	463,22 Tr = 1,55 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H, 7,64 (m, 5H), 7,47 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 185,4, 166,5, 156,9, 146,3, 145,8, 136,5, 134,3, 129,9, 129,8, 124,3, 122,4, 122,2, 119,6, 114,4, 57,0, 52,9, 47,9, 47,5, 44,2 EMAR: 463,1853 (calc, 463,1842)

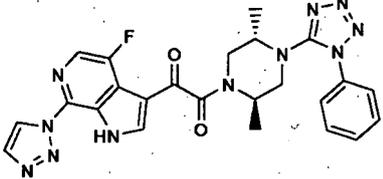
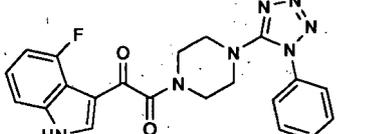
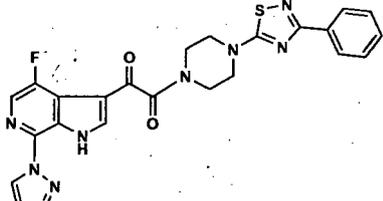
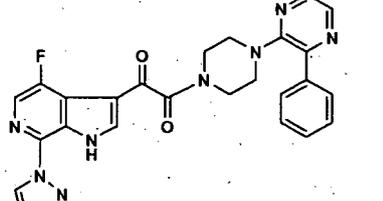
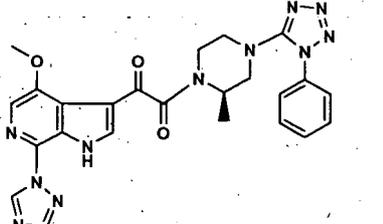
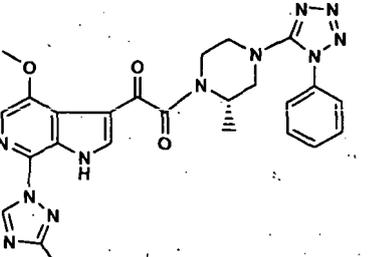
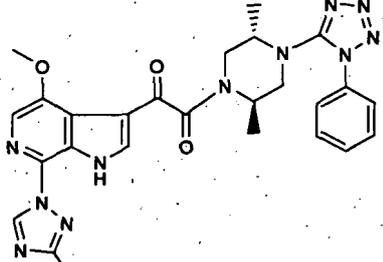
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-13		B	504,14	504,17 Tr = 2,23 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2Hz), 8,1 (d., 1H, J = 1Hz), 7,91-7,50 (m, 5H), 3,78 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) δ 183,9, 165,4, 161,3, 153,1, 151,1, 141,2, 133,8, 132,9, 131,3, 129,5, 128,7, 127,2, 125,9, 125,6, 122,7, 121,7, 113,0, 49,2, 48,7, 44,6, EMAR: 504,1370 (calc, 504,1366)
A-14		B	502,19	502,20 Tr = 1,80 min (columna F, caudal b) EMAR: 502,1874 (calc 502,1864)
A-15		B	502,19	502,22, Tr = 1,88 min (columna F, caudal b) EMAR: 502,1874 (calc 502,1864)
A-16		B	535,20	535,28 Tr = 1,57 min (columna F, caudal b) EMAR: 535,1990 (calc 535,2006)
A-17		B	498,18	498,20 Tr = 2,02 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 - 7,42 (m, 10H), 3,67 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 2H)

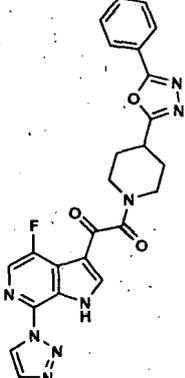
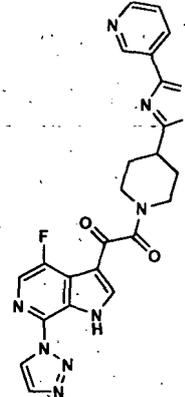
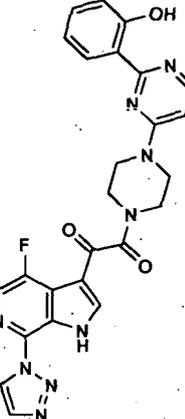
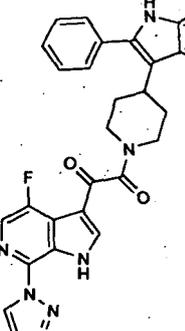
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-18		B	488,22	488,22 Tr = 1,54 min (columna F, caudal b)
A-19		B	502,24	502,24 Tr = 1,68 min (columna F, caudal b)
A-20		B	487,18	487,30 Tr = 1,60 min (columna F, caudal b)
A-21		B	488,18	488,30 Tr = 2,08 min (columna F, caudal b)
A-22		B	503,17	503,28 Tr = 1,75 min (columna F, caudal b)
A-23		B	489,18	489,32 Tr = 1,98 min (columna F, caudal b)
A-24		B	474,21	474,37 Tr = 1,72 min (columna F, caudal b)
A-25		A	478,16	478,11 Tr = 1,82 min (columna F, caudal b)

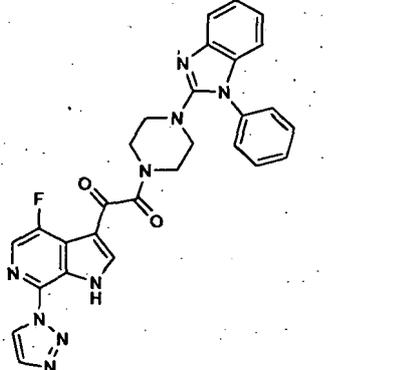
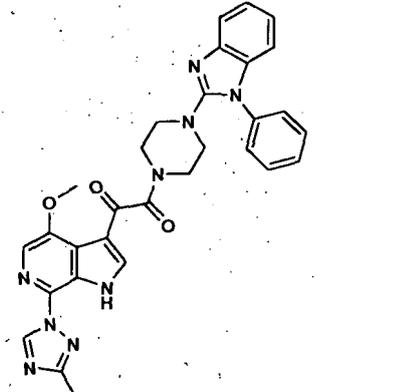
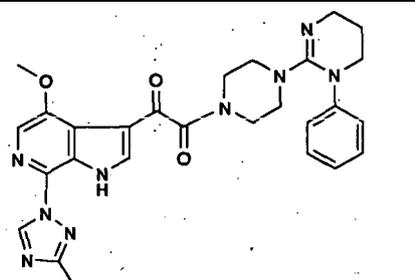
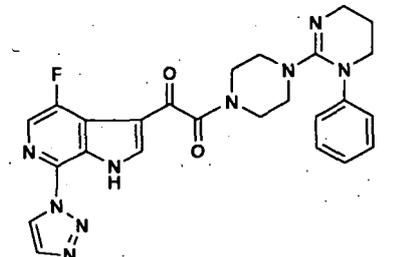
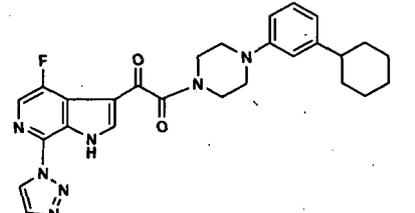
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-26		B	516,20	516,24 Tr = 1,84 min (columna F, caudal b)
A-27		A	420,16	420,30 Tr = 1,62 min (columna H, caudal b)
A-28		B	504,14	503,87 Tr = 2,19 min (columna F, caudal b)
A-29		B	498,18	498,20 Tr = 2,02 min (columna F, caudal b)
A-30		B	528,22	528,27 Tr = 1,73 min (columna F, caudal b)
A-31		B	528,22	528,27 Tr = 1,71 min (columna F, caudal b)
A-32		B	542,24	542,28 Tr = 1,77 min (columna F, caudal b)

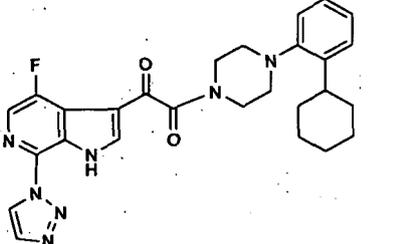
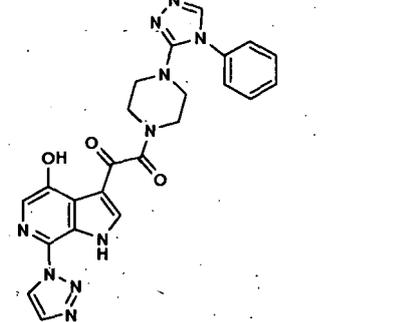
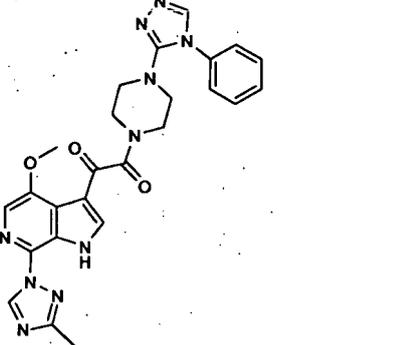
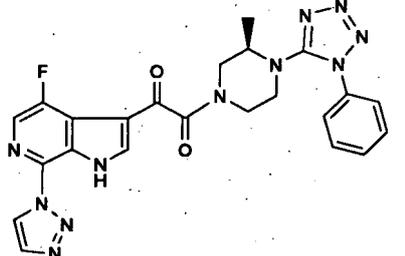
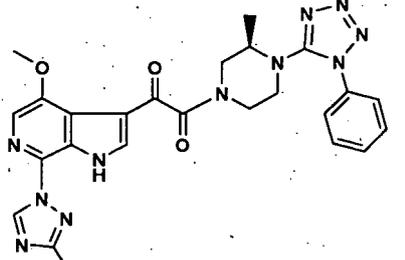
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-33		B	487,16	487,02 Tr = 1,46 min (columna K, caudal 3ml/min, disolvente A = agua, disolvente B = acetonitrilo, modificador = NH ₄ OAC 10 mM, % inicial de disolvente B = 10 %, % final de disolvente B = 95 %)
A-34		B	488,16	488,00 Tr = 1,37 min (columna K, caudal 3ml/min, disolvente A = agua, disolvente B = acetonitrilo, modificador = NH ₄ OAC 10 mM, % inicial de disolvente B = 10 %, % final de disolvente B = 95 %)
A-35		B	528,19	528,06 Tr = 1,87 min (columna K, caudal 3ml/min, disolvente A = agua, disolvente B = acetonitrilo, modificador = NH ₄ OAC 10 mM, % inicial de disolvente B = 10 %, % final de disolvente B = 95 %)
A-36		B	534,21	534,13 Tr = 2,00 min (columna K, caudal 3ml/min, disolvente A = agua, disolvente B = acetonitrilo), modificador = NH ₄ OAC 10 mM, % inicial de disolvente B = 10 %, % final de disolvente B = 95 %)

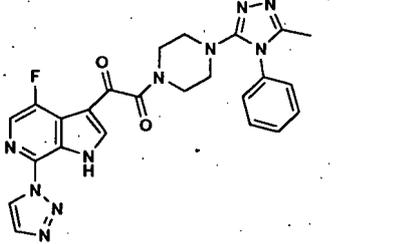
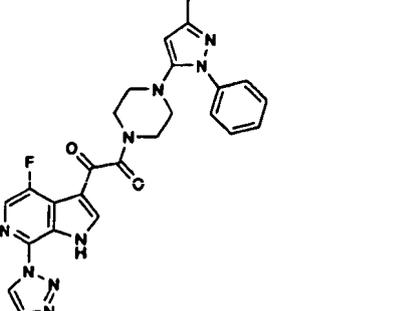
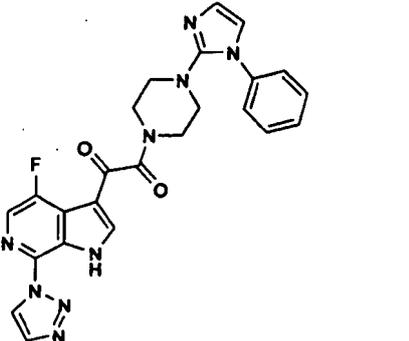
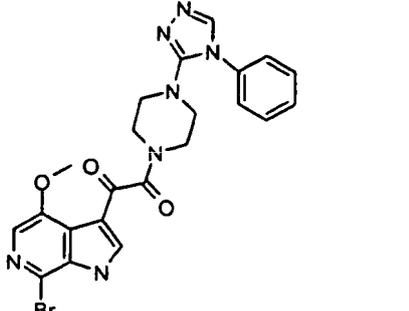
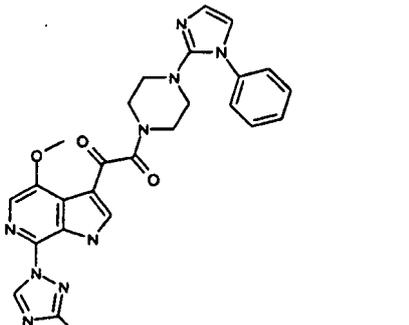
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-37		B	536,20	536,41 Tr = 1,66 min (columna F, caudal b)
A-38		B	562,23	562,42 Tr = 1,62 min (columna F, caudal b)
A-39		B	528,25	528,21 Tr = 3,00 min (columna H, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min, % inicial de disolvente B = 20 %, % final de disolvente B = 60%)
A-40		B	502,21	502,30 Tr = 1,57 min (columna F, caudal b)
A-41		B	502,24	502,31 Tr = 2,46 min (columna F, caudal b)

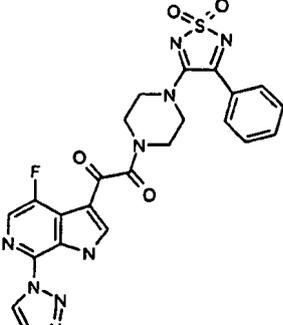
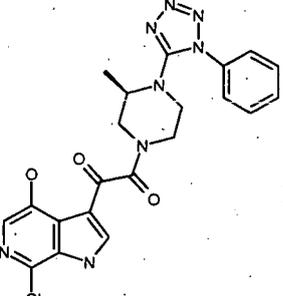
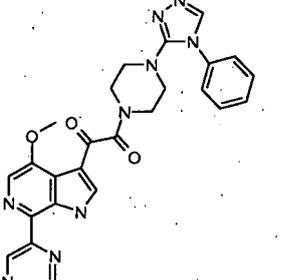
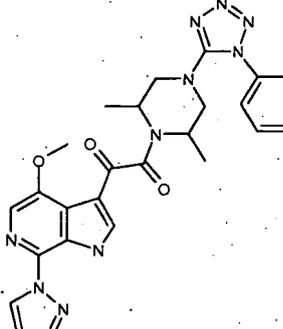
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-42		B	502,24	502,33 Tr = 2,57 min (columna F, caudal b)
A-43		B	485,18	485,33 Tr = 1,47 min (columna F, caudal b)
A-44		B	513,21	513,31 Tr = 1,53 min (columna F, caudal b) ¹ H,NMR(500MHz, CDCl ₃) δ 10,94 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,60 (s, 3H)
A-45		B	502,19	502,33 Tr = 1,88 min (columna F, caudal b)
A-46		B	528,22	528,37 Tr = 1,88 min (columna F, caudal b)

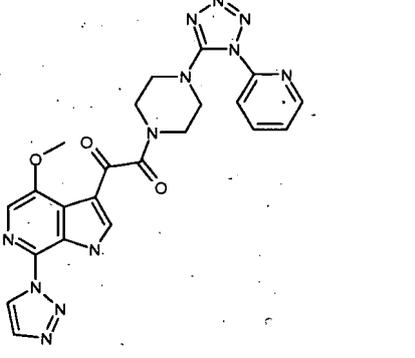
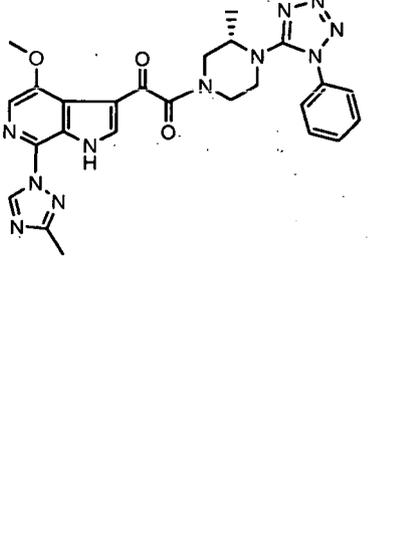
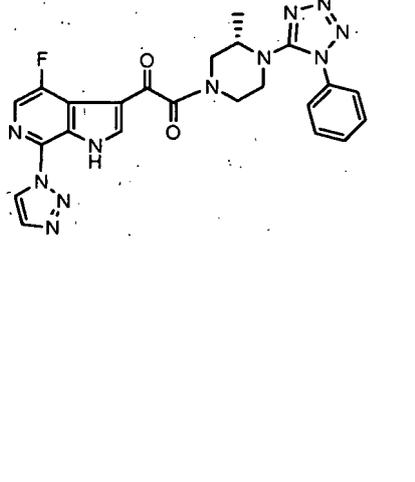
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-47		B	501,19	501,31 Tr = 1,53 min (columna F, caudal b)
A-48		B	500,20	500,35 Tr = 1,97 min (columna F, caudal b)
A-49		B	486,18	486,23 Tr = 1,52 min (columna F, caudal b)
A-53		B	511,35	511,94 Tr=1,53 (Columna F, Caudal b)
A-54		A	512,55	512,34 Tr=1,41 (Columna F, Caudal b)

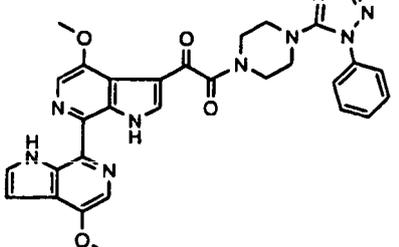
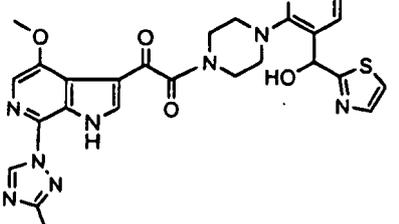
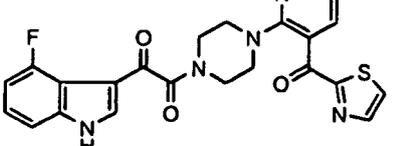
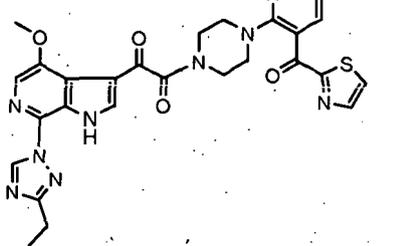
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-55		A	536,52	536,23 Tr =1,77 □min (Columna F, Caudal b)
A-56		B	467,89	467,55 Tr =2,63 (Columna F, Caudal a)
A-57		E	510,53	509,96 Tr =1,51 (Columna F, Caudal b)
A-58		B	528,55	528,18 Tr =1,75 (Columna F, Caudal b)

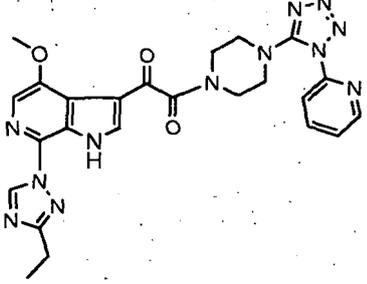
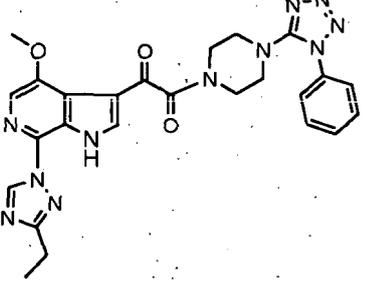
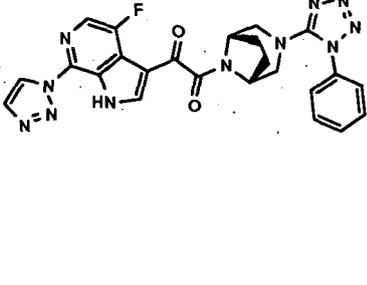
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-59		B	501,48	501,14 Tr = 1,47 (Columna F, Caudal b) RMN de ¹ H (500MHz, CDCl ₃) δ 11,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H) 8,60 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,51 (m, 2H).
A-60		B	528,22	528,53 Tr = 1,84 min (columna F, caudal b) EMAR: 528,2233 (calc 528,2220) RMN de ¹ H (500MHz, CDCl ₃) δ 11,06 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (d & d, 1H, J = 3,05, 3,05Hz), 7,69 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 5 H), 4,34 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (d, 3H, J = 2,14Hz), 3,88 - 3,65 (m, 2H), 3,53 - 3,28 (m, 4H), 2,52 (s, 3H) 1,27 - 1,18 (d & d, 3H, J = 6,72, 6,72Hz).
A-61		B	502,19	502,50 Tr = 1,88 min (columna F, caudal b) EMAR: 502,1873 (calc 502,1864) RMN de ¹ H (500MHz, DMSO- D ₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 4 88 Hz), 8,41 - 8,23 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 5 H), 4,08 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 2 H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 1,15-1,01 (d & d, 3H, J = 6,72, 6,71Hz)

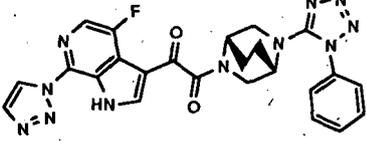
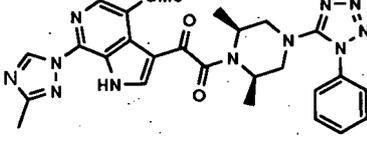
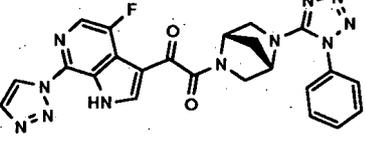
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-64		B	579,22	579,46 Tr = 1,84 min (columna I, caudal a)
A-66		B	560,18	560,11 Tr = 1,40 min (columna F, caudal b)
A-67		A	464,12	464,07 Tr = 1,60 min (columna F, caudal b)
A-68		B	572,18	571,97 Tr = 1,74 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 1H), 8,33 (dd, 1 H, J = 4,73, 1,98Hz), 8,23 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H, J = 7,78, 1,98Hz), 8,04 (d, 1H, J = 3,05Hz), 7,90 (d, 1H, J = 3,05Hz), 7,75 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, J = 7,63, 4,85Hz), 4,01 (s, 3H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 4H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,88 (c, 2H, J = 7,63Hz), 1,39 (t, 3H, J = 7,63Hz)

(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-69		B	529,22	529,01 Tr = 1,53 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500MHz, MeOD) δ 9,10(s, 1H), 8,59-8,58 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,93 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 - 3,86 (m, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,88 (c, 2H, J = 7,63Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,63Hz)
A-70		B	528,22	528,01 Tr = 1,57 min (columna F, caudal b) RMN de ¹ H (500MHz, MeOD) δ 9,11 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 5H), 4,02 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,88 (c, 2H, J = 7,63Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,63Hz).
A-71		B	514,19	514,18 EMAR 514,1844 (calc, 514 1864) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,00 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 5H), 4,67 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4 H).

(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ calculada	EM (M+H) ⁺ observada y tiempo de retención y RMN
A-72		B	514,19	514,19 Tr = 2,30 min (columna E, caudal b, tiempo de gradiente 4 □min) EMAR: 514,1874 (calc 514,1864) RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 5H), 4,53 - 4,23 (m, 1 H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,10 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 3H).
A-73		B	542,24	542,23 EMAR: 516,2366 (calc 516,2377) RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 12,36 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 5H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 2H), 3,17 - 3,12 (dd, J=12,4 Hz, 1H), 2,98 - 2,93 (dd, J=12,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,23 - 1,17 (m, 6 H).
A-74		B	500,17	500,47 EMAR: 500,1707 (calc 500,1683) RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 13,00 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,51-8,44 (m, 1 H), 8,28 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,64 - 7,54 (m, 5 H), 4,84 - 4,49 (m, 2 H), 3,85 - 3,55 (m, 2 H), 3,26 - 3,16 (m, 1 H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 201-1,93 (t, J = 12 Hz, 2 H).

Sección de química de ejemplo B

Los procedimientos generales siguientes se aplican a la sección de química de ejemplo B:

*Datos de CL-EM:**Procedimiento 1:*

5

Tiempo del gradiente: 2 min.
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 0 % de B
 Eluyente A: 10 % de MeOH / 90 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Eluyente B: 90 % de MeOH / 10 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Columna: Phenomenex-luna 3,0 x 50 mm S10

Procedimiento 2:

Tiempo del gradiente: 2 min.
 Caudal: 5 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 0 % de B
 Eluyente A: 10 % de MeOH / 90 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Eluyente B: 90 % de MeOH / 10 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Columna: Phenomenex-luna 10 u C18 3,0 x 50 mm

10 *Procedimiento 3:*

Tiempo del gradiente: 2 min.
 Caudal: 5 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 0 % de B
 Eluyente A: 5 % de ACN / 95 % de H₂O con 10 mm de acetato de etilo
 Eluyente B: 95 % de ACN / 5 % de H₂O con 10 mm de acetato de etilo
 Columna: Luna 4,6 x 500 mm S10

Procedimiento 4:

Tiempo del gradiente: 3 min.
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 0 % de B
 Eluyente A: 10 % de MeOH / 90 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Eluyente B: 90 % de MeOH / 10 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Columna: Phenomenex-luna 10 u C18 3,0 x 50 mm

15

Procedimiento 5:

Tiempo del gradiente: 4 min.
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 0 % de B
 Eluyente A: 10 % de MeOH / 90 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Eluyente B: 90 % de MeOH / 10 % de H₂O con el 0,1 % de TFA
 Columna: Phenomenex-luna 10 u C18 3,0 x 50 mm

Procedimiento 6:

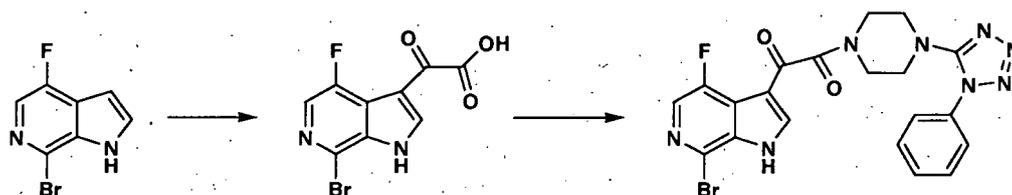
Tiempo del gradiente:	3 min.
Caudal:	4 ml/min
Tiempo de detención:	Tiempo de gradiente + 1 minuto
Concentración inicial:	0 % de B
Eluyente A:	10 % de MeOH / 90 % de H ₂ O con el 0,1 % de TFA
Eluyente B:	90 % de MeOH / 10 % de H ₂ O con el 0,1 % de TFA
Columna:	Phenomenex-luna 10 u C18 30 x 4,6 mm

Procedimiento 7:

5

Tiempo del gradiente:	3 min.
Caudal:	4 ml/min
Tiempo de detención:	Tiempo de gradiente + 1 minuto
Concentración inicial:	0 % de B
Eluyente A:	10 % de MeOH / 90 % de H ₂ O con el 0,1 % de TFA
Eluyente B:	90 % de MeOH / 10 % de H ₂ O con el 0,1 % de TFA
Columna:	Phenomenex-luna 10 u C18 3,0 x 50 mm

Preparación de 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-1)

**Compuesto B-1**

10

Se añadió 7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2,0 g, 9,3 mmol) a una mezcla de AlCl₃ (7,5 g, 55,8 mmol) y cloruro de etilmetilimidazolio (2,7 g, 18,6 mmol). Se añadió lentamente cloroacetato de metilo (2,1 ml, 18,6 mmol) a la solución anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El recipiente de reacción se dispuso en un baño de hielo y se añadió lentamente agua hasta que se formó un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua, proporcionando ácido 2-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (2,4 g, 92 %). CL-EM: m/e 287 (M+H)⁺, tiempo de ret: 0,91 min (procedimiento 1).

15

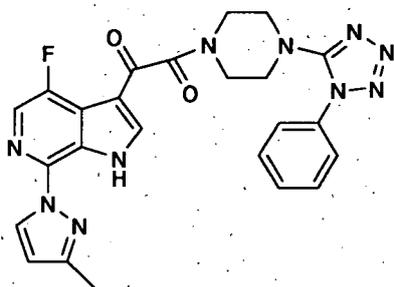
Se disolvió ácido 2-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (5,0 g, 17,5 mmol) en DMF (100 ml) y se calentó con 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (4,0 g, 17,5 mmol), base de Hunig (9,2 ml, 52,6 mmol) y TBTU (5,6 g, 17,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua. Un sólido blanco precipitó y se recogió mediante filtración y recristalización dos veces con MeOH proporcionando el compuesto del título (4,58 g) como un sólido blanco. El licor madre se concentró y se purificó usando gel de sílice (CH₂Cl₂ a MeOH al 5 %/CH₂Cl₂) proporcionando más compuesto del título (1,8 g). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 2H). CL-EM: m/e 499 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,50 min (procedimiento 1).

20

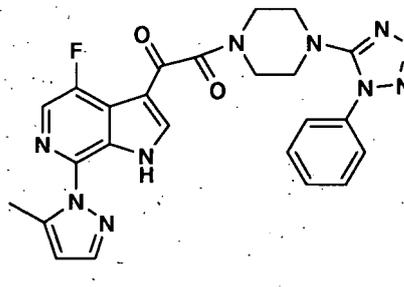
25 **Preparación de 1-(4-fluoro-7-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona**

(Compuesto B-2) y 1-(4-fluoro-7-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona

(Compuesto B-3)



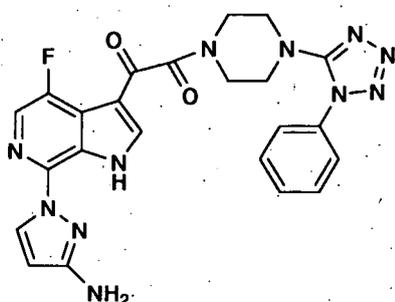
Compuestos B-2



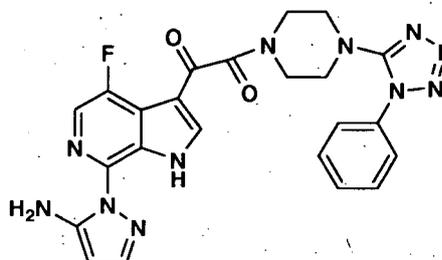
Compuesto B-3

Una mezcla de 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il) etano-1,2-diona (50 mg, 0,1 mmol), carbonato de potasio (13 mg, 0,1 mmol), cobre (6,0 mg, 0,1 mmol) y 3-metilpirazol (32 ul, 0,4 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,5 ml) se calentó a 160 °C durante 6 h. Se añadió MeOH (3 ml) y la solución se filtró a través de Celite. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando 1-(4-fluoro-7-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (6,9 mg) como un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 5H), 6,25 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,36 (s, 3H). CL-EM m/e 501 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tiempo de ret: 2,34 min (procedimiento 2) y 1-(4-fluoro-7-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il) etano-1,2-diona (13,7 mg), RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (m, 1H), 8,08 (bs, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 5H), 6,27 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,83 (s, 3H) CL-EM m/e 501 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tiempo de ret: 2,34 min (procedimiento 2).

15 Preparación de 1-(7-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-4) y 1-(7-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-5)



Compuesto B-4

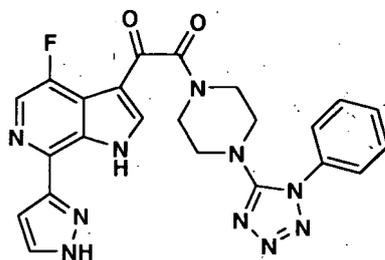


Compuesto B-5

20 Una mezcla de 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il) etano-1,2-diona (100 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (26 mg, 0,2 mmol), cobre (13 mg, 0,2 mmol) y 3-aminopirazol (100 ul, 1 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (0,5 ml) se calentó a 160 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando 1-(7-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (15,9 mg) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 5,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,25 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,16 (m, 2H) CL-EM: CL-EM m/e 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tiempo de ret: 1,26 min (procedimiento 3) y 1-(7-(5-amino-1H-pirazol-1-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il) etano-1,2-diona (8,8 mg), RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (m, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,60 (m, 6H), 6,94 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,16 (m, 2H) CL-EM m/e 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tiempo de ret: 1,26 min (procedimiento 3).

Preparación de 1-(4-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona

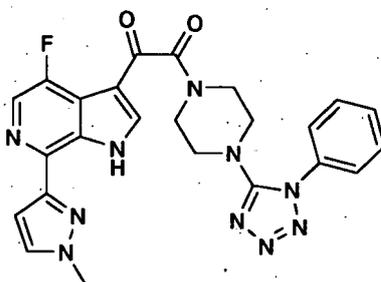
B-28



Una mezcla de ácido 2-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (500 mg, 1,0 mmol) (compuesto B-1), 3-(tributylestannil)-1H-pirazol (358 mg, 1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (346 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 110 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF y metanol, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El producto bruto se volvió a disolver después en DMF y se purificó usando HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg, 37 %) RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,17 (s, 2 H) 3,33 (s, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H). CL-EM: m/e 487 (M+H) $^+$, tiempo de ret: 1,32 min (procedimiento 2).

10 *Preparación de 1-(4-fluoro-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona*

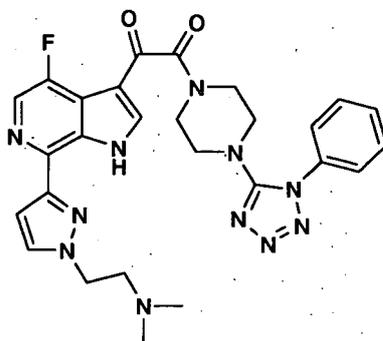
B-29



Se trató 1-(4-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)-etano-1,2-diona (30 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) con hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 31,2 mg, 0,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió yoduro de metilo (56 μl , 0,9 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se inactivó con H_2O y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 67 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,15 (s, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 6,92 (s, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 7,69 (s, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,30 (d, $J=12,83$ Hz, 2 H) 12,30 (s, 1 H). CL-EM: m/e 501 (M+H) $^+$, tiempo de ret: 1,37 min (procedimiento 3).

20 *Preparación de 1-(7-(1-2-(dimetilamino)etil-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona*

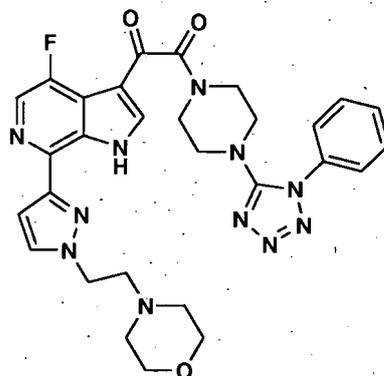
B-30



Se trató 1-(4-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)-etano-1,2-diona (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) con hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 33,0 mg, 0,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (115,2 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 34 %). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 2,96 (s, 6 H) 3,37 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,68 (s, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H). CL-EM m/e 558 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,37 min (procedimiento 3).

10 *Preparación de 1-(4-fluoro-7-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona*

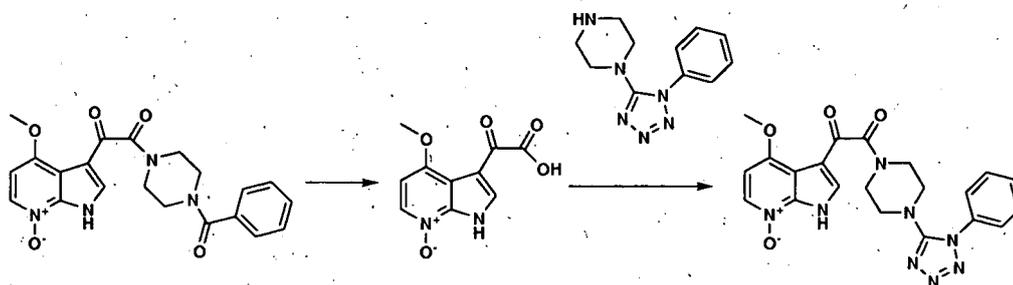
B-31



Se trató 1-(4-fluoro-7-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)-etano-1,2-diona (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) con hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 33 mg, 0,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 4-(2-cloroetil)morfolina (149 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 67 %). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,43 (s, 1 H) 3,77 (s, 5 H) 3,81 (s, 5 H) 4,08 (s, 2 H) 4,28 (s, 3 H) 4,37 (s, 4 H) 5,27 (s, 6 H) 7,56 (s, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 2 H) 8,13 (s, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H). m/e 600 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,22 min (procedimiento 3).

20 *Preparación de 7-óxido de 4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina*

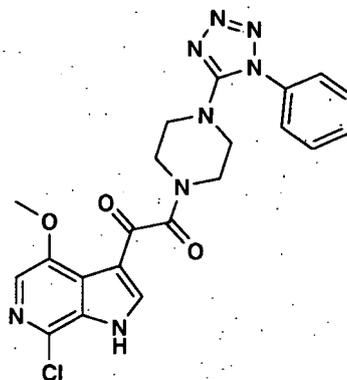
B-32



Se calentó 7-óxido de 3-(2-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-oxoacetyl)-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,0 g, 4,9 mmol) en una solución acuosa al 10 % de HCl (20 ml) a 100 °C durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo y cloroformo. Se añadió NaOH (1 N) hasta alcanzar un pH=7. Después se añadió acetato de etilo para lavar el sólido. El sólido que contiene 7-óxido de 3-(carboxycarbonyl)-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una mezcla del sólido que contenía 7-óxido de 3-(carboxycarbonyl)-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina anterior (200 mg, 0,84 mmol), trietilamina (0,5 ml, sssss), 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazina (234 mg, 1,01 mmol) y TBTU (404 mg, 1,26 mmol) se agitó a ta en DMF (1 ml) durante 24 h. Se añadió H₂O y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 4 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,32 (s, 2 H) 3,37 (s, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 6,83 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=6,71 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H) 8,34 (d, J=6,71 Hz, 1 H). CL-EM: m/e 449 (M+H)⁺, tiempo de ret: 0,99 min (procedimiento 2).

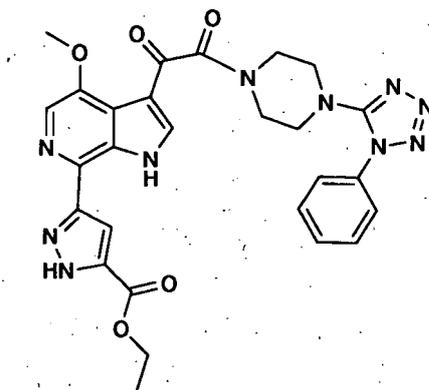
Preparación de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-yl)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)etano-1,2-diona (Compuesto B-6)



Compuesto B-6

A una solución de ácido 2-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (5,3 g, 20,8 mmol) (preparado tal como se describe en el documento US20050090522A1) en DMF (100 ml) se añadió 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazina (4,8 g, 20,8 mmol), TBTU (7,4 g, 23,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12,0 ml, 68,9 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo remanente se disolvió en MeOH caliente. Después de enfriar, se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con H₂O (3 x 75 ml). El licor madre se concentró a presión reducida, después se sometió a una segunda cristalización usando el mismo procedimiento. Los precipitados combinados dieron 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-yl)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)etano-1,2-diona como un sólido marrón claro (7,3 g, 15,6 mmol). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 2H). CL-EM: m/e 467,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,99 min (procedimiento 2).

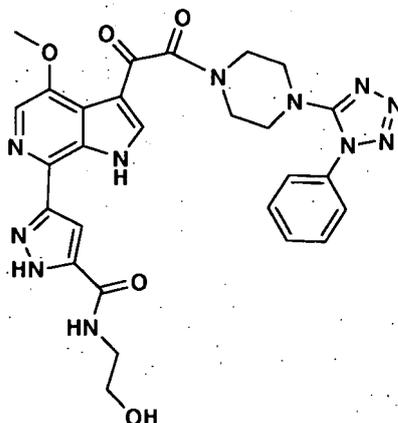
Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-yl)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto B-7)



(Compuesto B-7)

5 A una suspensión de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (2,50 g, 5,35 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) en un recipiente sellable se añadió 3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,30 g, 5,36 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,86 g, 1,61 mmol). La mezcla se purgó con N₂, el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con MeOH (50 ml). Los sólidos remanentes se eliminaron por filtración y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (25 mL). El disolvente remanente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se cargó en un gel de sílice. Después de secar la sílice, se activó una columna usando el sistema biotage con un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂ del 0 al 10 %. Después de concentrar las fracciones deseadas, se recuperaron 1,05 g de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo un sólido naranja CL-EM: m/e 571,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,01 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₃) δ ppm 12,39 - 12,72 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,52 - 7,76 (m, 6 H) 4,68 - 4,85 (m, 1 H) 4,38 (c, J=7,02 Hz, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 2 H) 3,28 - 3,36 (m, 2 H) 3,14 - 3,22 (m, 2 H) 1,36 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

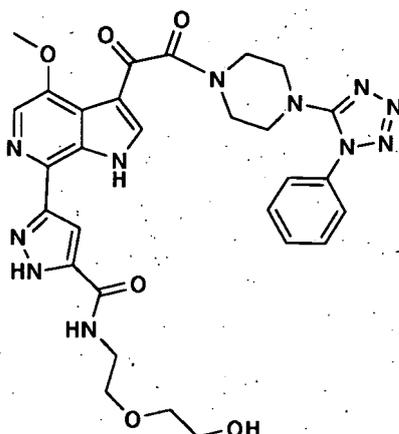
15 *Preparación de N-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-8)*



(Compuesto B-8)

20 Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con etanolamina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en la HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,085 g de la N-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 586,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,19 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,51 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 6 H) 7,25 (s a, 1H) 4,01 (s, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 3,55 (t, J=6,22 Hz, 2 H) 3,27 - 3,48 (m, 7 H) 3,16 (s, 2 H).

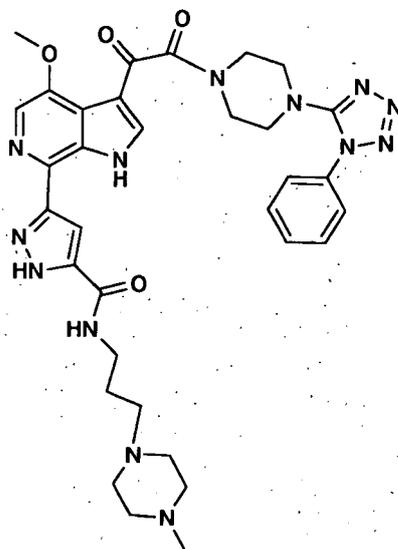
30 *Preparación de N-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-9)*



(Compuesto B-9)

Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con 2-(2-aminoetoxi)etanol (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,064 g de la N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 630,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,84 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,55 - 8,62 (m, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 1 H) 7,53 - 7,75 (m, 6 H) 4,07 - 4,18 (m, 3 H) 3,79 3,88 (m, 2 H) 3,58 - 3,76 (m, 8 H) 3,29 - 3,43 (m, 6 H).

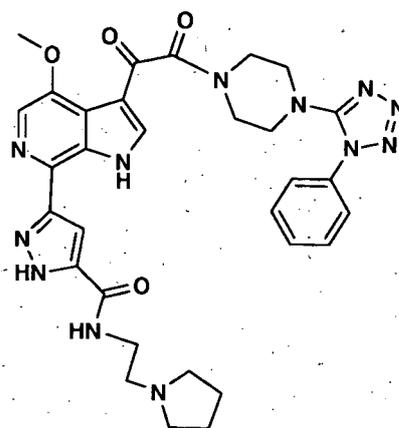
Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-N-(3,4-metilpiperazin-il)propil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-10)



(Compuesto B-10)

Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con 1-(3-aminopropil)-4-metil-piperazina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,093 g de la 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-N-(3,4-metilpiperazin-il)propil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 682,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,11 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12,48 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,53 - 7,72 (m, 6 H) 4,01 (s, 3 H) 3,10 - 3,79 (m, 20 H) 2,89 (s, 3 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H).

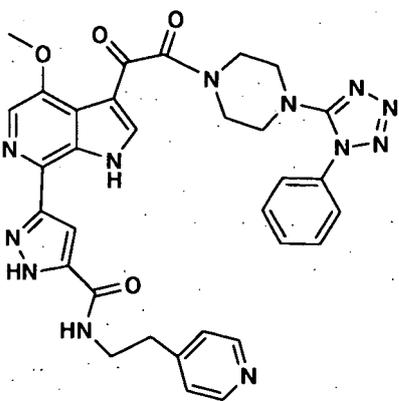
Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2-yl)piridin-7-il)-N-(2-(pirolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-11)



(Compuesto B-11)

5 Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con 1-(2-aminoetil)-pirrolidina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,100 g de la 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido naranja oscuro. CL-EM m/e 639,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,78 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,55 - 7,73 (m, 6 H) 4,11 (s, 3 H) 3,79 - 3,92 (m, 4 H) 3,13 - 3,67 (m, 12 H) 2,03 - 2,25 (m, 4 H).

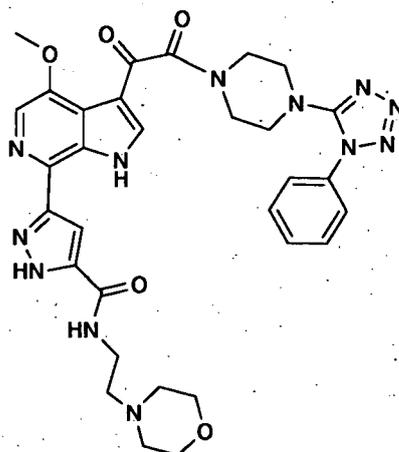
10 *Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-12)*



(Compuesto B-12)

15 Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con 4-(2-aminoetil)-piridina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,035 g de la 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 647,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,77 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,74 - 8,83 (m, 2 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H) 8,02 - 8,12 (m, 3 H) 7,56 - 7,74 (m, 6 H) 4,08 - 4,16 (m, 3 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,28 - 3,45 (m, 6 H).

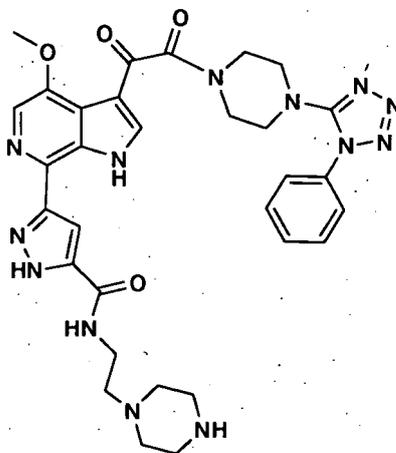
25 *Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-13)*



(Compuesto B-13)

Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,075g, 0,131 mmol) con 4-(2-aminoetil)-morfolina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,073 g de la 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 655,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,74 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,56 – 7,74 (m, 6 H) 3,17 – 4,17 (m, 23 H).

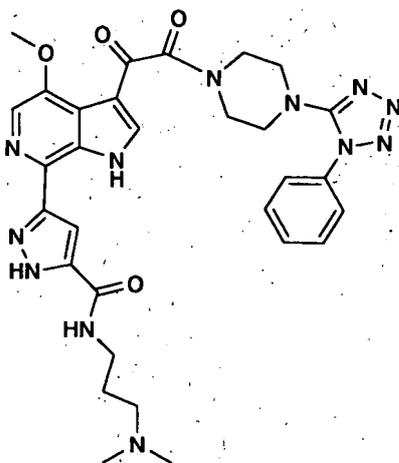
Preparación de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (Compuesto B-14)



(Compuesto B-14)

Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,175 mmol) con 1-(2-aminometil)piperazina (0,75 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 67 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,089 g de la 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido pardo. CL-EM: m/e 654,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,73 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,54 - 8,62 (m, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 7,54 - 7,74 (m, 6 H) 4,08 - 4,16 (m, 3 H) 3,77 - 3,89 (m, 4 H) 3,60 (s, 10 H) 3,22 - 3,47 (m, 6 H).

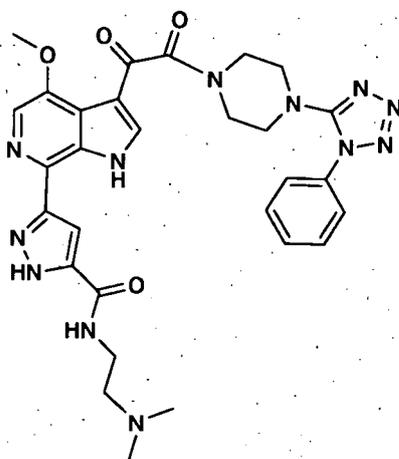
Preparación de N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto B-15)



(Compuesto B-15)

5 Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,125 g, 0,219 mmol) con 3-dimetilaminopropilamina (0,70 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 36 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,010 g de la N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 627,6 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,75 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,78 - 9,19 (m, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,55 - 7,73 (m, 6 H) 4,00 (s, 3 H) 2,70 - 2,79 (m, 6 H) 2,68 - 3,93 (m, 12 H) 1,96 - 2,15 (m, 2 H).

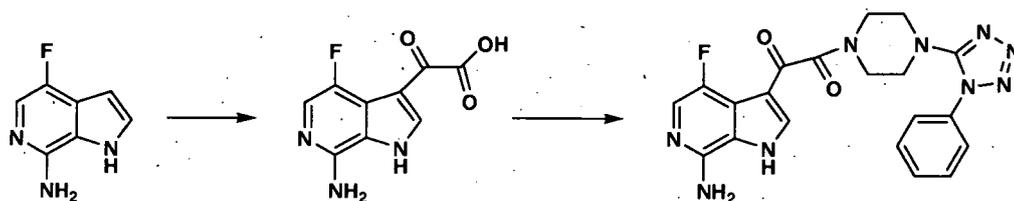
10 *Preparación de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (Compuesto B-16)*



(Compuesto B-16)

15 Se combinó 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,05 g, 0,088 mmol) con N,N-dimetiletilendiamina (0,70 ml) en un tubo sellable. La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló. La mezcla se agitó a durante 38 h a ta. La mezcla se diluyó con DMF y se cargó en una HPLC prep en fase inversa para su purificación. Después de concentrar las fracciones que contenían producto, se recuperaron 0,020 g de la N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA como un sólido pardo. CL-EM: m/e 613,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,75 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,59 - 7,73 (m, 6 H) 4,13 (s, 3 H) 3,82 - 3,86 (m, 4 H) 3,62 - 3,66 (m, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 3,33 - 3,37 (m, 2 H) 3,03 (s, 6 H).

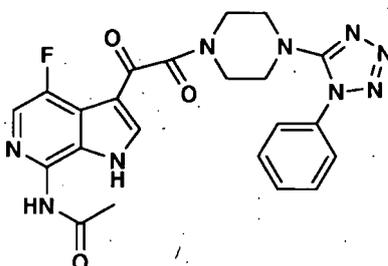
25 *Preparación de 1-(7-amino-4 fluoro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-17)*

**Compuesto B-17**

Se añadió 4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7-amina (2,26 g, 15 mmol) a una mezcla de AlCl_3 (12,0 g, 90,0 mmol) y cloruro de etilmetilimidazolio (4,38 g, 30,0 mmol). Se añadió lentamente cloroacetato de metilo (3,6 ml, 30,0 mmol) a la solución anterior y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. El recipiente de reacción se dispuso en un baño de hielo y se añadió lentamente agua hasta que se formó un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración y se suspendió en DMF. Se añadió TFA (7 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió cloroformo (50 ml) y el sólido se recogió por filtración proporcionando ácido 2-(7-amino-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético como un sólido amarillo brillante (2,3 g, 90 % de pureza). CL-EM: m/e 238 ($\text{M}+\text{H}^+$), tiempo de ret: 0,96 min (procedimiento 3).

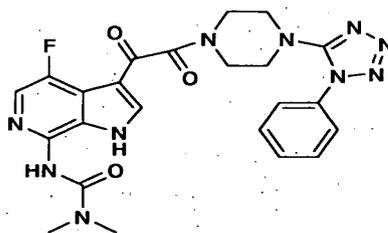
Se disolvió ácido 2-(7-amino-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (2,3 g, 10,0 mmol) en DMF (66 ml) y se trató con 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (2,31 g, 10,0 mmol), trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) y TBTU (3,5 g, 11,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua. Precipitó un sólido blanco y se recogió mediante filtración y recristalización con MeOH proporcionando el compuesto del título (2,4 g) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 8,53 (s, 1H), 7,81 (d, $J=4,0$ Hz; 1H), 7,75-7,54 (m, 5H), 3,69 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (m, 2H). CL-EM: m/e 436 ($\text{M}+\text{H}^+$), tiempo de ret: 1,73 min (procedimiento 2).

Preparación de N-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)acetamida (Compuesto B-18)

**Compuesto B-18**

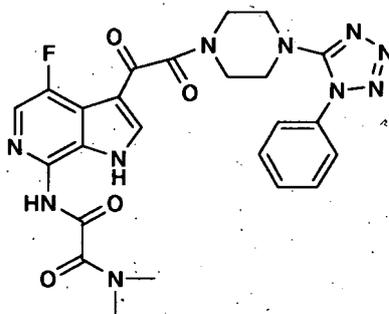
Se disolvió 1-(7-amino-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (100 mg, 0,23 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C. Se añadió cloruro de acetilo (65 μl , 0,92 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, $J=1,0$ Hz; 1H), 7,70-7,58 (m, 5H), 3,69 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,17 (s, 3H). CL-EM: m/e 478 ($\text{M}+\text{H}^+$), tiempo de ret: 1,07 min (procedimiento 3).

Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)-1,1-dimetiluea (Compuesto B-19)

**Compuesto B-19**

Se disolvió 1-(7-amino-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (100 mg, 0,23 mmol) en piridina (1 ml). Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (0,21 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido pardo pálido (10 mg). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). CL-EM: m/e 507 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,04 min (procedimiento 3).

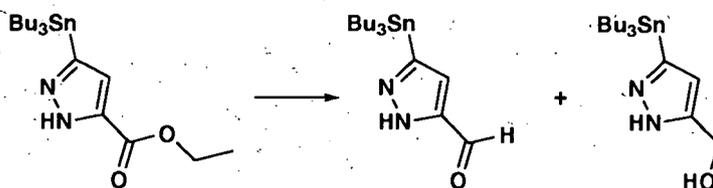
Preparación de N₁-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N₂,N₂-dimetiloxalamida (Compuesto B-20)



Compuesto B-20

Se disolvió 1-(7-amino-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) y se trató con ácido *N,N*-dimetiloxámico (27 mg, 0,23 mmol), base de Hunig (0,14 ml, 0,8 mmol) y TBTU (81 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua. Precipitó un sólido y se recogió por filtración, se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC prep en fase inversa proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11 mg). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 5H), 5,76 (m, 1H), 4,10- 3,10 (m, 6H), 3,16 (s, 6H). CL-EM: m/e 535 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,33 min (procedimiento 1).

Preparación de 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-carbaldehído y 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol



Una solución de 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (3,94 g, 9,18 mmol) en tolueno (10 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de DIBAL-H en tolueno (11,5 ml, 11,5 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 9 h. Después de 9 h, la mezcla se inactivó cuidadosamente con H₂O (50 ml) mientras la mezcla se estaba enfriando aún. La mezcla se fraccionó con EtOAc y el compuesto se extrajo (4 X 75 ml) con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando el sistema biotage con un gradiente de EtOAc del 0 al 40 % en hexanos para retirar en primer lugar el aldehído y el material de partida no reaccionado. Después la columna se purgó con una solución de CH₂Cl₂ al 50 % en MeOH para retirar el alcohol remanente. Después de concentrar las fracciones deseadas, se recuperó 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (1,125 g) como un aceite incoloro transparente y se recuperó 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (0,525 g) como un sólido blanco. CL-EM: m/e 387,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,01 min (procedimiento 3) para el 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-carbaldehído y CL-EM: m/e 389,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,59 min (procedimiento 2) para el 3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol.

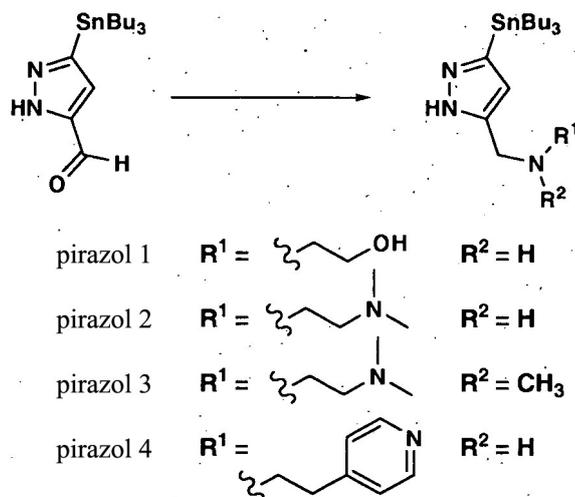
Los intermedios de aminopirazol siguientes se formaron mediante el procedimiento de aminación reductora estandarizado siguiente

2-((3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)etanol (pirazol 1)

N¹,N¹-dimetil-N²-((3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina (pirazol 2)

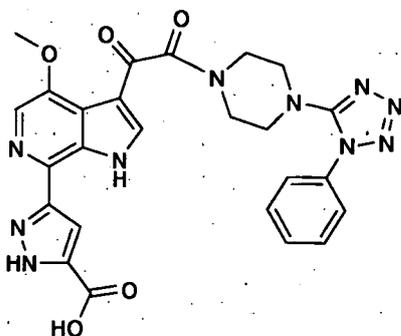
N¹,N¹,N²-trimetil-N²-((3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina (pirazol 3)

2-(piridin-4-il)-N-((3-(tributilestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etanamina (pirazol 4)



5 A una solución de 3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-carbaldehído (1,0 eq, aproximadamente una escala de 0,5 mmol) en DCE (2-3 ml) se añadió AcOH (1,0 eq) seguido por la amina (1,05-1,1 eq) y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 h. La mezcla se basificó con NaOH 1 N (pH = 13) y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , el agente de secado se eliminó por filtración y la solución resultante se concentró a presión reducida. No fue necesaria ninguna purificación adicional. CL-EM: m/e 432,1 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,52 min (procedimiento 2) para el 2-(3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)etanol. CL-EM: m/e 459,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 3,44 min (procedimiento 4) para la N₁,N₁-dimetil-N₂-(3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina. CL-EM: m/e 459,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,65 min (procedimiento 2) para la N¹,N¹,N²-trimetil-N²-(3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina. CL-EM: m/e 493,6 (M+H)⁺, tiempo de ret: 4,29 min (procedimiento 5) para la 2-(piridin-4-il)-N-(3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etanamina.

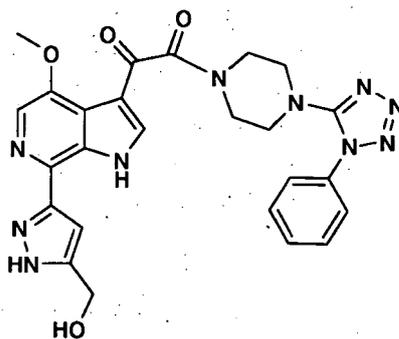
Preparación de ácido 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (Compuesto B-21)



(Compuesto B-21)

15 A una suspensión de 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,124 g, 0,217 mmol) en DMF (1,5 ml) y H_2O (1,5 ml) se añadió monohidrato de LiOH (0,027 g, 0,651 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h. La reacción no se complete, de modo que se añadieron 0,05 g de hidrato de LiOH junto con 2 ml de H_2O a la mezcla y se calentó de nuevo a 120 °C. Después de 24 h de calentamiento, la reacción estaba casi completa por CL-EM, de modo que se enfrió a ta y se acidificó (pH = 1) con HCl 6 N. La mezcla se diluyó con H_2O y se fraccionó con EtOAc. El producto precipitó de entre las dos capas y se recogió mediante filtración. Los sólidos se lavaron con MeOH frío y H_2O . El ácido 3-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,08 g) se recogió como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/e 542,97 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,86 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,10 - 12,22 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,56 - 7,77 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 3,40 - 3,46 (m, 2 H) 3,29 - 3,36 (m, 2H) 3,14 - 3,20 (m, 2H).

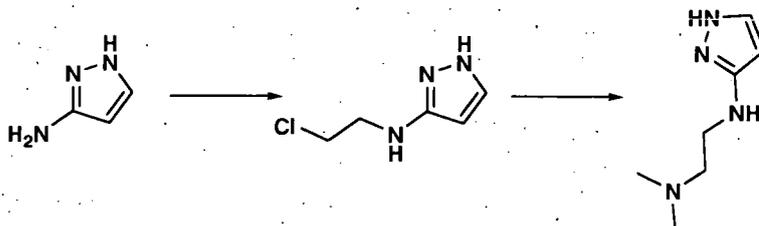
Preparación de 1-(7-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-22)



(Compuesto B-22)

5 En un recipiente sellable se preparó una mezcla de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,150 g, 0,321 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió (3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metanol (0,137 g, 0,353 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,150 g, 0,130 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el recipiente se selló. Después la mezcla se calentó a 120 °C durante 14 h. Después se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con DMF y se filtró a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. El líquido se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF. La solución de DMF se purificó mediante HPLC prep proporcionando 0,037 g de un sólido blancuzco como la 1-(7-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona. CL-EM: m/e 529,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,78 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,56 - 7,80 (m, 5 H) 7,16 (s, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 3,83 - 3,87 (m, 2 H) 3,63 - 3,68 (m, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H).

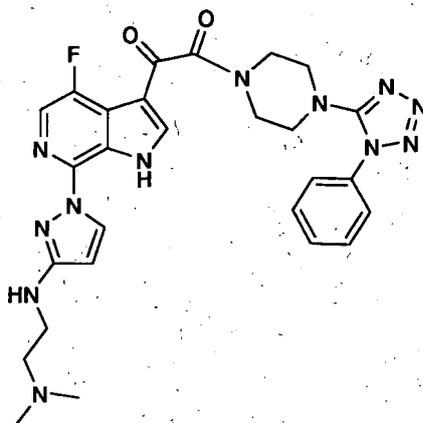
Preparación de N¹,N¹-dimetil-N²-(1H-pirazol-3-il)etano-1,2-diamina



15 Se disolvió 3-aminopirazol (5,0 g, 60,2 mmol) en AcOH (20 ml). Se añadió lentamente una solución al 50 % en H₂O de cloroacetaldehído (8,0 ml, 63,2 mmol) a la mezcla. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro de sodio (4,2 g, 66,8 mmol) en dos porciones en un periodo de diez minutos a la solución enfriada. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 5 h. La mezcla se basificó cuidadosamente con NaOH 1 N hasta pH = 10. La mezcla se fraccionó con CH₂Cl₂ y se extrajo cinco veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se activó una columna para purificar el producto usando un gradiente de MeOH a del 0 al 5 % en CH₂Cl₂. La N-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-amina resultante se recuperó como un aceite incoloro transparente (2,1 g). CL-EM: m/e 146,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 0,72 min (procedimiento 3).

25 En un recipiente sellable, se combinó la N-(2-cloroetil)-1H-pirazol-3-amina (0,214 g, 1,47 mmol) con 1,5 ml de dimetilamina (40 % en H₂O). El recipiente de mezcla se selló y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta y se transfirió a un matraz de fondo redondo con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida dando la N¹,N¹-dimetil-N²-(1H-pirazol-3-il)etano-1,2-diamina con un rendimiento cuantitativo. CL-EM: m/e 155,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 0,96 min (procedimiento 3).

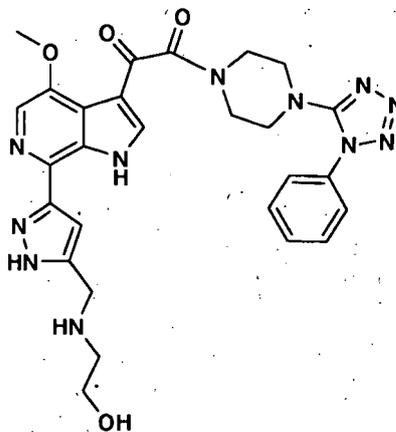
Preparación de 1-(7-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (Compuesto B-23)



(Compuesto B-23)

Se combinó 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,100 g, 0,200 mmol) con la N¹,N¹-dimetil-N²-(1H-pirazol-3-il)etano-1,2-diamina (0,140 g, 0,200 mmol), 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml), K₂CO₃ (0,028 g, 0,200 mmol) y Cu en polvo (0,013 g, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con DMF. La mezcla de DMF se filtró a través de un tapón de celite para eliminar los sólidos y la solución se purificó mediante HPLC prep. Después de la purificación, la 1-(7-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (0,010 g) se recuperó como un sólido marrón. CL-EM m/e 573,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,88 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 (d, J=2,52 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,95 (d, J=2,06 Hz, 1 H) 7,56-7,72 (m, 5 H) 6,01 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 3,59 - 3,64 (m, 2 H) 3,42 - 3,46 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 2,95 (s, 6 H).

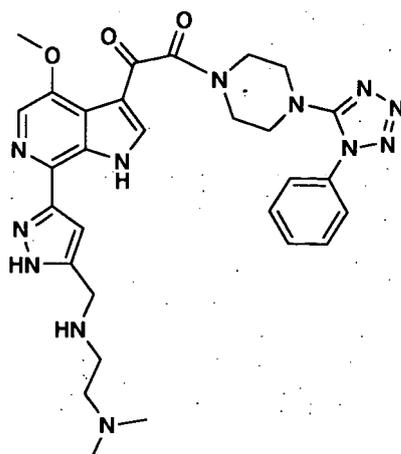
Preparación de 1-(7-(5-((2-hidroxietilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (Compuesto B-24)



(Compuesto B-24)

En un recipiente sellable se preparó una mezcla de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,240 g, 0,509 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió 2-((3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)etanol (0,241 g, 0,560 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,177 g, 0,153 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el recipiente se selló. Después la mezcla se calentó a 120 °C durante 14 h. Después se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con DMF y se filtró a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. El líquido se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF. La solución de DMF se purificó mediante HPLC prep proporcionando 0,050 g de un sólido amarillo claro como la 1-(7-(5-((2-hidroxietilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA. CL-EM: m/e 572,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,68 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,60 - 7,75 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 4 H) 3,62 - 3,68 (m, 2 H) 3,24 - 3,45 (m, 6 H).

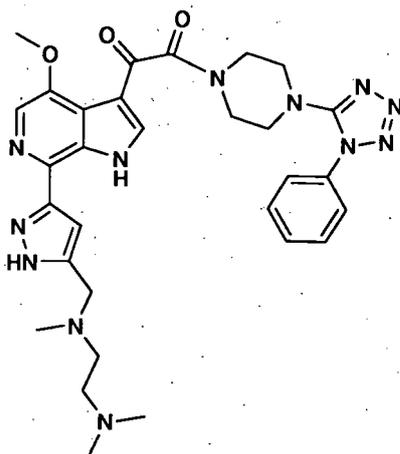
Preparación de 1-(7-(5-((2-dimetilamino)etilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (Compuesto B-25)



(Compuesto B-25)

En un recipiente sellable se preparó una mezcla de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,140 g, 0,306 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió 2-((3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)etano (0,14 g, 0,306 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,106 g, 0,092 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el recipiente se selló. Después la mezcla se calentó a 120 °C durante 15 h. Después se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con DMF y se filtró a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. El líquido se concentró a presión reducida y el residuo se adsorbió en gel de sílice. Se activó una columna ultrarrápida usando un gradiente del 0 al 100 % de MeOH en CH₂Cl₂. Todavía había producto en la columna, de modo que se purgó con DMF para retirar el producto. La mayor parte de la DMF se eliminó a presión reducida y se eliminó adicionalmente disolviendo el producto en CH₂Cl₂ y lavando la capa orgánica 5 veces con H₂O. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La 1-(7-(5-((2-dimetilamino)etilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (0,053) se recuperó como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/e 599,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,73 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,27 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,54 - 7,68 (m, 5 H) 6,92 (s, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 3,93 (s, 2 H) 3,77 - 3,82 (m, 2 H) 3,52 - 3,58 (m, 2 H) 3,35 - 3,40 (m, 2 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 2,78 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 2,53 (t, J=6,71 Hz, 2 H) 2,28 (s, 6 H).

Preparación de 1-(7-(5-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (Compuesto B-26)

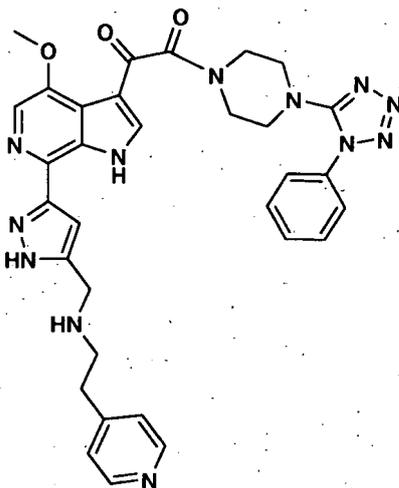


(Compuesto B-26)

En un recipiente sellable se preparó una mezcla de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,165 g, 0,353 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió N₁,N₁,N₂-trimetil-N₂-2-((3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina (0,175 g, 0,371 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,122 g, 0,106 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el recipiente se selló. Después la mezcla se calentó a 120 °C durante 15 h. Después la reacción fue incompleta por CL-EM, se añadieron 0,050 g adicionales de N¹,N¹,N²-trimetil-N²-((3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etano-1,2-diamina junto con 0,075 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Después la mezcla se purgó con N₂, se selló y se recalentó a 120 °C durante 6 h. Después se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con DMF y se filtró a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. El líquido se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF. La solución de DMF se

purificó mediante HPLC prep proporcionando 0,040 g de un sólido amarillo claro como la 1-(7-(5-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA. CL-EM: m/e 613,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,80 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,59 - 7,74 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 4,33 (s, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 3,82 - 3,87 (m, 2 H) 3,62 - 3,67 (m, 2 H) 3,56 (t, J=6,56 Hz, 2 H) 3,39 - 3,44 (m, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 4 H) 2,99 (s, 6 H) 2,66-2,69 (m, 3 H).

Preparación de 1-(4-metoxi-7-(5-((2-(piridin-4-il)etilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA (Compuesto B-27)

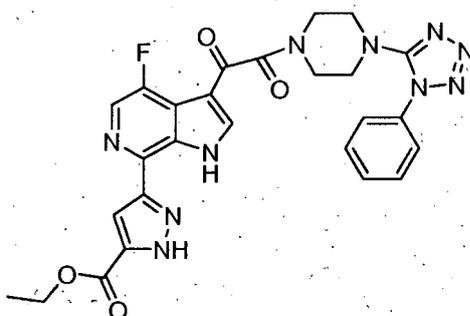


(Compuesto B-27)

En un recipiente sellable se preparó una mezcla de 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,195 g, 0,417 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml). Se añadió 2-(piridin-4-il)-N-((3-(tributylestannil)-1H-pirazol-5-il)metil)etanamina (0,205 g, 0,417 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,144 g, 0,125 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el recipiente se selló. Después la mezcla se calentó a 120 °C durante 14 h. Después se enfrió a ta, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y MeOH y se filtró a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con MeOH para asegurar que no se dejaba detrás ningún producto. El líquido se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF. La DMF se purificó mediante HPLC prep dando 0,028 g de un sólido amarillo claro como la 1-(7-(5-((2-hidroxi-etilamino)metil)-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA. CL-EM: m/e 633,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,70 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,80 - 8,85 (m, J=6 10 Hz, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 8,05-8,10 (m, 3 H) 7,59 - 7,73 (m, 5 H) 7,50 (s, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,60 - 3,68 (m, 4 H) 3,04 - 3,07 (m, 6 H).

Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazo-carboxilato de etilo

B-33

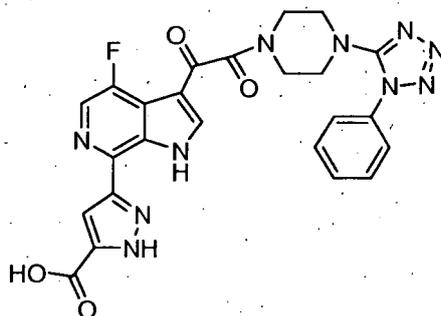


A un tubo sellado que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (Compuesto B-1) (1,24 g, 2,48 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 3-(tributylstannil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,12 g, 2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,87 g, 0,75 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se selló y se calentó a 100 °C. Después de 14 h de calentamiento, la mezcla de enfrió a ta, se diluyó

con MeOH y después se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos. La solución se concentró a presión reducida y se volvió a disolver en DMF. La solución de DMF se cargó en la HPLC prep para su purificación. Después de la purificación, el producto del título se aisló como un sólido blancuzco (0,901 g). CL-EM: m/e 559,6 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,283 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14,52 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H) 8,26 - 8,41 (m, 2 H) 7,36 - 7,76 (m, 6 H) 4,29 - 4,47 (m, J=6,71 Hz, 2 H) 3,09 - 3,80 (m, 8 H) 1,36 (s, 3 H).

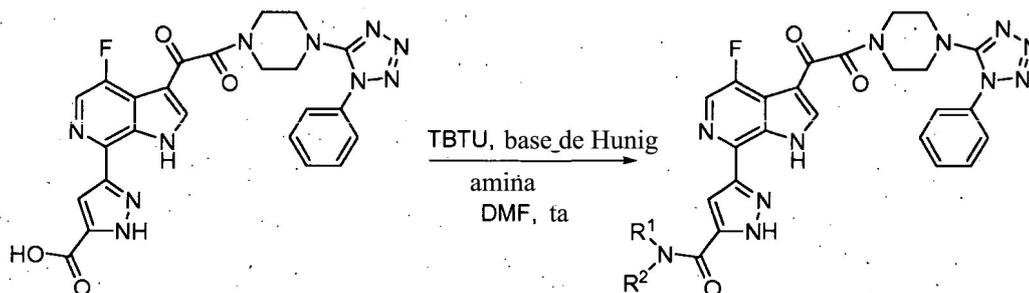
Preparación de ácido 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxílico

B-33



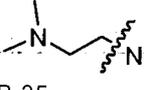
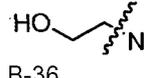
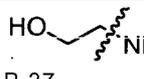
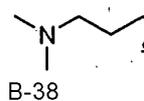
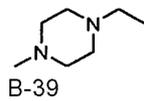
10 A un matraz de fondo redondo que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,058 g, 0,10 mmol) en DMF (5 ml) y agua (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,044 g, 1,05 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 21,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió HCl a PH = 1. Precipitaron sólidos de la solución y se recogieron por filtración dando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,03 g). CL-EM: m/e 531,15 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,10 min
15 (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14,37 (s, 1 H) 13,58 (s, 1 H) 12,23 (s, 1 H) 8,21 - 8,42 (m, 2 H) 7,52 - 7,77 (m, 5 H) 7,35 (s, 1 H) 3,08 - 3,76 (m, 8 H).

Se prepararon pirazolcarboxamidas usando dos procedimientos diferentes. Se proporciona un procedimiento general para cada procedimiento junto con caracterizaciones de esos compuestos a partir de cada procedimiento.



20 **Procedimiento 1**

A un recipiente que contenía ácido 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,02-0,07 g, 1 equiv) en DMF (2 ml) se añadió base de Hunig (0,2 ml) seguida por la amina (1,2 equiv) y TBTU (1,1 equiv). La mezcla se purgó con N₂ y se agitó a ta. Después de 15-72 h, la mezcla se inactivó con agua y la solución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos remanente. La solución de DMF se purificó mediante HPLC prep dando los productos de amida como sus sales de TFA.
25

R ₁	R ₂	Recuperación de masa después de la purificación	CL/EM(M + 1) (Procedimiento 2)	Tiempo de retención (minutos)	Nombre del compuesto
 B-35	CH ₃	7 mg	615,8	1,90	N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-36	CH ₃	31 mg	588,3	2,01	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N(2-hidroxi)etil)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-37	H	148mg	574,6	201	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-38	CH ₃	9,4 mg	629,6	1,90	N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-39	H	13 mg	670,4	1,87	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-(3-(4-metil)piperazin-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

Compuesto: N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,37 - 8,42 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,58 - 7,74 (m, 5 H) 7,49 (s, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 2 H) 3,82 - 3,87 (m, 2 H) 3,61 - 3,67 (m, 2 H) 3,27 - 3,55 (m, 9 H) 3,06 (s, 6 H)

Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-hidroxi)etil)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 10 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,45 (s, 1 H) 8,28 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,57-7,71 (m, 5 H) 7,42 (d, J=6,71 Hz, 1 H) 3,71 - 3,89 (m, 6 H) 3,62 - 3,66 (m, 2 H) 3,16 - 3,46 (m, 7 H).

Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,24 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 5 H) 7,44 (s, 1 H) 3,81 - 3,85 (m, 2 H) 3,76 (t, J=565 Hz, 2 H) 3,61 - 3,66 (m, 2 H) 3,55 (t, J=5,65 Hz, 2 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 3,29 3,35 (m, 2 H).

Compuesto: N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

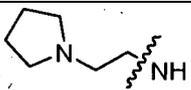
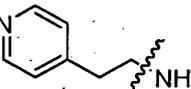
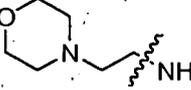
RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,59 - 7,73 (m, 5 H) 7,47 (s, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 2 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 3,62 - 3,66 (m, 2 H) 3,16 - 3,48 (m, 7 H) 2,97 (s, 6 H) 2,87 - 2,91 (m, 2 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H).

Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 5 RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 8,27 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,58 7,74 (m, 5 H) 7,46 (s, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 2 H) 3,60 - 3,66 (m, 2 H) 3,27 - 3,58 (m, 14 H) 3,05 - 3,12 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H)

Procedimiento 2:

- 10 A un recipiente sellable que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,05 g, 0,09 mmol) se añadió la amina (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante tres días, después se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos. La solución en DMF se purificó después mediante HPLC prep dando los productos de amina deseados.

R ₁	R ₂	Recuperación de masa después de la purificación	LC/MS (M + 1) (Procedimiento 2)	Tiempo de retención (minutos)	Nombre del compuesto
 B-40	H	39,7 mg	627,4	1,92	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-41	H	40,2 mg	635,3	1,94	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA
 B-42	H	23,6mg	643,5	1,91	3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 15 Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,25 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 7,56-7,70 (m, 5 H) 7,45 (s, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 6 H) 3,61 - 3,66 (m, 2 H) 3,50 (t, $J=5,80$ Hz, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 3,29 - 3,35 (m, 2 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 2,01 - 2,26 (m, 4 H)

- 20 Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

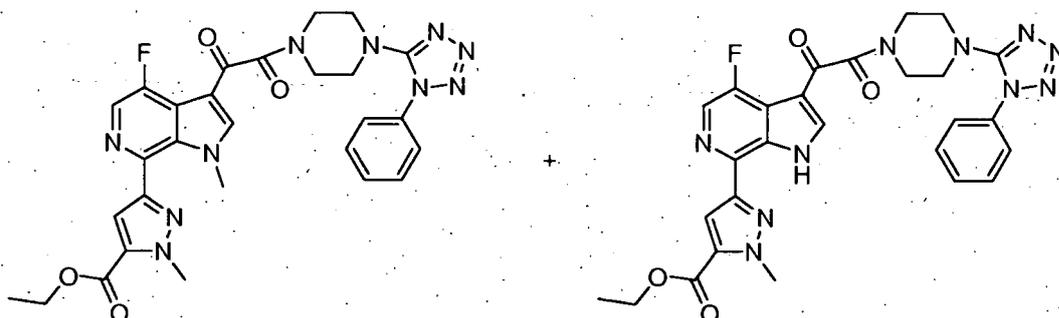
RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,78 (d, $J=6,71$ Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,23 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=6,71$ Hz, 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 5 H) 7,38 (s, 1 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 3,61 - 3,64 (m, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 6 H).

Compuesto: 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

- 25 RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,27 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H) 7,58-7,71 (m, 5 H) 7,47 (s, 1 H) 4,11 (s, 2 H) 3,68 - 3,89 (m, 8 H) 3,63 (d, $J=4,88$ Hz, 4 H) 3,61 - 3,65 (m, 2 H) 3,48 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,40 (m, 2 H),

Preparación de 3-(4-fluoro-1-metil-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il) piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo.

B-43 y B-60



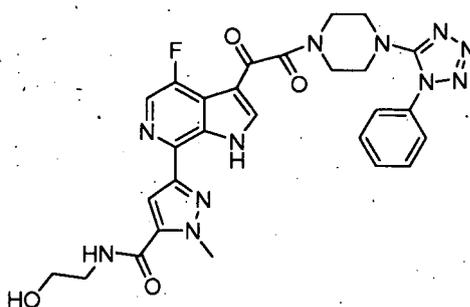
A una solución de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,09 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota una solución 2 M en THF de NaHMDS (0,11 ml, 0,22 mmol) seguido por MeI (0,05 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante 60 minutos a ta y se inactivó con 2 ml de H₂O. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DMF. La solución en DMF se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar los sólidos remanentes y se purificó mediante HPLC prep dando 3-(4-fluoro-1-metil-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo [2,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,011 g) y 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,011 g) como los productos.

3-(4-fluoro-1-metil-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo CL-EM: m/e 587,7 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,213 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 5 H) 7,25 (s, 1 H) 4,40 (c, J=6,92 Hz, 2 H) 4,27 (s, 3 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 2 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 1,39 (t, J=7,02 Hz, 3 H).

3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo CL-EM: m/e 573,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,747 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,48 - 7,67 (m, 5 H) 4,35 - 4,48 (m, 2 H) 4,31 (s, 3 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 3,62 - 3,72 (m, 2 H) 3,30 - 3,47 (m, 4 H) 1,34 - 1,49 (m, 3 H).

Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

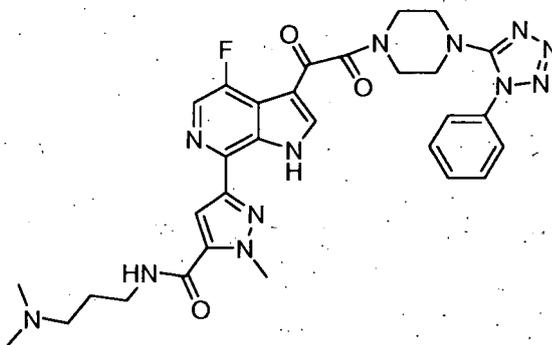
B-44



A un recipiente sellable que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,047 g, 0,08 mmol) se añadió etanolamina (0,7 ml). La mezcla se selló y se calentó a 50 °C durante 20,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA (0,014 g) como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 588,7 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,03 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 6 H) 4,29 (s, 3 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 3,54 - 3,64 (m, 4 H) 3,40 (s, 2 H) 3,29 - 3,34 (m, 2 H) 2,79 (s, 1 H).

Preparación de N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

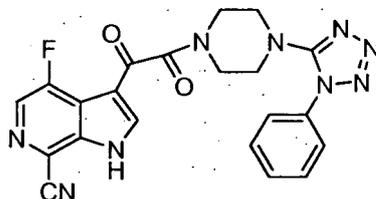
B-45



A un recipiente sellable que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,058 g, 0,10 mmol) se añadió N_1,N_1 -dimetilpropano-1,3-diamina (0,7 ml). La mezcla se selló y se calentó a 50 °C durante 20,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar los sólidos. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida TFA ((0,020 g) como un sólido blancuzco. CL-EM: m/e 629,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,93 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 8,75 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 7,97 - 8,11 (m, 5 H) 7,79 (s, 1 H) 4,69 (s, 3 H) 4,21 - 4,25 (m, 2 H) 4,01 - 4,04 (m, 2 H) 3,91 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,76 - 3,82 (m, J=3,66 Hz, 2 H) 3,65 - 3,75 (m, 10 H) 2,45 - 2,52 (m, 2 H).

Preparación de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-carbonitrilo.

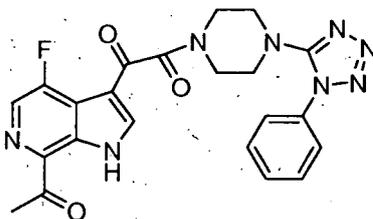
B-46



A un recipiente sellable que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,10 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió cianuro de tributilestaño (0,07 g, 0,22 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló y se calentó a 100 °C. Después de 16 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos remanente. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,028 g). CL-EM: m/e 446,2 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,81 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14,06 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,50 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,56 - 7,70 (m, 5 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 3,33 - 3,50 (m, 4 H) 3,13 - 3,17 (m, 2 H).

Preparación de 1-(7-acetil-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona

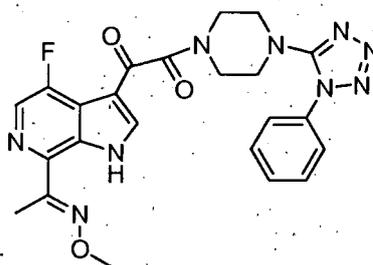
B-47



A un recipiente sellable que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,10 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (0,07 g, 0,22 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,07 g, 0,06 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló y se calentó a 100 °C. Después de 16 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos remanente. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,025 g). CL-EM: m/e 463 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,88 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₆) δ ppm 11,02 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,31 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 5 H) 3,81 - 3,85 (m, 2 H) 3,61 - 3,65 (m, 2 H) 3,39 - 3,43 (m, 2 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 2,80 - 2,83 (m, 3 H).

- 10 *Preparación de (E)-1-(4-fluoro-7-(1-(metoxiimino)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona*

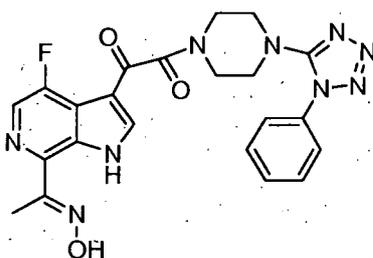
B-48



- 15 A una suspensión de 1-(7-acetil-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,05 g, 0,11 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de metoxilamina (0,05 g, 0,60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH y los sólidos que se formaron se recogieron y se lavaron con agua. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo claro (0,025 g). CL-EM: m/e 492,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,068 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,02 (s, 1 H) 8,36 (d, J= 2,14 Hz, 1 H) 8,27 (d, J= 3,36 Hz, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 5 H) 4,13 - 4,16 (m, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 2 H) 3,43-3,48 (m, 2 H) 3,29 - 3,36 (m, 2 H) 3,13 - 3,18 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H).

- 20 *Preparación de (E)-1-(4-fluoro-7-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona*

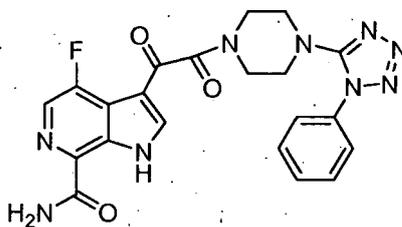
B-49



- 25 A una suspensión de 1-(7-acetil-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,05 g, 0,11 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,04 g, 0,58 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH y los sólidos que se formaron se recogieron y se lavaron con agua. El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0,027 g). CL-EM: m/e 478,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,53 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,95 (s, 1 H) 11,61 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=3,36 Hz, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 5 H) 3,68 - 3,72 (m, 2 H) 3,43 - 3,48 (m, 2 H) 3,30 - 3,34 (m, 2 H) 3,13 - 3,17 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H).

- 30 *Preparación de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxamida.*

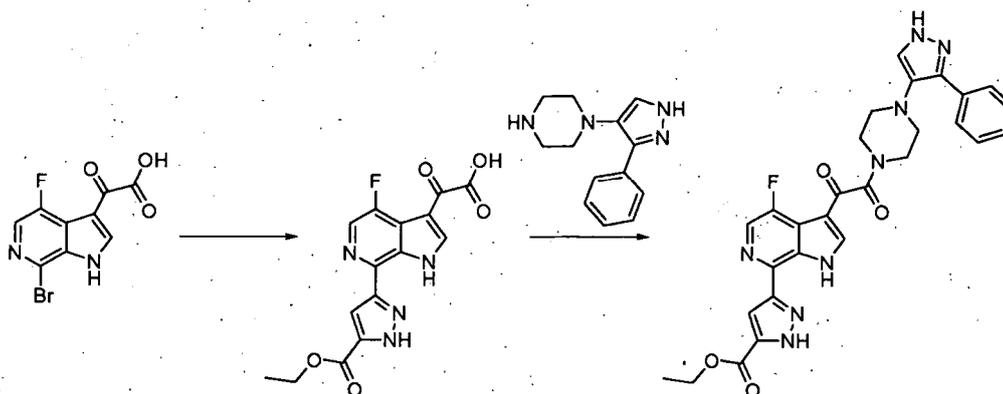
B-50



A un recipiente sellable que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (1,0 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió cianuro de tributilestaño (0,70 g, 2,2 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,12 g, 0,1 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló y se calentó a 100 °C. Después de 20 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con MeOH (50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar sólidos. A la solución se añadió H₂O (20 ml) y la mezcla se calentó con una pistola de calentamiento. Se formaron sólidos después del enfriamiento y se recogieron por filtración. Los sólidos se disolvieron en DMF se purificaron mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (30 mg). CL-EM: m/e 464,11 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,095 min (procedimiento 3). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,78 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,25 (d, J=3,36 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 5 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 3,43 - 3,47 (m, 2 H) 3,30 - 3,34 (m, 2 H) 3,13 - 3,17 (m, 2 H).

Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazo-carboxilato de etilo

B-51

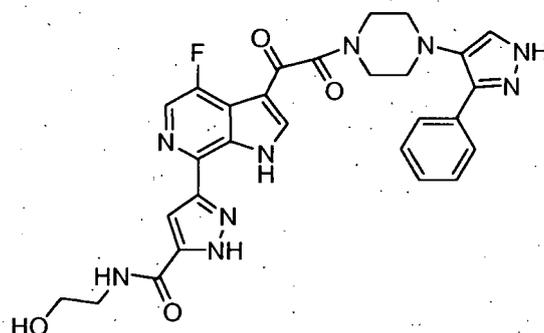


A un recipiente sellable que contenía ácido 2-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,15 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió ácido 2-(7-(5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,24 g, 0,55 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,18 g, 0,16 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y el tubo se selló y se calentó a 100 °C. Después de 3 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con MeOH. La solución se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para eliminar sólidos y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF y se cargó en la HPLC prep para su purificación. El ácido 2-(7-(5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético se aisló como un sólido blancuzco (0,043 g). CL-EM: m/e 347,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,68 min (procedimiento 2).

A una solución de ácido 2-(7-(5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,017 g, 0,049 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió TBTU (0,017 g, 0,054 mmol), diisopropiletilamina (0,15 ml) y 1-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina (0,011 g, 0,049 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a ta durante 14,5 minutos y se inactivó con 10 ml de H₂O. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en DMF. La solución en DMF se hizo pasar a través de un tapón de celite para eliminar sólidos y la solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blanco (13,3 mg). CL-EM: m/e 557,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,79 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 8,31 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,46 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 7,36 (t, J=7,48 Hz, 1 H) 4,46 (c, J=7,22 Hz, 2 H) 3,88 - 3,92 (m, 2 H) 3,65 - 3,70 (m, 2 H) 3,00 - 3,04 (m, 2 H) 2,91 - 2,95 (m, 2 H) 1,45 (t, J=7,02 Hz, 3 H).

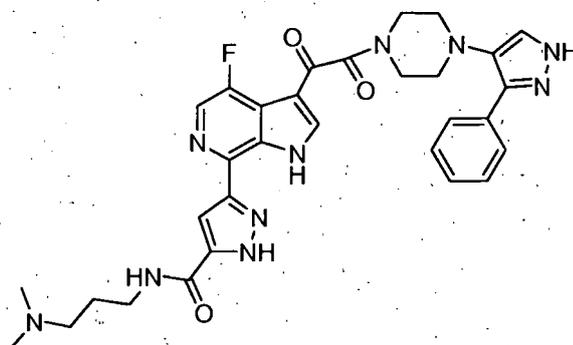
Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-N-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA

B-52



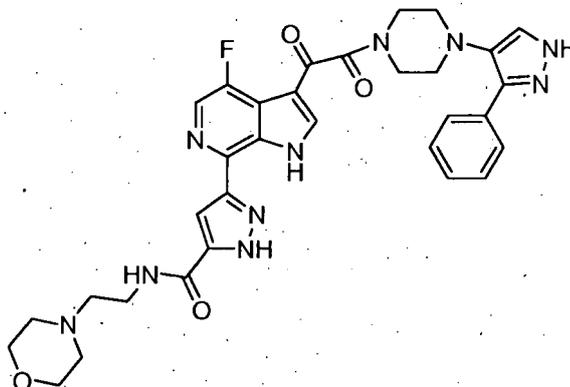
- A un recipiente que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-phenyl-1H-pirazol-4-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-yl)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,025 g, 0,045 mmol) se añadió etanolamina (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15,5 h y se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para eliminar los sólidos. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,010 g). CL-EM: m/e 572,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,87 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,23 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,95 - 8,00 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 6,87 Hz, 2 H) 7,28 (t, J=6,56 Hz, 1 H) 3,74 - 3,80 (m, 2 H) 3,32 - 3,62 (m, 7 H) 2,84-2,91 (m, 2 H) 2,73 - 2,80 (m, 2 H).
- 10 *Preparación de N-(3-(dimetilamino)propil)-3-(4-flouoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-phenil-1H-tetrazol-4-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-yl)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA.*

B-53



- A un recipiente que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-phenil-1H-pirazol-4-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-yl)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,043 g, 0,077 mmol) se añadió N₁,N₁-dimetilpropano-1,3-diamina (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 113 h y se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para eliminar los sólidos. La solución en DMF se purificó mdiante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,03g). CL-EM m/e 613,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,91 min (procedimiento 6). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (s, 1 H) 8,27 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7 32 Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 3 H) 7,35 (t, J=7,32 Hz, 1 H) 3,87 - 3,91 (m, 2 H) 3,64 - 3,68 (m, 2 H) 3,53 (t, J=6,41 Hz, 2 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 2,99 - 3,03 (m, 2 H) 2,95 (s, 6 H) 2,90 - 2,94 (m, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H).
- 20 *Preparación de 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-phenil-1H-pirazol-1-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-yl)-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-5-carboxamida TFA*

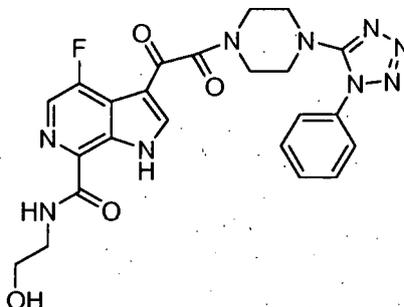
B-54



A un recipiente que contenía 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(3-phenyl-1H-pirazol-4-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-yl)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,038 g, 0,068 mmol) se añadió morfolinoetanolamina (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 113 h y se diluyó con DMF y se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para eliminar los sólidos. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,041 g). CL-EM: m/e 641,6 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,73 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 3 H) 7,35 (t, J=7,48 Hz, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 3,79 - 3,91 (m, 6 H) 3,70 - 3,77 (m, 2 H) 3,63 - 3,69 (m, 2 H) 3,46 - 3,50 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 2,98 - 3,03 (m, 2 H) 2,89 - 2,94 (m, 2 H).

10 *Preparación de 4-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxamida.*

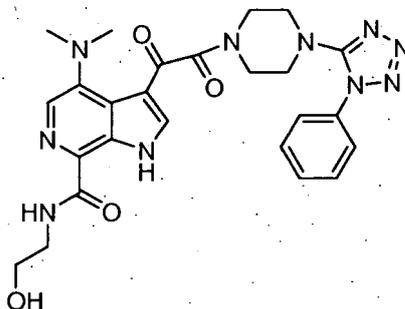
B-55



A un matraz de fondo redondo de 15 ml que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)etano-1,2-diona (0,05 g, 0,10 mmol) se añadió DMF (2,0 ml), trietilamina (0,4 ml), etanolamina (0,02 g, 0,33 mmol) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,03 mmol). El recipiente se dispuso en un recipiente de reacción de Parr equipado con un medidor de presión y una válvula de entrada de gases. El recipiente se selló y se purgó con N₂ tres veces y después se purgó con monóxido de carbono tres veces, dejando la presión final de llenado de monóxido de carbono a 50 psi (345 kPa). El recipiente se calentó a 50 °C. Después de 15 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, el monóxido de carbono se eliminó al vacío y el recipiente se purgó con N₂. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con DMF. La solución en DMF se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar sólidos y se purificó mediante HPLC prep. El compuesto del título se recuperó como un sólido blancuzco (0,014 g). CL-EM: m/e 508,3 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,35 min (procedimiento 1). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,85 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,56 - 7,71 (m, 5 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 3,55 - 3,60 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 5 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H) 3,13 - 3,17 (m, 2 H).

25 *Preparación de 4-(dimetilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida TFA*

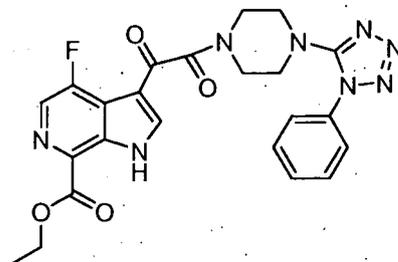
B-56



5 A un matraz de fondo redondo de 15 ml que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,05 g, 0,10 mmol) se añadió DMF (2,0 ml), trietilamina (0,4 ml), etanolamina (0,02 g, 0,33 mmol) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,03 mmol). El recipiente se dispuso en un recipiente de reacción de Parr equipado con un medidor de presión y una válvula de entrada de gases. El recipiente se selló y se purgó con N₂ tres veces y después se purgó con monóxido de carbono tres veces, dejando la presión final de llenado de monóxido de carbono a 50 psi (345 kPa). El recipiente se calentó a 70 °C. Después de 15 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, el monóxido de carbono se eliminó al vacío y el recipiente se purgó con N₂. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con DMF. La solución en DMF se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar sólidos y se purificó mediante HPLC prep. El compuesto del título se recuperó como un sólido amarillo (0,020 g). CL-EM: m/e 533,5 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,35 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,96 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 7,59 - 7,72 (m, 5 H) 3,86 - 3,89 (m, 2 H) 3,79 (t, J=5,65 Hz, 2 H) 3,68 - 3,71 (m, 2 H) 3,64 (t, J=5,65 Hz, 2 H) 3,58 (s, 6 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H).

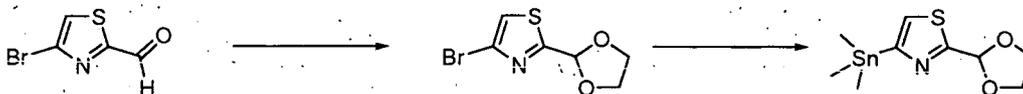
15 *Preparación de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-carboxilato de etilo.*

B-57



20 A un matraz de fondo redondo de 15 ml que contenía 1-(7-bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,10 g, 0,20 mmol) se añadió DMF (4,0 ml), trietilamina (0,8 ml), etanol (0,05 g, 1,00 mmol) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (0,06 g, 0,06 mmol). El recipiente se dispuso en un recipiente de reacción de Parr equipado con un medidor de presión y una válvula de entrada de gases. El recipiente se selló y se purgó con N₂ tres veces y después se purgó con monóxido de carbono tres veces, dejando la presión final de llenado de monóxido de carbono a 50 psi (345 kPa). El recipiente se calentó a 100 °C. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, el monóxido de carbono se eliminó al vacío y el recipiente se purgó con N₂. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con DMF. La solución en DMF se hizo pasar a través de un tapón de celite para retirar sólidos y se purificó mediante HPLC prep. El compuesto del título se recuperó como un sólido blancuzco (0,020 g). CL-EM: m/e 493,4 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,82 min (procedimiento 2). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,82 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,35 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 7,57 - 7,70 (m, 5 H) 4,46 (c, J=7,12 Hz, 2 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 3,43 - 3,47 (m, 2 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 3,13 - 3,17 (m, 2 H) 1,39 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

25 *Preparación de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-(trimetilestannil)tiazol.*

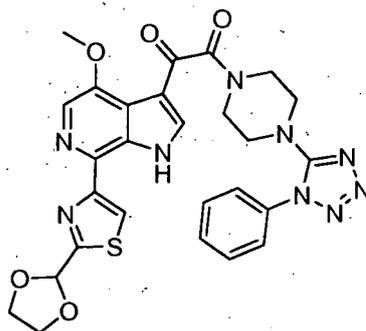


30

- 5 A un matraz de fondo redondo con una trampa de Dean-Stark conectada que contenía tamices moleculares, 4A (0,25 g) se añadió 4-bromotiazol-2-carbaldehído (4,4 g, 22,91 mmol). El material de partida se disolvió en benceno (45 ml) y se añadió etilenglicol (1,406 ml, 25,2 mmol) seguido por pTsOH (0,218 g, 1,146 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se fracción con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se lavó 2x con NaHCO₃ sat. (40 ml), después una vez con NaCl sat. (40 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida biotage usando una columna 40 + M y un gradiente del 0 al 20 % de EtOAc en hexanos. El producto, 4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (5,1 g, 21,60 mmol, 94 % de rendimiento), se recogió como un aceite amarillo claro.
- 10 A una solución de 4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol (5,09 g, 21,56 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió hexametildistaño (10 g, 30,5 mmol) segudi por tetraquis (2,491 g, 2,156 mmol). La mezcla se conectó a un condensador de reflujo y se purgó con N₂. La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se calentó a ta y se cargó en un cartucho biotage 40 + M que se presaturó con hexanos con Et₃N al 0,1 %. El producto deseado se purificó usando un gradiente del 0-20 % de EtOAc en hexanos con Et₃N al 0,1 %. Después de concentrar al vacío, el producto, 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-(trimetilestannil)tiazol (4,64 g, 14,50 mmol, 67,3 % de rendimiento), se aisló como un aceite amarillo claro. CL-EM: m/e 322,0 (M+H)⁺, tiempo de ret: 2,23 min (procedimiento 7). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (s, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 4,03 – 4,20 (m, 4 H) 0,27 – 0,42 (m, 9 H) .
- 15

Preparación de 1-(7-(2-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona

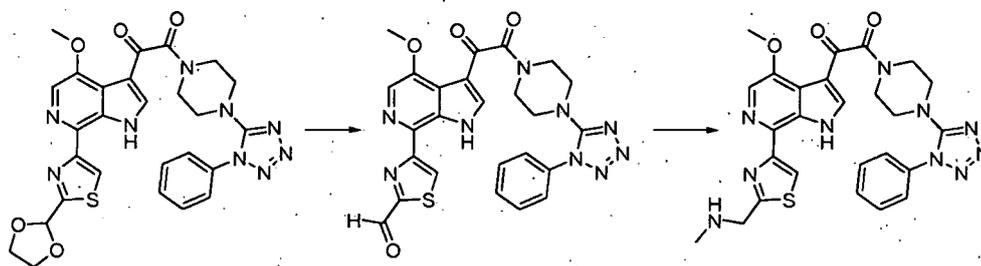
B-58



- 20 A un recipiente sellable que contenía 1-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (3 g, 0,643 mmol) se añadió una solución de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-(trimetilestannil)tiazol (0,210 g, 0,655 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,149 g, 0,129 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con N₂ y el recipiente se selló y se calentó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 20 h de calentamiento, la reacción se enfrió a ta. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo usando MeOH como disolvente de transferencia. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se redisolvió en DMF y se hizo pasar a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos remanente. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep. Después de la HPLC prep, se recogió una muestra en su mayor parte pura como un sólido blancuzco. Se retiró una pequeña porción de este material y se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente del 0-5 % de MeOH en diclorometano) [20 mg después de la purificación]. El producto restante se llevó posteriormente a la etapa siguiente sin purificación adicional (0,305 g). CL-EM: m/e 588,1 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,30 min (procedimiento 3). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,20 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 3 H) 6 29 (s, 1 H) 4,16 - 4,20 (m, 2 H) 4,07 - 4,10 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,67 - 3,71 (m, 2 H) 3,41 - 3,45 (m, 2 H) 3,30 - 3,32 (m, 2 H) 3,15 - 3,19 (m, 2 H).
- 25
- 30
- 35

Preparación de 1-(4-metoxi-7-(2-((metilamino)metil)tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona TFA

B-59



5 A una suspensión de 1-(7-(2-(1,3-dioxolan-2-il)tiazol-4-il)-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,305 g, 0,519 mmol) en H₂O (2 ml, 111 mmol) se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C. Después de 18 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y se agitó a ta durante 20 h adicionales. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se fraccionó con NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se eliminó por filtración. La solución orgánica se concentró a presión reducida y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente del 0 al 5 % de metanol en diclorometano). El producto, 4-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-tiazol-2-carbaldehído, (0,103 g, 0,189 mmol, 36,5 % de rendimiento) se recogió como un sólido amarillo claro.

15 A una solución de 4-(4-metoxi-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)-tiazol-2-carbaldehído (0,088 g, 0,162 mmol) en DCE (3 ml) se añadió ÁCIDO ACÉTICO (9,27 µl, 0,162 mmol) y metilamina 2 M (en THF) (0,405 ml, 0,809 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a ta y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla (0,069 g, 0,324 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a ta. Se añadieron 0,05 g de Na(OAc)₃BH y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y se secó con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar los sólidos. La solución en DMF se purificó mediante HPLC prep dando 1-(4-metoxi-7-(2-((metilamino)metil)tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona, TFA (32,6 mg, 0,048 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/e 559,1 (M+H)⁺, tiempo de ret: 1,12 min (procedimiento 3). RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,54 - 8,59 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 7,57 - 7,74 (m, 5 H) 4,82 (s, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 3,82 - 3,86 (m, 2 H) 3,60 - 3,63 (m, 2 H) 3,39 - 3,42 (m, 2 H) 3,33 (s, 2 H) 2,95 (s, 3 H).

Sección de química de ejemplo C

25 Los procedimientos generales siguientes aplican la Sección de química de ejemplo C:

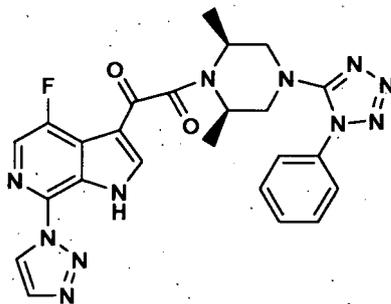
Procedimientos de HPLC

#1 Dynamex C 18, 4,6 x 250 mm, 8 micrómetros, Sol. A 0,05 % de TFA en agua/ACN (90:10), Sol. B 0,05 % de TFA en agua/ACN (10:90), grad. 0 % de B a 100 % de B;

30 #2 Phenomenex Gemini C 18, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros, Sol. A bicarbonato de amonio 10 mM (pH 7,8) en agua/CAN (95:5), Sol. B bicarbonato de amonio 10 mM (pH 7,8) en agua/ACN (10:90), grad. 10 % de B a 50 % de B;

#3 Waters Xterra C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros, Sol. A acetato de amonio 10 mM (pH 6,8) en agua/ACN (95:5). Sol. B acetato de amonio 10 mM (pH 6,8) en agua/ACN (10:90), grad. 5 % de B a 100 % de B (13,15 min de retención).

35 *Preparación de 1-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etano-1,2-diona (Compuesto C-1)*



Compuesto C-1

5 Se preparó (3R,5S)-3,5-dimetil-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina mediante el procedimiento A de la sección de química 1 usando (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina y 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol. Se acopló (3R,5S)-3,5-dimetil-1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina con ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético usando el procedimiento B para la preparación de compuesto 3 en la sección de química A proporcionando el producto deseado 1-((2R,6S)-2,6- dimetil-4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)etano-1,2-diona con las características siguientes:

Pureza y tiempos de retención obtenidos mediante cada procedimiento de HPLC:

10 Procedimiento 1) 98,6 % de pureza, 15,8 min de tiempo de retención

Procedimiento 2) 98,8% de pureza, 12,85 min de tiempo de retención

Procedimiento 3) 99,1% de pureza, 13,15 min de tiempo de retención

EM 516 (M+H)⁺ , 514 (M-H)⁻

EMAR cal. 516,2020

15 hallado 516,2007

pf: 254-256 °C

RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,19-1,24 (t, 6H, J= 6,6 Hz), 2,99-3,05 (dd, 1H, J= 3,9, 12,6 Hz), 3,15-3,21 (dd, 1H, J= 4,5, 12,6 Hz), 3,24-3,42 (m, 2H), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 5H), 8,11-8,12 (d, 1H, J= 0,9 Hz), 8,30-8,31 (m, 2H), 9,00-9,01 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 13,04 (s, 1H).

20 *Sección de química de ejemplo D*

Los procedimientos generales siguientes aplican la Química de Ejemplo Sección D:

Procedimiento análisis de CL-EM:

Procedimiento 1:

25

Tiempo del gradiente:	4 min.
Caudal:	3 ml/min
Tiempo de detención:	Tiempo de gradiente + 1 minuto
Concentración inicial:	10 % de B
Eluyente A:	H ₂ O con NH ₄ OAc 10 mM
Eluyente B:	ACN
Columna:	Phenomenex, Onyx Monolithic C18 50x4,6mm

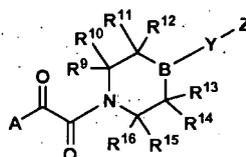
Procedimiento 2:

Tiempo del gradiente:	3 min.
Caudal:	1 ml/min
Tiempo de detención:	Tiempo de gradiente + 1 minuto
Concentración inicial:	0 % de B
Eluyente A:	5:95 ACN:agua con NH ₄ OAc 10 mM
Eluyente B:	95:5 ACN:agua con NH ₄ OAc 10 mM
Columna:	Waters Xbridge 2,1x50mm 5 um C18

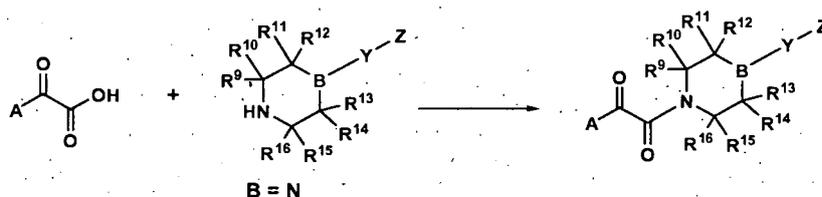
Procedimiento 3:

Tiempo del gradiente: 7,5 min:
 Caudal: 1,2 ml/min
 Tiempo de detención: Tiempo de gradiente + 1 minuto
 Concentración inicial: 10 % de B
 Eluyente A: agua con NH₄OAc 10 mM
 Eluyente B: ACN
 Columna: Agilent Zorbax SB-CN 4,6x75 mm 3,5 micrómetros

5 *Preparación del compuesto D*

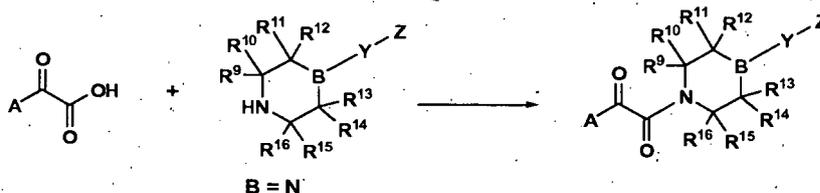


Procedimiento A



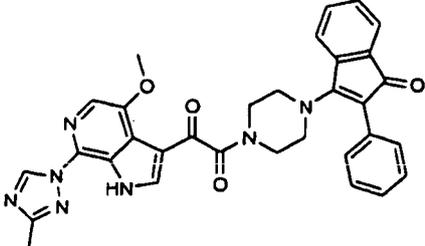
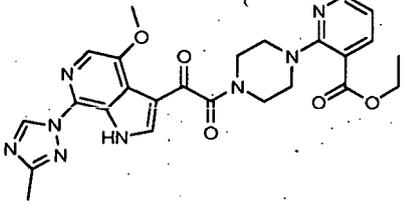
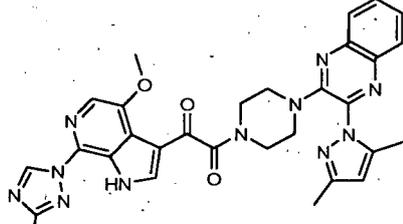
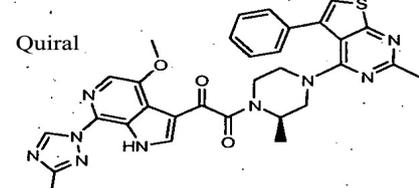
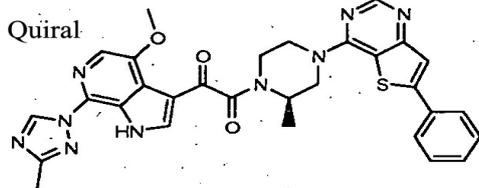
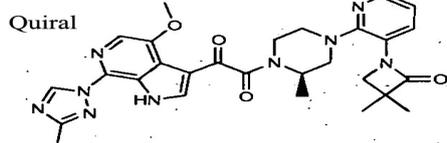
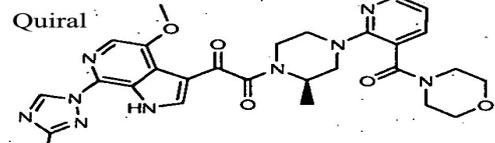
10 Se combinaron 2-cetoácido (1 eq.), piperazina (1 - 5 eq.), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1 - 5 eq.) y base de Hunig (1- 5 eq.) en DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El producto se purificó mediante el sistema de HPLC preparativa automatizado de Waters o Dinov.

Procedimiento B

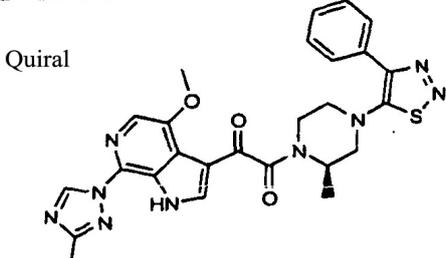
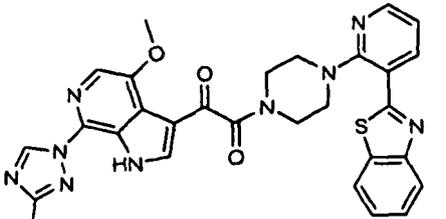
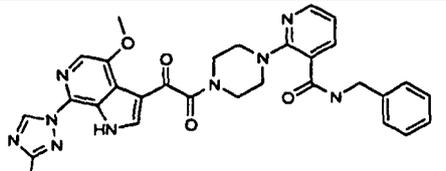
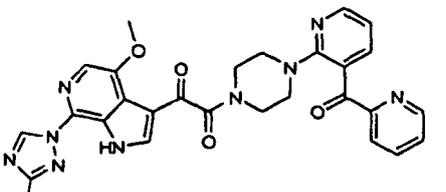
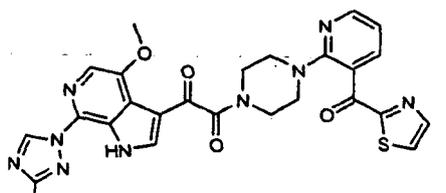
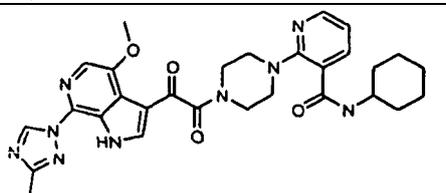
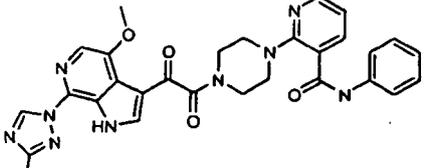


15 Se combinaron 2-cetoácido (1 eq.), piperazina (1 - 5 eq.), (hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) (1 - 5 eq.) y base de Hunig (1- 5 eq.) en DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El producto se purificó mediante el sistema de HPLC preparativa automatizado de Waters o Dinov.

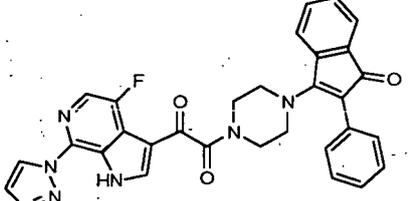
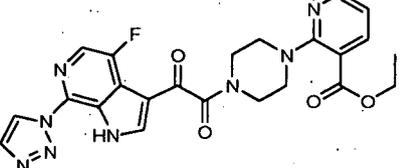
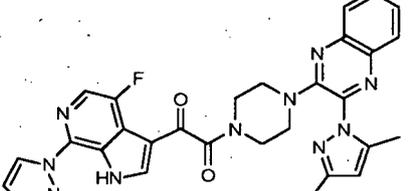
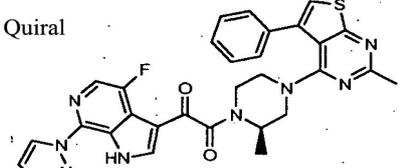
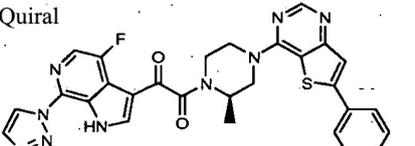
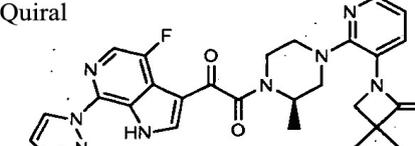
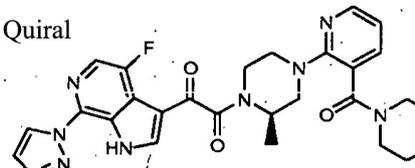
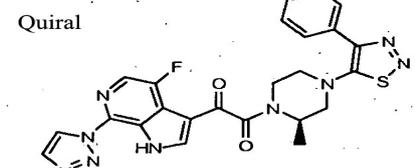
Tabla D-1 1

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-7		B	574,22	574,32 Tr = 1,71 min, CL-EM Procedimiento 2
D-8		B	519,21	519,21 Tr = 1,63 min, CL-EM Procedimiento 2
D-9		B	592,26	592,27 Tr = 1,74 min, CL-EM Procedimiento 2
D-10	<p>Quiral</p> 	B	608,22	608,25 Tr = 1,86 min, CL-EM Procedimiento 2
D-11	<p>Quiral</p> 	B	594,21	594,287 Tr = 1,71 min, CL-EM Procedimiento 2
D-12	<p>Quiral</p> 	B	558,26	558,24 Tr = 1,61 min, CL-EM Procedimiento 2
D-13	<p>Quiral</p> 	B	574,25	574,25 Tr = 1,41 min, CL-EM Procedimiento 2

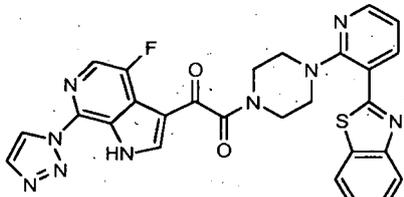
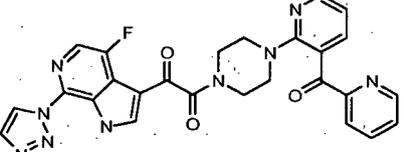
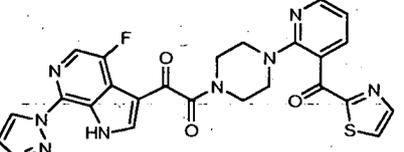
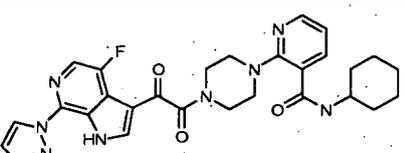
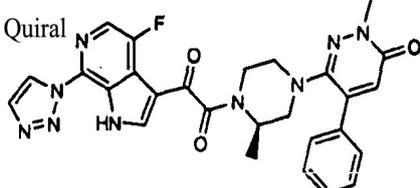
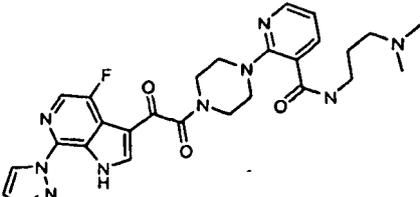
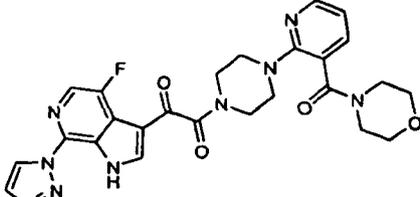
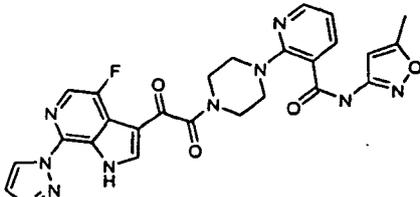
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-14	Quiral 	B	544,19	544,21 Tr = 1,41 min, CL-EM Procedimiento 2
D-15		B	580,19	580,23 Tr = 1,79 min, CL-EM Procedimiento 2
D-16		B	580,24	580,24 Tr = 1,55 min, CL-EM Procedimiento 2
D-18		B	552,2	552,22 Tr = 1,51 min, CL-EM Procedimiento 2
D-19		B	558,18	558,24 Tr = 1,56 min, CL-EM Procedimiento 2
D-21		B	572,28	572,28 Tr = 1,62 min, CL-EM Procedimiento 2
D-22		B	566,23	566,29 Tr = 1,62 min, CL-EM Procedimiento 2

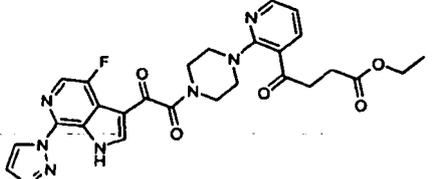
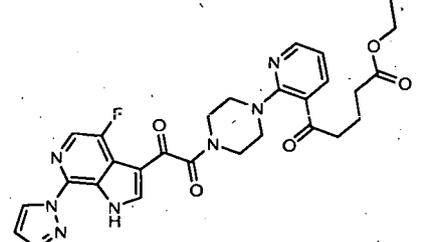
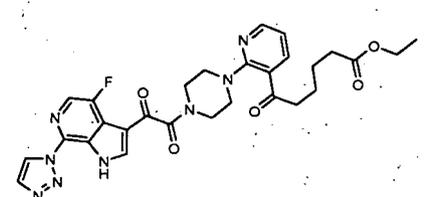
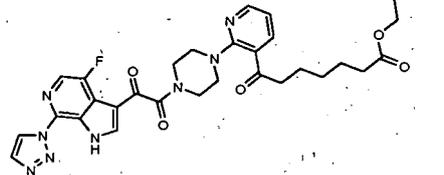
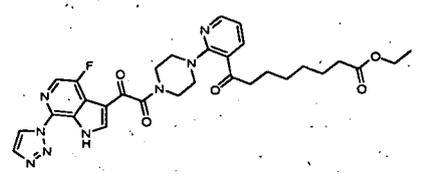
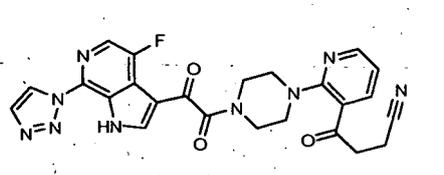
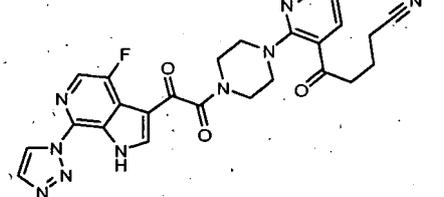
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-23		B	548,19	548,28 Tr = 1,80 min, CL-EM Procedimiento 2
D-24		B	493,18	493,18 Tr = 1,71 min, CL-EM Procedimiento 2
D-25		B	566,22	566,24 Tr = 1,83 min, CL-EM Procedimiento 2
D-26	<p>Quiral</p> 	B	582,19	582,20 Tr = 1,95 min, CL-EM Procedimiento 2
D-27	<p>Quiral</p> 	B	568,17	568,24 Tr = 1,83 min, CL-EM Procedimiento 2
D-28	<p>Quiral</p> 	B	532,22	532,21 Tr = 1,70 min, CL-EM Procedimiento 2
D-29	<p>Quiral</p> 	B	548,22	548,23 Tr = 1,50 min, CL-EM Procedimiento 2
D-30	<p>Quiral</p> 	B	518,15	518,19 Tr = 1,82 min, CL-EM Procedimiento 2

(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-31		B	554,15	554,23 Tr = 1,89 min, CL-EM Procedimiento 2
D-32		B	526,18	526,20 Tr = 1,60 min, CL-EM Procedimiento 2
D-33		B	532,13	532,21 Tr = 1,64 min CL-EM Procedimiento 2
D-34		B	546,24	546,26 Tr = 1,70 min, CL-EM Procedimiento 2
D-36	<p>Quiral</p> 	B	542,21	542,27 Tr = 1,69 min, CL-EM Procedimiento 2
D-37		B	549,25	549,29 Tr = 1,36 min, CL-EM Procedimiento 2
D-38		B	534,20	534,33 Tr = 1,49 min, CL-EM Procedimiento 2
D-39		B	545,18	545,26 Tr = 1,66 min, CL-EM Procedimiento 2

(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-40		B	549,20	549,33 Tr = 1,71 min, CL-EM Procedimiento 2
D-41		B	563,22	563,28 Tr = 1,75 min CL-EM Procedimiento 2
D-42		B	577,23	577,31 Tr = 1,79 min, CL-EM Procedimiento 2
D-43		B	591,25	591,32 Tr = 1,86 min, CL-EM Procedimiento 2
D-44		B	605,27	605,40 Tr = 1,90 min, CL-EM Procedimiento 2
D-45		B	502,18	502,24 Tr = 1,60 min, CL-EM Procedimiento 2
D-46		B	516,19	516,27 Tr = 1,64 min, CL-EM Procedimiento 2

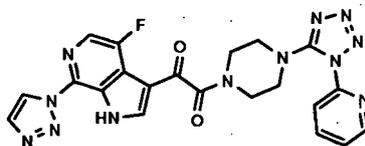
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	Procedimiento usado	EM (M+H) ⁺ Calcd.	EM (M+H) ⁺ Observ. y tiempo de retención y RMN
D-47		B	497,17	497,24 Tr = 1,89 min, CL-EM Procedimiento 2
D-48		B	564,19	564,34 Tr = 1,76 min, CL-EM Procedimiento 2
D-50	<p>Quiral</p>	B	568,24	568,23 Tr = 4,00 min, CL-EM Procedimiento 3
D-51		B	575,29	575,25 Tr = 4,06 min, CL-EM Procedimiento 3
D-52		B	560,24	560,20 Tr = 3,06 min, CL-EM Procedimiento 3
D-53		B	571,22	571,18 Tr = 3,79 min, CL-EM Procedimiento 3

Sección de química de ejemplo E

Preparación de 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(1-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona

(Compuesto E-1)



5 Parte A: A una solución de 2-aminopiridina (9,41 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a 25 °C se añadió tiocarbonil-diimidazol (18,75 g, 100 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 20 h. Después, a la mezcla de reacción se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (18,60 g, 100 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante otras 24 h. La mezcla se diluyó con dietiléter, se lavó con agua (X3) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (elución: dietiléter al 0-20 %/cloruro de metileno) proporcionó 4-(piridin-2-il-carbamothioil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (13,60 g) como un sólido incoloro, siguiendo a una cristalización a partir de una mezcla de 1-clorobutano/hexano; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). Cuando eran comercialmente disponibles, los isotiocyanatos se dejaron reaccionar directamente con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en cloruro de metileno a 25 °C. Después se aisló la tiurea deseada tal como se ha descrito anteriormente.

15 Parte B: Una mezcla de 4-(piridin-2-il-carbamothioil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (15,30 g, 47,5 mmol), carbonato de potasio (13,10 g, 95,0 mmol), yodometano (3,00 ml, 47,5 mmol) y DMSO (200 ml) se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (X4) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando 4-(metiltio(piridin-2-ilimino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12,00 g) como un sólido ceroso. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

20 Parte C: A una solución de 4-(metiltio(piridin-2-ilimino)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12,00 g, 36,0 mmol) en DMF (200 ml) a 25 °C se añadió azida de litio (11,60 g, 178 mmol), seguido por cloruro de mercurio (II) (10,90 g, 40,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 19 d. Después la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DMF. El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se filtró de nuevo. El filtrado se lavó con agua (X3) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (elución: dietiléter al 0-20 %/cloruro de metileno) proporcionó 4-(1-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,10 g) como un sólido blanco, siguiendo la cristalización a partir de una mezcla de 1-clorobutano/hexano; espec. de masas: m/e: 332,11 (M+H)⁺ [calculado: 332,17]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8Hz), 7,40 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). Los intermedios de tetrazol siguientes se prepararon a partir de los materiales de partida comerciales usando los procedimientos descritos anteriormente.

Estructura	Material de partida comercial	EM (M+H) ⁺ Observada (Calculada) y RMN
	NCS 	332,17 (calculada: 332,17) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,75 (d, 1H, J = 4,7Hz), 7,96 (m, 1H), 7,52 (d de d, 1H, J = 8,0, 4,7Hz), 3,49 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,42 (s, 9H)
	NH ₂ 	338,05 (calculada: 338 13) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 (d, 1H, J = 3,5Hz), 7,38 (d, 1H, J = 3 5Hz), 3,57 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 1,44 (s, 9H)
	NH ₂ 	322,17 (calculada: 322,15) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

(continuación)

Estructura	Material de partida comercial	EM (M+H) ⁺ Observada (Calculada) y RMN
	NCS 	337,23 (calculada 337,22) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,99 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,01 - 1,93 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,42 - 1,31 (m, 3H).
	NCS 	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,00 (d de d, 1H, J = 8,0, 2,2Hz), 3,83 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 1,42 (s, 9H)
	NCS 	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 (d, 2H, J = 9,2Hz), 7,01 (d, 2H, J = 9,2Hz), 3,85 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).
	NCS 	356,17 (calculada 356,17) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (t, 1H, J = 7,8Hz), 3,50 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).
	NCS 	356,19 (calculada 356,17) RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,42 (s, 9H)

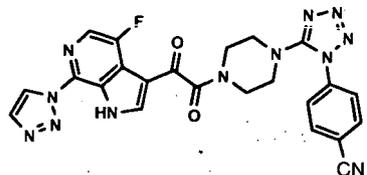
- 5 Parte D: A una solución de 4-(1-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,166 g, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 25 °C se añadió HCl 4,00 N en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en DMF (10 ml). A esta solución se añadió secuencialmente ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirroló[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,137 g, 0,50 mmol), N-metilmorfolina (0,165 ml, 1,50 mmol) y TBTU (0,176 g, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol caliente y la solución se dejó enfriar después lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío proporcionando 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirroló[2,3-c]piridinil-3-il)-2-(4-(1-(piridin-2-il)-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona (0,076 g) como un sólido blancuzco; EMAR: 489,1662 (M+H)⁺ [calculado: 489,1660]. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13,08 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (t, 1H, J = 7,8Hz), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, 1 H, J = 7,8Hz), 7,64 (m, 1H), 3,74 (m 2H), 3,50 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,26 (m, 2H).
- 10
- 15 Los compuestos siguientes se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente.

Nº de compuesto	Estructura	EM (M+H) ⁺ Observ. (Calculada) y RMN
E-2		EMAR 515,2036 (calculada 515,2016) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 12,41 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d de d, 1H, J = 7,8, 1,8Hz), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,65 (d de d, 1H, J = 7,8, 5,0Hz), 3,99 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 2H)

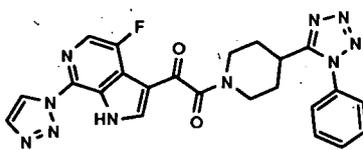
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	EM (M+H) ⁺ Observ. (Calculada) y RMN
E-3		EMAR 489,1662 (calculada 489,1660) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,07 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,78 (d de d, 1H, J = 4,8, 1,8Hz), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 1,8Hz), 8,19 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 1,8Hz), 7,69 (d de d, 1H, J = 8,0, 4,8Hz), 3,72 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H)
E-4		EMAR 495,1214 (calculada 495,1224) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,06 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 3,4Hz), 7,90 (d, 1H, J = 3,4Hz), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,42 (m, 2H)
E-5		EMAR: 521,1579 (calculada 521,1580) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 12,39 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 3,4Hz), 7,90 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,43 (m, 2H).
E-6		EMAR 479,1431 (calculada 479,1453) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,08 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,36 (m, 2H)
E-7		EMAR: 505,1795 (calculada 505,1809) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 12,41 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,37 (m, 2H)
E-8		EMAR: 494,2160 (calculada 494,2177) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,10 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,12 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,26 (m, 1H).
E-9		EMAR: 518,1797 (calculada, 518,1813) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,06 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,12 (s, 1H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H)
E-10		EMAR: 518,1808 (calculada 518,1813) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,06 (s a, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,15 (m, 2H)
E-11		EMAR: 511,1495 (M-H). (calculada 511,1503) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,07 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,83 (t, 1H, J = 8,0Hz), 3,72 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).

(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	EM (M+H) ⁺ Observ. (Calculada) y RMN
E-12		EMAR: 511,14883 (M-H) (calculada 511,1503) RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ 13,07 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,2Hz), 8 12 (m, 3H), 7,94 (d, 2H, J = 8 9Hz), 3,74 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Preparación de 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl)etano-1,2-diona (Compuesto E-13)



5

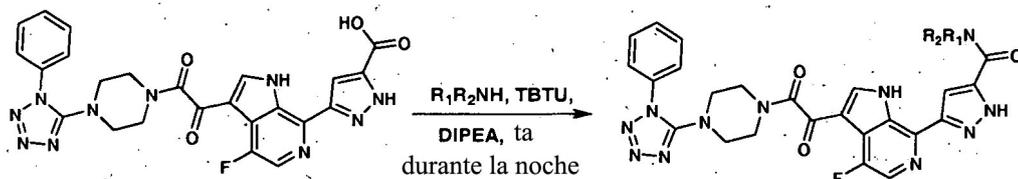
Parte A: A una solución de ácido N-Boc-isonipecótico (4,85 g, 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 25 °C se añadió carbonildiimidazol (3,80 g, 23,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,00 h a 25 °C. A la solución resultante se añadió anilina (2,10 ml, 23,3 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (3,20 ml, 21,2 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante otras 90 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, ácido clorhídrico 1,00 N (80 ml) y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (X2) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró mediante cromatografía en columna en gel de sílice (elución: dietiléter al 0-20 %/cloruro de metileno) proporcionó 4-(fenilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,25 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 7,48 (d, 2H, J = 8,0Hz), 7,29 (t, 2H, J = 8,0Hz), 7,20 (s ancho, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 8,0Hz), 4,16 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Parte B: A una solución se 4-(fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,24 g, 13,9 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5,40 ml, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 25 °C se añadió trifenilfosfina (7,31 g, 27,9 mmol). La mezcla se reacción resultante mostró una ligera exotermia y la solución se agitó después a temperatura ambiente durante ~0,25 h hasta que la mezcla de reacción hubo retornado a los 25 °C. A la mezcla resultante se añadió azidotrimetilsilano (3,65 ml, 27,9 mmol). Se formó un precipitado en un periodo de minutos y después se agitó a 25 °C durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando el producto bruto. La cromatografía en columna en gel de sílice (elución: acetato de etilo al 10-50 %/hexano) proporcionó 4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,58 g) como un sólido blanco, siguiendo la cristalización a partir de una mezcla de 1-clorobutano/hexano. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Parte C: A una solución de 4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-yl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,166 g, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 25 °C se añadió HCl 4,00 N en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en DMF (10 ml) A esta solución se añadió secuencialmente ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (0,137 g, 0,50 mmol), N-metilmorfolina (0,165 ml, 1,50 mmol) y TBTU (176 g, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol caliente y la solución se dejó enfriar después lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío proporcionando 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridinil-3-yl)-2-(4-(1-fenil-2-yl)-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-yl)etano-1,2-diona (0,142 g) como un sólido blancuzco; pf: 257-258 °C; EMAR: 487,1740 (M+H)⁺ [calculado: 487,1755] RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13,06 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 1,8Hz), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 5H), 4,37 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H).

Sección de química de ejemplo F

Preparación de la biblioteca de amidopirazoles



Una mezcla de ácido 3-(4-fluoro-3-(2-oxo-2-(4-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazin-1-il)acetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (42 mg, 0,8 mmol), una amina (3,36 mmol), TBTU (0,88 mmol) y DIPEA (38,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó usando HPLC prep de fase inversa.

5

Condiciones de CL usadas para analizar compuestos finales

Columna: Waters Xbridge 4,6x50 mm 5 um C18

Procedimiento: 10 % de B / 90 % de A + modificador a 95 % de B / 5 % de A + modificador

A = agua

B = ACN

Modificador = NH₄OAc 10 mM

Caudal = 2,5 ml/min

Tiempo de gradiente: 4 min

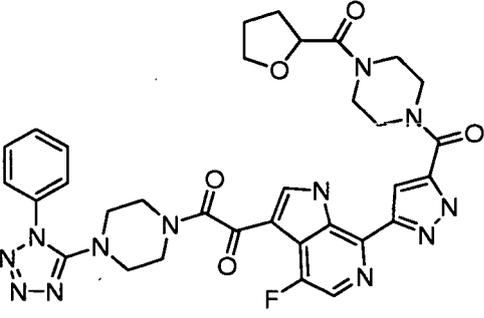
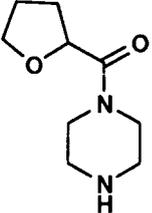
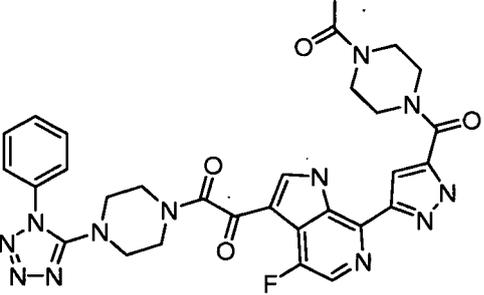
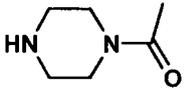
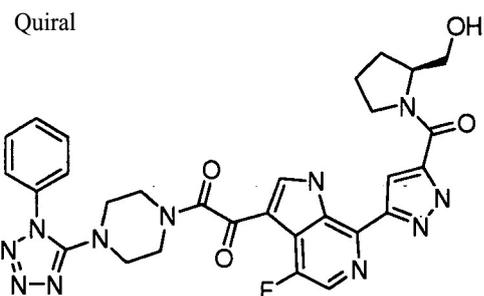
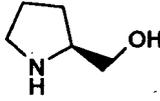
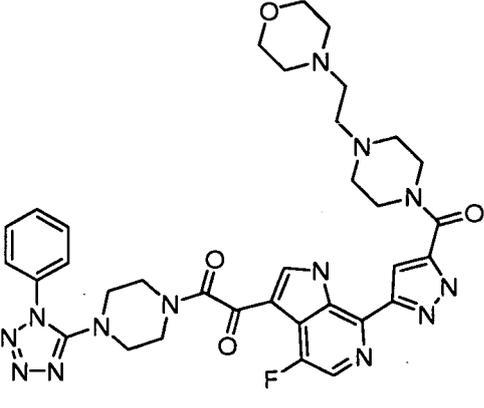
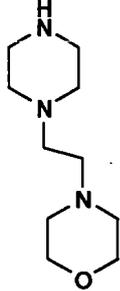
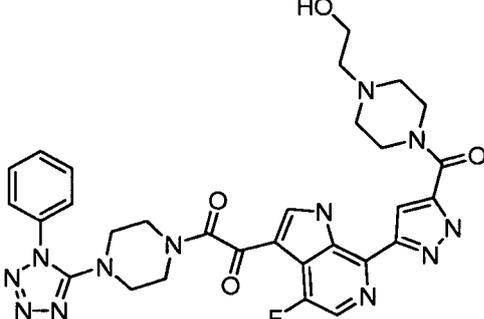
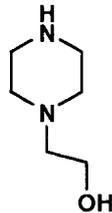
Tiempo de detención: 5 min

10

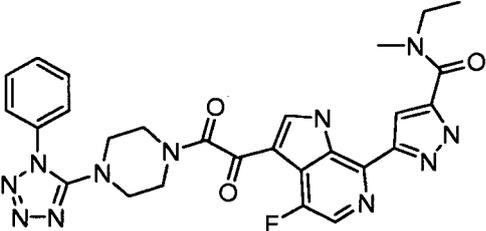
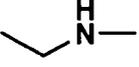
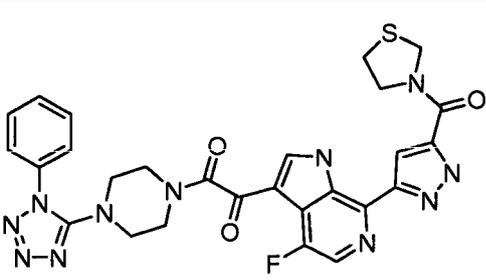
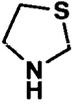
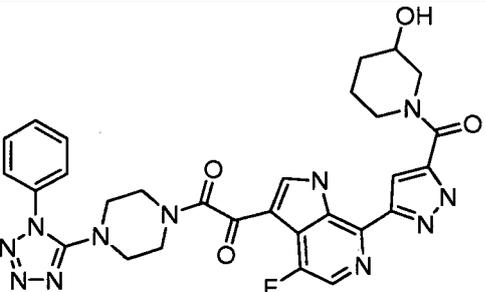
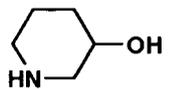
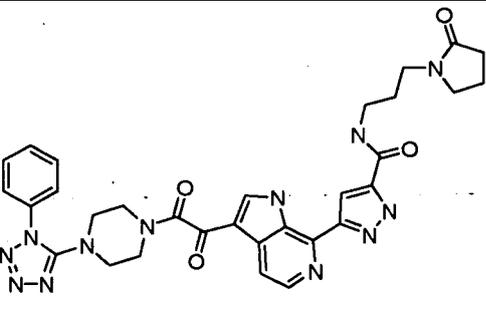
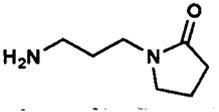
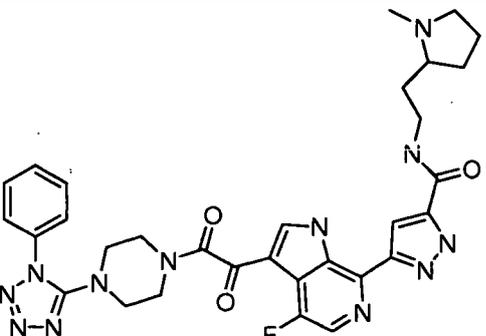
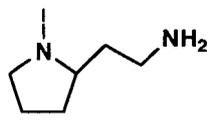
Nº de compuesto	Estructura	Datos de CL/EM	Amina
F-1		Rt: 2,13 min, Masa comunicada: 613,360	
F-2		Rt: 2,05 min, Masa comunicada: 627,410	
F-3	Quiral 	Rt: 2,10 min, Masa comunicada: 600,330	

15

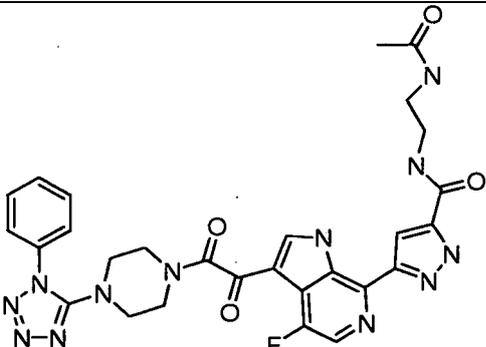
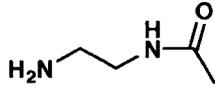
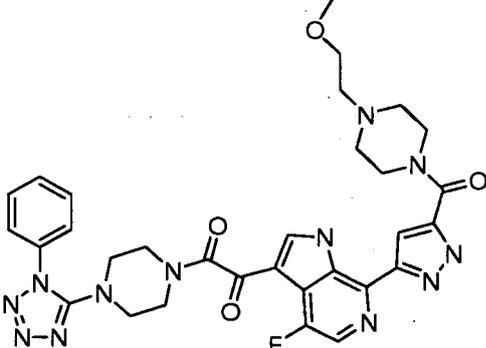
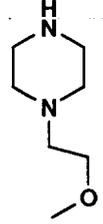
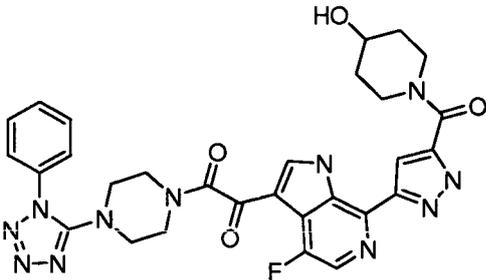
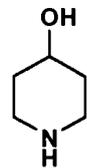
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	Datos de CL/EM	Amina
F-4		Rt: 2,20 min, Masa comunicada: 697,450	
F-5		Rt: 2,12 min, Masa comunicada: 641,390	
F-6	<p>Quiral</p> 	Rt: 2,25 min, Masa comunicada: 614,360	
F-7		Rt: 2,08 min, Masa comunicada: 712,490	
F-8		Rt: 2,03 min, Masa comunicada: 643,400	

(continuación)

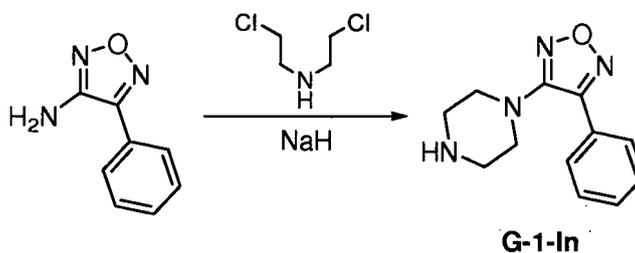
N° de compuesto	Estructura	Datos de CL/EM	Amina
F-9		Rt: 2,40 min, Masa comunicada: 572,320	
F-10		Rt: 2,49 min, Masa comunicada: 602,270	
F-11		Rt: 2,18 min, Masa comunicada: 614,360	
F-12		Rt: 2,19 min, Masa comunicada: 655,420	
F-13		Rt: 2,02 min, Masa comunicada: 641,440	

(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	Datos de CL/EM	Amina
F-14		Rt: 2,07 min, Masa comunicada: 615,350	
F-15		Rt: 2,21 min, Masa comunicada: 657,430	
F-16		Rt: 2,10 min, Masa comunicada: 614,360	

Sección de químico de ejemplo G

Preparación del compuesto G-1a y G-2b



5

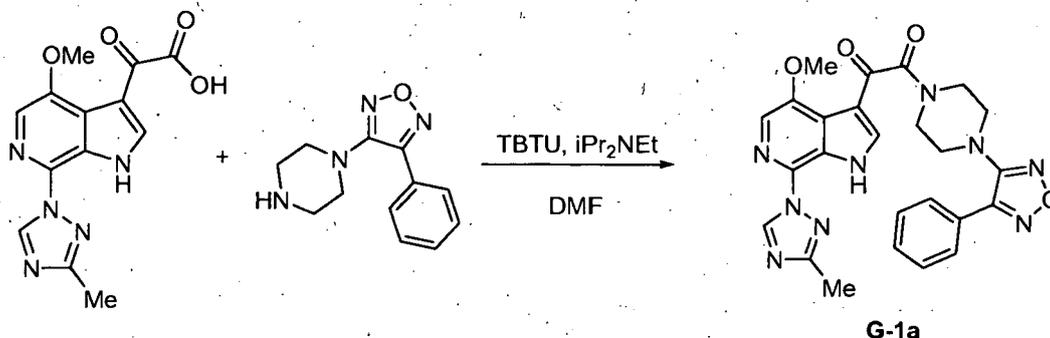
Etapa -1

Se recogió hidruro de sodio (0,12 g) en DMF seca (5 ml) y se añadió una solución de 3-amino-4-fenil-isoxazol (0,2 g en 2 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió una solución de clorhidrato de bis-(2- cloroetilamina) (0,22 g) en DMF (1 ml) muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2:8) como eluyente proporcionando **G-1-In** como producto sólido puro.

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,02 (d, 4H), 3,50 (d, 4H), 7,27 – 7,80 (m, 5H).

CL-EM: 230,9 ($\text{M}^+ + 1$).



Etapa -2

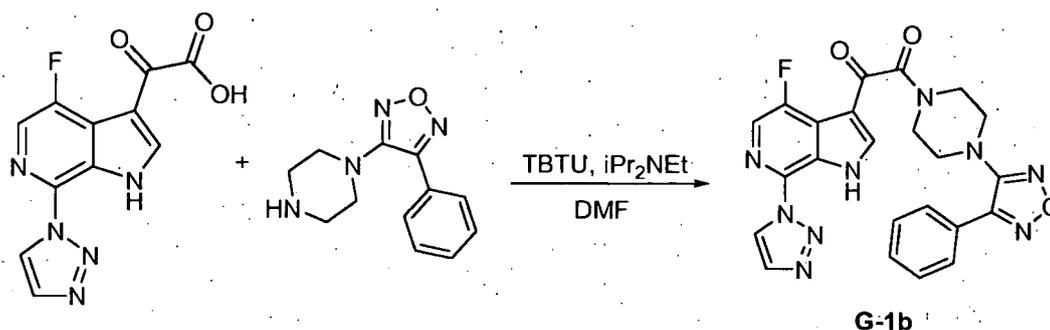
- 5 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,18 g), **G-1-In** (0,1 g), TBTU (0,15 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-1a** como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,58 (s, 3H), 3,26 (s a, 2H), 3,36 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,53 (s, 3H), 7,77 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 8,21 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

- 15 RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): 14,04, 40,48, 45,1, 48,91, 49,26, 57,02, 115,77, 121,39, 123,2, 124,14, 126,25, 127,79, 129,21, 129,55, 130,7, 136,52, 141,13, 147,66, 149,71, 158,53, 166,37, 185,23.

CL-EM: 514,1 ($\text{M}^+ + 1$), 512,6 ($\text{M}^+ - 1$).

HPLC: 97,6 % ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).



- 20 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,18 g), **G-1-In** (0,1 g), TBTU (0,15 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-1b** como un sólido amarillo.

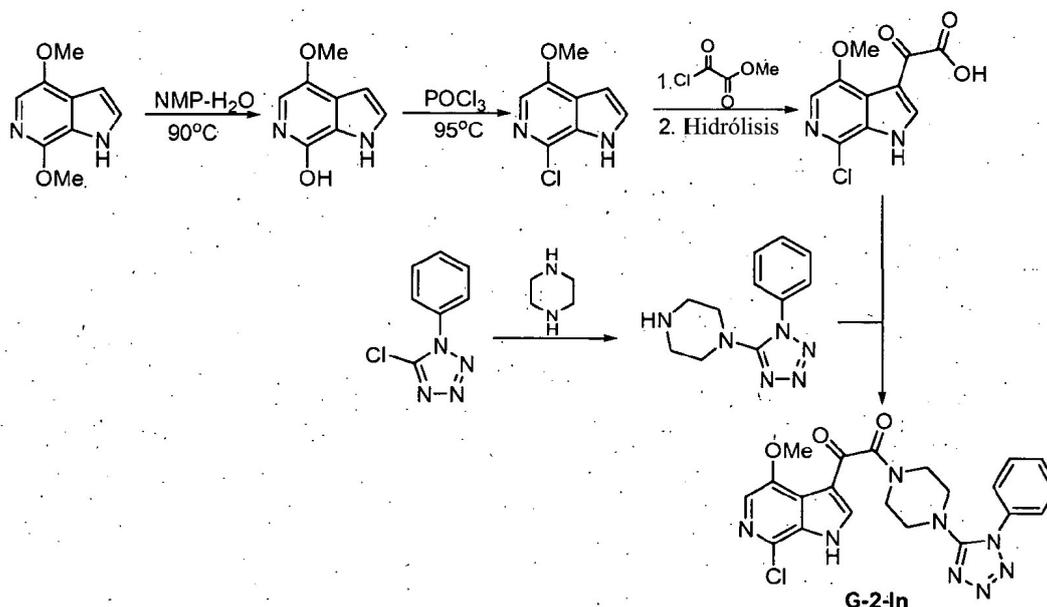
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,27 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,35 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,90 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7,52 (t, 3H, $J = 4$ Hz), 7,78 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

CL-EM: 488,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 96,6 % ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).

- 30 *Preparación del compuesto G-2a, G-2b y G-2c*

Preparación del intermedio G-2-In



Etapa - 1

5 A clorhidrato de 4,7-dimetoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridina (50 g) recogido en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l, se añadieron 250 ml de N-metil-2-pirolidinona seguidos por 8 ml de agua y se calentó a 90 °C durante aproximadamente 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 l) y la totalidad de la mezcla se guardó en un sitio frío durante aproximadamente una hora. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 4 h proporcionando 7-hidroxil-4-metoxi-6-azaindol como un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,70 (s, 3H), 6,32 - 6,33 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,25 - 7,26 (d, 1H, J = 4 Hz), 10,5 (s a, 1H), 12,1 (s a, 1H).

Etapa - 2

15 Al compuesto anterior 7-hidroxil-4-metoxi-6-azaindol (33 g) recogido en un matraz de fondo redondo de una única boca se añadió oxiclورو de fósforo (400 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de oxiclورو de fósforo. El residuo se vertió lentamente en hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, proporcionando 7-cloro-4-metoxi-6-azaindol como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 4,03 (s, 3H), 6,73 - 6,74 (dd, 1H), 7,36 - 7,37 (t, 1H), 7,63 (s, 1H) 8,9 (s a, 1H).

20 CL-EM: 182,7 ($M^+ + 1$).

Etapa - 3

25 Una solución de 7-cloro-4-metoxi-6-azaindol (3 g) y cloruro de aluminio (2,3 g) en 100 ml de diclorometano se añadió a una mezcla de clorooxalato de metilo (6 g) y cloruro de aluminio (3,7 g) en 50 ml de diclorometano. La totalidad de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de solución acuosa saturada de acetato de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se trató con metanol y se filtró dando el éster puro como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,85 - 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 13,3 (s a, 1H).

Etapa - 4

El éster anterior (1 g) y K $_2$ CO $_3$ (0,95 g) se combinaron en 6 ml de una mezcla de metanol/agua (1 : 1) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo para eliminar las impurezas no

polares. Y la capa acuosa se neutralizó con HCl 1,5 N hasta un pH de 5. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el ácido deseado, ácido 2-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético, que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,91 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 13,30 (s a, 1H).

5 CL-EM: 254,9 ($M^+ + 1$).

Etapa -5

10 A hidruro de sodio (2,1 g) recogido en DMF seca (10 ml) se añadió gota a gota 5-cloro-1H-tetrazol (5 g) disuelto en DMF seca (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante aproximadamente 30 min y se añadió piperazina (2,8 g) en DMF (10 ml) gota a gota a 0 °C durante aproximadamente 10 min. La totalidad de la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina como un producto sólido.

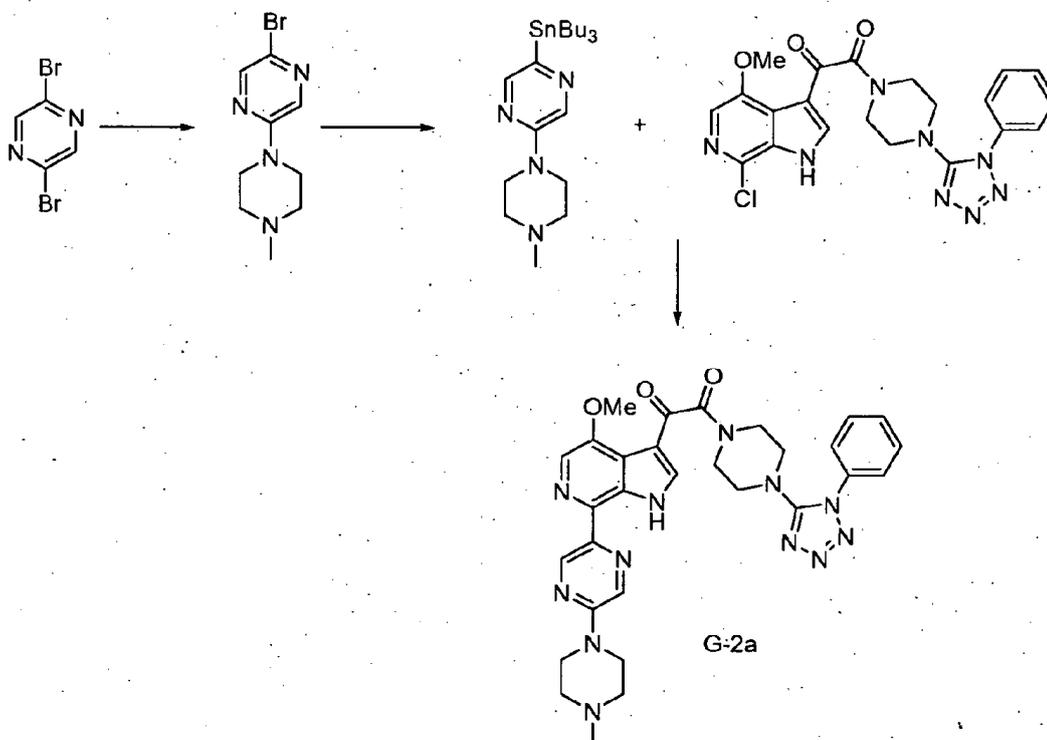
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,91 - 2,93 (m, 4H), 3,22 - 3,33 (m, 4H), 7,49 - 7,63 (m, 5H).

Etapa -6

15 A ácido 2-(7-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,15 g) recogido en DMF seca (3 ml), se añadieron 1-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)piperazina (0,1 g), TBTU (0,219 g) y base de Hunig (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/ CHCl_3 (1:9) como eluyente proporcionando **G-2-In** como un sólido amarillo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,31 - 3,34 (s, 3H), 3,39 (s a, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,87 - 3,91 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,570-7,7 (s, 1H), 8,31 - 8,34 (d, 1H), 13,3 (s a, 1H). CL-EM: 465,3 ($M^+ + 1$).

Preparación de G-2a



25

Etapa - 1

A hidruro de sodio (0,20 g) recogido en THF seco (15 ml) se añadió N-metilpiperazina (0,93 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió 2,3-dibromopirazina (2 g) recogida en 15 ml de THF seco a la mezcla anterior a 0 °C. La

mezcla de reacción se dejó a reflujo durante toda la noche y se inactivó con agua (5 ml). La capa orgánica se eliminó al vacío. La masa bruta resultante se purificó mediante cromatografía de columna proporcionando 2-bromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina como un producto bruto.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 2,57 (t, 4H, J = 6 Hz), 3,62 (t, 4H, J = 6 Hz), 7,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

5 Etapa - 2

Al compuesto 2-bromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazina (0,25 g) disuelto en DMF (5 ml) se añadió hexa-n-butil-di-estaño (0,615 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en atmósfera de argón 3-5 veces. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,128 g) a la mezcla anterior y se desgasificó posteriormente en atmósfera de argón 3-5 veces. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tributilestannil)pirazina como un líquido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (s, 10H), 1,58 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,69 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,95 (s, 4H), 4,07 (s, 4H), 8,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

15 Etapa - 3

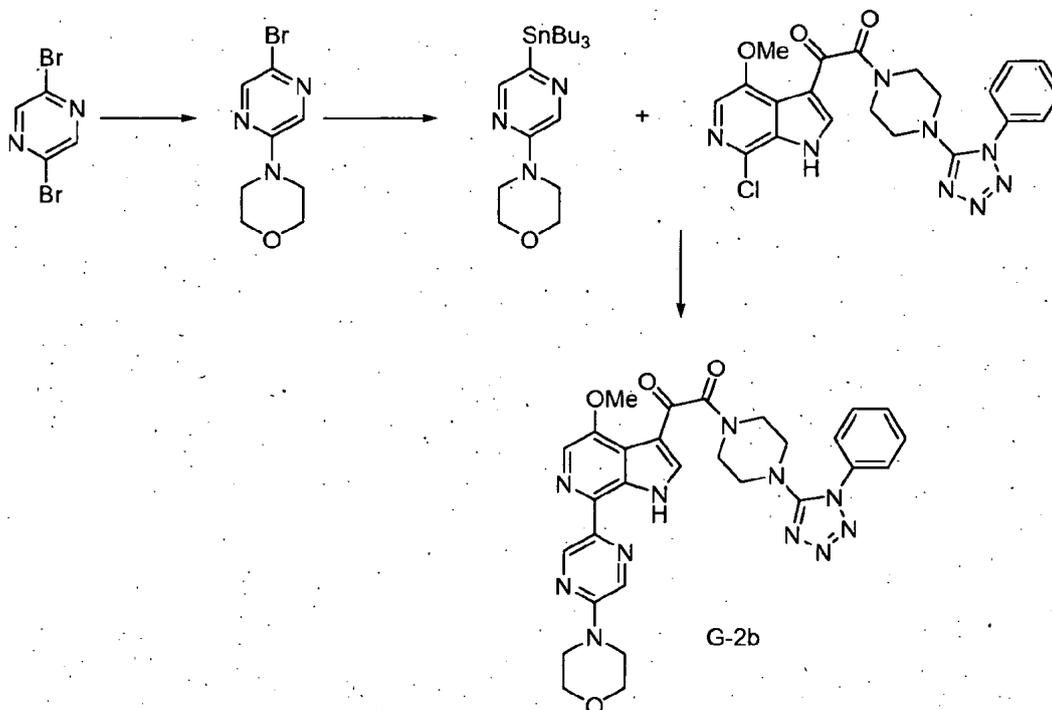
A una solución agitada de intermedio 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(tributilestannil)pirazina (0,25 g) y **G-In-2** (0,38 g) recogidos en xileno seco (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cobre (I) (10 mg). La mezcla de reacción se desgasificó usando nitrógeno y a esa mezcla se añadió $\text{Pd}(\text{Ph})_4$ (0,065 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar el disolvente. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-2a** como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,26 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,32 and 3,42 (m, 7H), 3,67 (s, 7H), 3,97 (s, 3H), 7,57 - 7,64 (m, 3H), 7,69 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,33 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

CL-EM: 609,2 ($\text{M}^+ + 1$).

25 HPLC: 95,3 % (NH_4OAc + TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).

Preparación de G-2b



Etapa - 1

5 A hidruro de sodio (0,20 g) recogido en THF seco (15 ml) se añadió morfolina (0,735 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos, después se añadió 2,3-dibromopirazina (2 g) disuelta en THF seco (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación en condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. La masa bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 4-(5-bromopirazin-2-il)morfolina pura.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,53 (t, 4H, J = 6 Hz), 3,84 (t, 4H, J = 6 Hz), 7,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Etapa -2

10 Al compuesto 4-(5-bromopirazin-2-il)morfolina (0,25 g) recogido en THF seco (5 ml) y enfriado a -78 °C se añadió n-butillitio (0,4 ml, solución 1 M en hexano) y se agitó durante 2 h a -78 °C. A la mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota cloruro de n-butilstaño (1,1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante una hora, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) seguida por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 4-(5-(tributilestannil)pirazin-2-il)morfolina como un líquido de color amarillo pálido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (s, 10H), 1,58 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 3,57 (s, 4H), 3,85(s, 4H), 8 13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Etapa -3

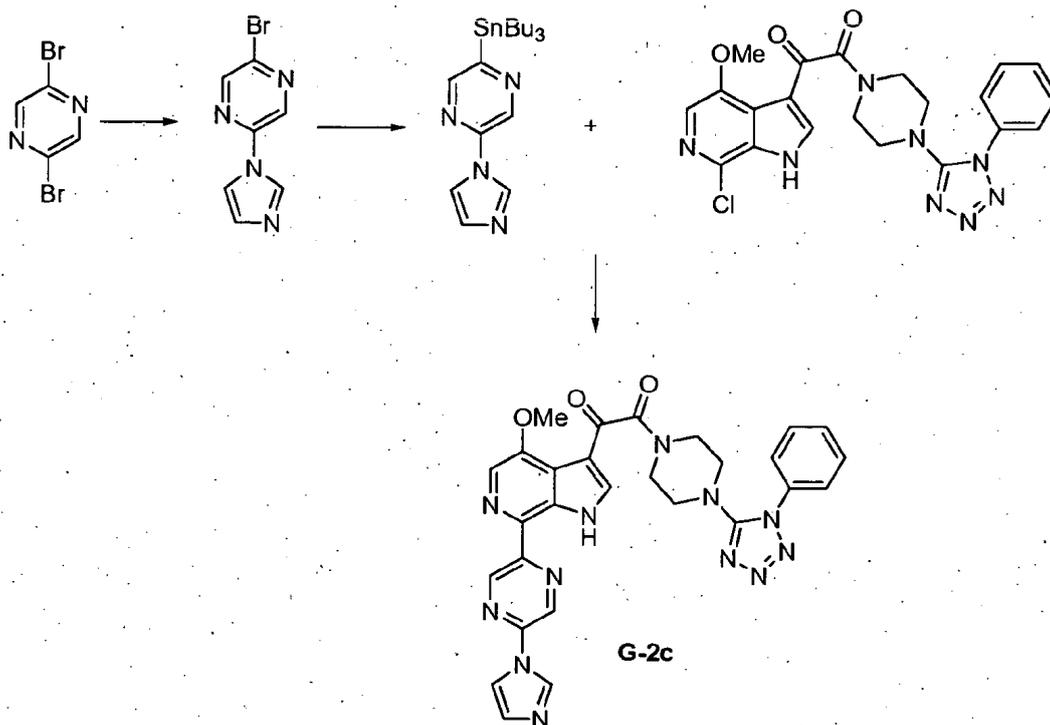
20 A una solución agitada de intermedio 4-(5-(tributilestannil)pirazin-2-il)morfolina (0,25 g) y **G-2-In** (0,38 g) recogida en xileno seco en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cobre (I) (10 mg). La mezcla de reacción se desgasificó usando nitrógeno y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,065 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas y se concentró al vacío para eliminar el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-2b** como un producto sólido:

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,16 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,63, 3,68, 3,75 (3s, 11H), 4,04 (s, 3H), 7,57 – 7,7 (m, 6H), 8,1, 8,19, 8,32 (3s, 3H), 9,09 (s, 1H).

CL-EM: 596,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 92 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-2c



Etapa - 1

A hidruro de sodio (0,20 g) en THF (15 ml) se añadió imidazol (0,57 g) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió 2,3-dibromopirazina (2 g) y la totalidad de la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. La masa bruta resultante se purificó mediante cromatografía de columna proporcionando 2-bromo-5-(1H-imidazol-1-il)pirazina como un producto puro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Etapa - 2

Al compuesto 2-bromo-5-(1H-imidazol-1-il)pirazina (0,25 g) recogido en xilano seco, se añadió hexa-n-butil-di-estaño (0,615 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en atmósfera de argón 3-5 veces. A esta se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,128 g) y se desgasificó posteriormente en atmósfera de argón 3-5 veces. La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto 2-(1H-imidazol-1-il)-5-(tributilestannil)pirazina como un líquido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (s, 10H), 1,58 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 3,57 (d, 1H), 4,45(d, 1H), 4,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

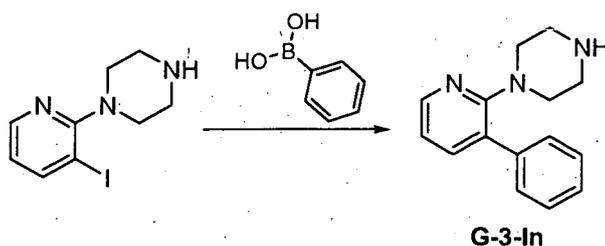
Etapa - 3

A una solución agitada de intermedio 2-(1H-imidazol-1-il)-5-(tributilestannil)pirazina (0,25 g) y **G-In-2** (0,38 g) recogidos en xileno seco en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cobre (I) (10 mg). La mezcla de reacción se desgasificó usando nitrógeno y se añadió $\text{Pd}(\text{Ph})_4$ (0,065 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas y se concentró al vacío para eliminar el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-2c** como un producto sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,17 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,04 (s, 3H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,56 - 7,71 (m, 5H), 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,26 (s, 2H), 8,73 (s ancho, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 12,65 (s, 1H).

CL-EM: 575,2 ($\text{M}^+ - 1$).

HPLC: 90,6 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de los compuestos G-3a y G-3b

30

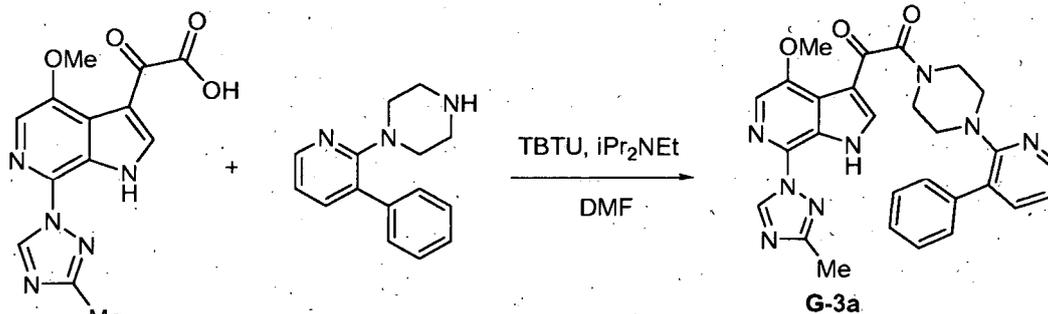
Etapa - 1

A 1-(3-yodopiridin-2-il)piperazina (0,5 g) recogida en tolueno seco (10 ml), se añadió ácido fenilborónico (0,25 g) en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg) y una solución de carbonato de sodio (0,3 g) en agua (2 ml). En la mezcla de reacción se borboteó gas nitrógeno durante aproximadamente 10 min y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAC, se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOH/hexano (2:8) como eluyente proporcionando **G-3-In** como un líquido viscoso.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,06 (d, 4H), 3,14 (d, 4H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38 - 7,68 (m, 5H), 8,25 (s, 1H).

40

CL-EM: 239,9 ($\text{M}^+ + 1$).



Etapa -2

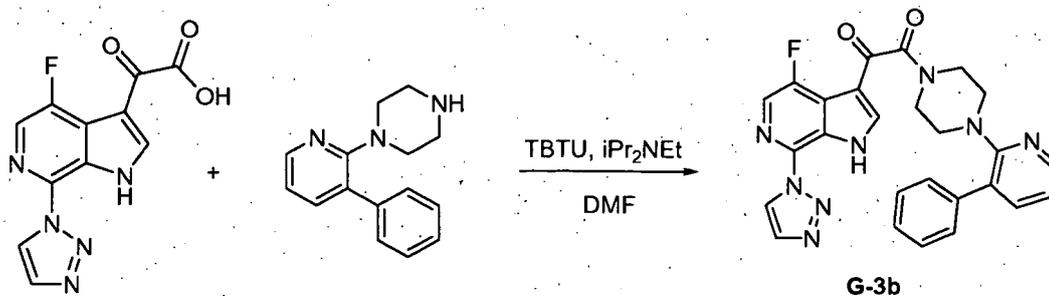
Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,18 g), **G-3-In** (0,1 g), TBTU (0,15 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-3a** como un sólido amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,56 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 7,0 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,53 y 7,57 (2 x d, 3H, J = 8 Hz y 4 Hz), 7,72 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 14,16, 41,12, 45,72, 48,49, 49,09, 56,93, 115,86, 117,62, 121,29, 123,11, 124,14, 127,51, 127,74, 127,89, 128,92, 136,44, 141,32, 149,66, 162,2, 166,47, 185,64.

15 CL-EM: 523,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,7 % (NH₄OAc/ACN; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).



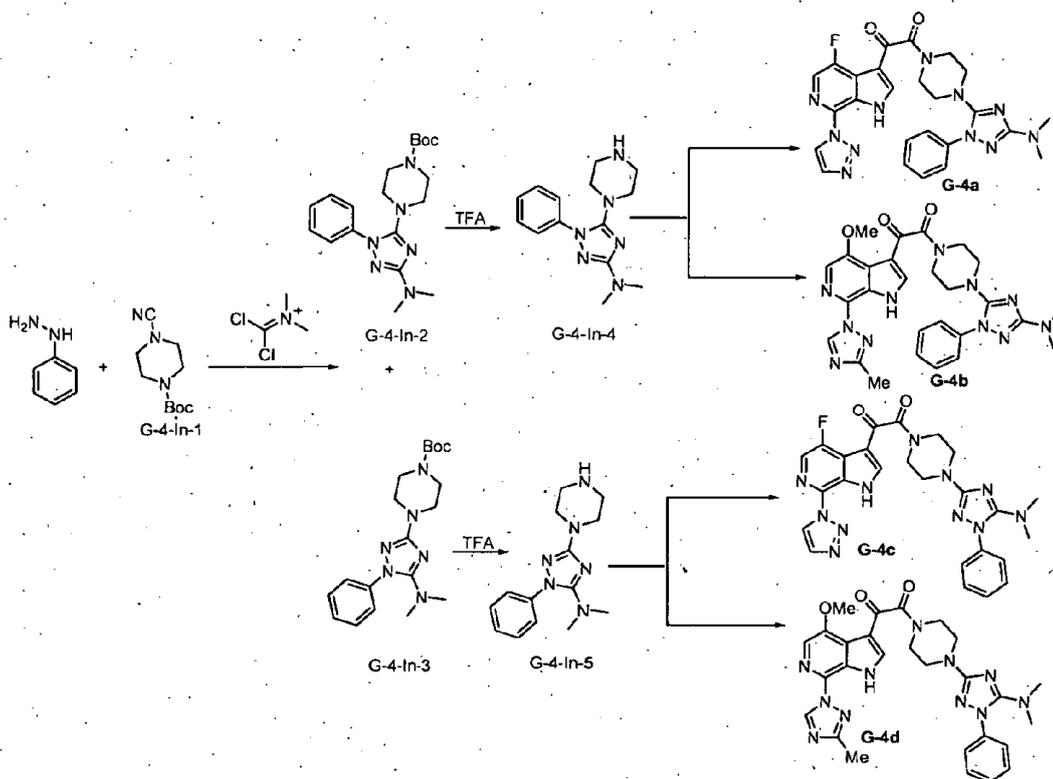
Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,18 g), **G-In-3** (0,1 g), TBTU (0,15 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-3b** como un sólido amarillo.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,15 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,73 (t, 2H, J = 4 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,45 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,54 y 7,57 (dd, 3H, J = 8 Hz y 4 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,76 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

CL-EM: 497,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 95,7 % (NH₄OAc/ACN; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).

30 Preparación de los compuestos G-4a, G-4b, G-4c y G-4d



Etapa -1

5 A una solución agitada de intermedio de ciano **G-4-In-1** (300 mg) recogido en diclorometano seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de N-diclorometileno-N,N-dimetil-amonio (0,39 g) a ta en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó a
 10 reflujo a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió fenilhidrazina (0,168 g), trietilamina (0,6 ml) en diclorometano (5 ml) gota a gota durante una hora. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó a reflujo a 55 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a -10 °C y se añadió agua (10 ml) y KOH concentrado (2 g en 5 ml) y se dejó en agitación durante 15 minutos a -10 °C. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (5x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla bruta resultante de **G-4-In-2** y **G-4-In-3** se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando hexano/acetato de etilo (2:8) como eluyente, proporcionando **G-4-In-2** y **G-4-In-3** puros como líquidos de color amarillo pálido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,45 (s, 9H), 2,95 (s, 6H), 3,09 (t, 4H, J = 4 Hz), 3,44 (s ancho, 4H), 7,38 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,51 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8 Hz).

CL-EM: 373 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 97,6 % (HCOOH al 0,1 %/ACN; columna: Génesis C 18, 4,6 x 50 mm).

Etapa -2

20 La amina protegida con BOC **G-4-In-2** (500 mg) se disolvió en diclorometano seco (10 ml) y se añadió TFA (5 ml) a la misma a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la ta y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **In-4-In-4**, que se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,68 (s, 6H), 2,73 (m, 4H), 3,17 (t, 4H, J = 4 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,48 (m, 4H).

25 RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): δ 40,21 (2C), 41,29 (2C), 45,37, 47,06, 123,57 (2C), 127,09, 129,57 (2C), 139,3, 158,16, 162,97.

CL-EM: 273 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC 97,5 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

Etapa -3

5 A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-4-In-4** (0,099 g), TBTU (0,178 g) y DIPEA (0,15 ml) y se combinaron. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en el evaporador rotatorio. El producto semisólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (0,5 : 9,5) como eluyente proporcionando **G-4a** como un sólido amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 6H), 3,06 (s a, 2H), 3,17 (s a, 2H), 3,49 (s a, 2H), 3,71 (s a, 2H), 7,30 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

CL-EM: 530,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 95,9 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Etapa -4

15 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G4-In-4** (0,090 g), TBTU (0,117g) y DIPEA (0,15 ml) y se combinaron. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (0,5:9,5) como eluyente proporcionando **G-4b** como un sólido amarillo.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,07 (s a, 2H), 3,16 (s a, 2H), 3,43 (s a, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,30 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

25 CL-EM: 556,1 (M⁺ + 1), 554,4 (M⁺ - 1).

HPLC: 98,5 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Etapa -5

30 A la amina protegida con BOC **G-4-In-3** (500 mg) se disolvió en diclorometano seco (10 ml) y se añadió TFA (5 ml) a la misma a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la ta y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad proporcionando la amina **G-4-In-5**, que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,68 (s, 6H), 2,75 (s a, 4H), 3,18 (s a, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,49 (m, 4H).

35 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 40,21 (2C), 41,29 (2C), 45,37, 47,06, 123,57 (2C), 127,09, 129,57 (2C), 139,3, 158,16, 162,97.

CL-EM: 272,9 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,5 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

Etapa -6

40 A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-4-In-5** (0,099 g), TBTU (0,127 g) y DIPEA (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lava con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (0,5:9,5) como eluyente proporcionando **G-4c** como un sólido amarillo.

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,69 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (d, 2H, J = 4Hz), 3,47 (d, 2H, J = 4Hz), 3,73 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,36 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 4 Hz).

CL-EM: 530,2 (M⁺ + 1).

HPLC: 96,3 % (TFA al 0,1 %/ACN; Hypersil BDS C18, 4,6 x 50)

Etapa -7

A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-4-In-5** (0,090 g), TBTU (117g) y DIPEA (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (0,5:9,5) como eluyente proporcionando **G-4d** como producto sólido.

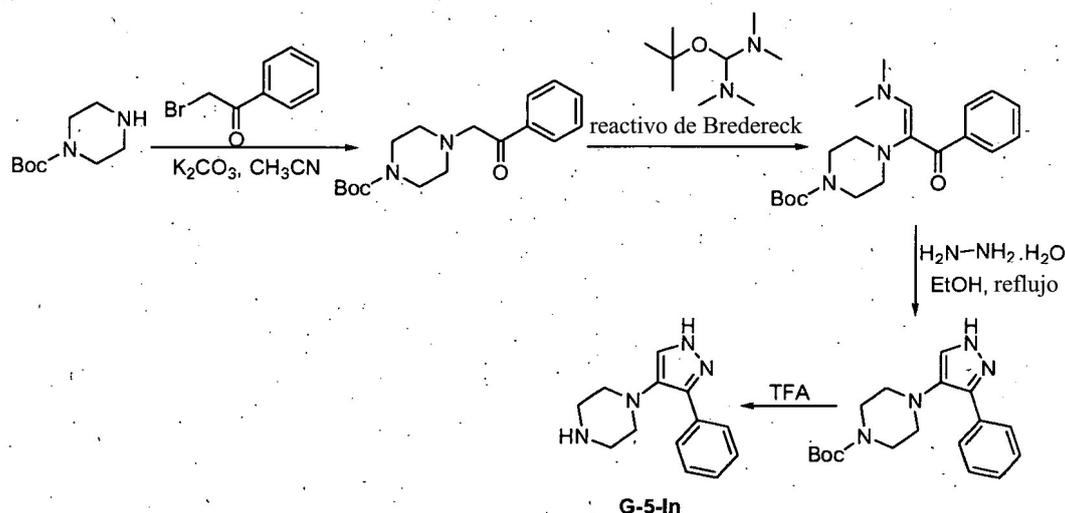
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,49 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 3,28 (s a, 2H), 3,42 (s a, 4H), 3,70 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

CL-EM: 556,1 (M⁺ + 1), 554,4 (M⁺ - 1).

HPLC: 99,5 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación del los compuestos 5a y 5b

15 Preparación del intermedio G-5-In



Etapa -1

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de un litro se cargó con Boc-piperazina (20 g), carbonato de potasio seco (44,5 g) y DMF seca (150 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió bromoacetofenona (23,5 g) a la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, se añadió agua enfriada con hielo (200 ml) a la mezcla de reacción. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua (4x50 ml) y se secó proporcionando 4-(2-oxo-2-feniletil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto puro.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 2,59 (s, 4H), 3,52 - 3,54 (s, 4H), 3,87 (s, 2H), 7,27 - 7,29 (m, 1H).

Etapa -2

Al compuesto 4-(2-oxo-2-feniletil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (18 g) recogido en un matraz de fondo redondo, se añadió reactivo de Bredereck (11,33 g) muy lentamente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante toda una noche. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, se añadió dietiléter a la mezcla de reacción. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida proporcionando 4-(1-(dimetilamino)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto puro.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,36 - 1,41 (s, 9H), 2,87 (s, 4H), 3,01 (s, 6H), 3,33 (s, 4H), 6,53 (s, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 5H).

Etapa -3

Al compuesto 4-(1-(dimetilamino)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4 g) disuelto en etanol (40 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,17 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h con agitación vigorosa. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,81 (s, 4H), 3,48 - 3,55 (m, 4H), 7,27-7,43(m, 5H), 7,94 (s, 1H), 8,3 (s a, 1H).

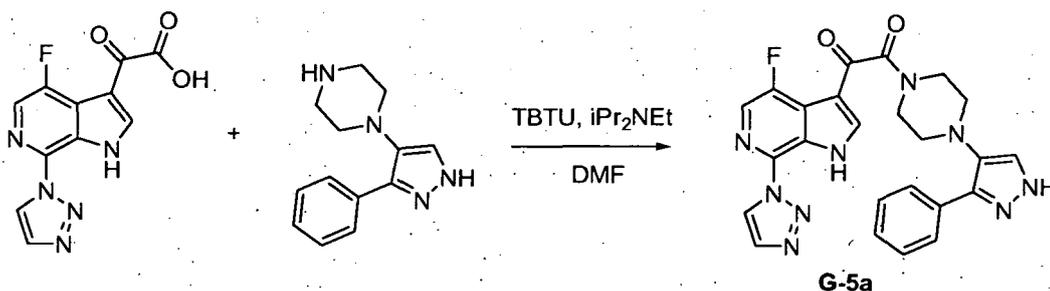
Etapa -4

A la amina protegida con BOC 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) disuelta en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-5-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,81 (s, 4H), 3,48 - 3,55 (m, 4H), 7,27 - 7,43(m, 5H), 7,94 (s, 1H), 8,3 (s a, 1H).

CL-EM: 228,29 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 99,64 % (TFA/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-5a

A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (90 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-5-In** (75 mg), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (2:8) como eluyente proporcionando **G-5a** como un sólido de color amarillo.

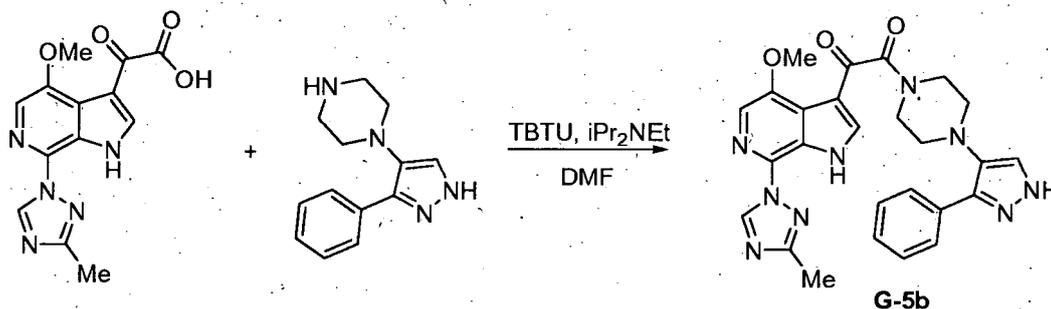
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,78 (d, 2H), 2,87 (d, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 7,27 - 7,63 (m, 5H), 8,0 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 9,01 (s, 1H), 12,62 (s a, 1H), 13,06 (s a, 1H).

RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): δ 54,14, 51,83, 52,13, 112,53, 122,59, 121,18, 121,39, 122,37, 125,31, 125,58, 126,36, 127,84, 128,24, 130,96, 133,24, 133,58, 140,85, 150,42, 153,0, 164,92, 183,79.

CL-EM: 486,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 98,28 % ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-5b



5 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-5-In** (75 mg), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2:8) como eluyente proporcionando **G-5b** como un sólido de color amarillo.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,48 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,27 (m, 5H), 7,40 - 8,23 (m, 3H), 9,24 (s, 1H), 12,39 (s a, 1H), 12,63 (s a, 1H).

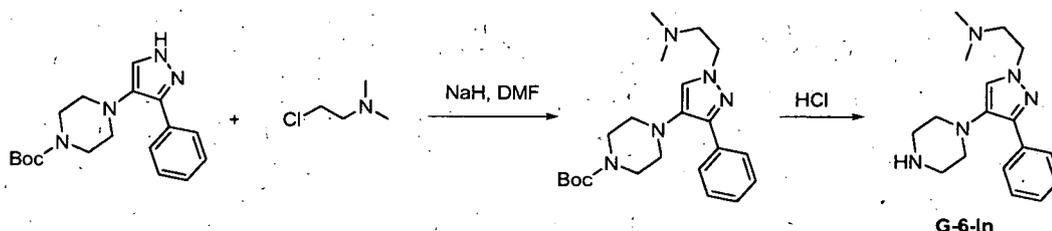
RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,44, 4602, 52,82, 52,95, 5734, 114,71, 121,57, 123,27, 124 24, 126 20, 127 35, 128,85, 130,11, 139,18, 142,67, 149 77, 161 85, 166,67, 186,09.

CL-EM: 512,0 (M⁺ +1).

HPLC 97,27 % (H₂O/ACN; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

15 Preparación de los compuestos G-6a y G-6b

Preparación del intermedio G-In-6



Etapa -1

20 A hidruro de sodio (0,1 g) recogido en un matraz seco de fondo redondo de tres bocas de 100 ml enfriado a 0 °C se añadió dimetilformamida (2 ml). A la mezcla anterior se añadió lentamente 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) en DMF (2 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió 2-cloro-N, N-dimetiletamina (200 mg) en DMF (1 ml) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando acetate de etilo al 6 % en hexano como eluyente, proporcionando 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un semisólido blanco.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 2,33 (s, 6H), 2,83 - 2,85 (t, 4H), 2,87 (t, 2H), 3,53 (t, 4H), 4,25 (t, 2H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

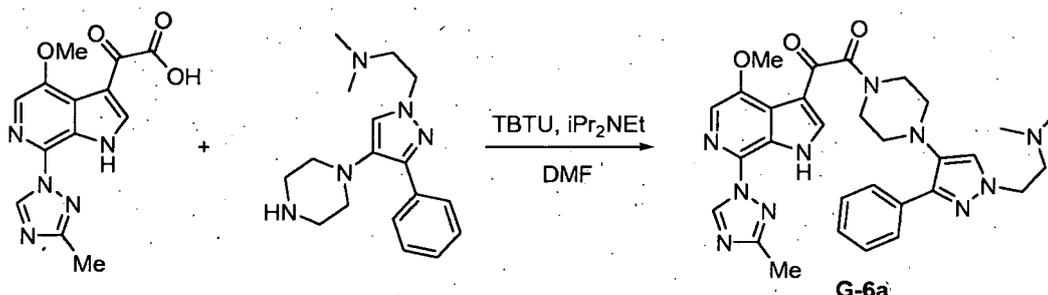
30 Etapa -2

A la amina protegida con BOC 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) disuelta en diclorometano seco (5 ml) y se añadió solución en éter de HCl (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la ta y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con solución

saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante **G-6-In** se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 6H), 2,83 - 2,85 (t, 4H), 2,87 (t, 2H), 3,53 (t, 4H), 4,25 (t, 2H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

Preparación de G-6a



G-6a

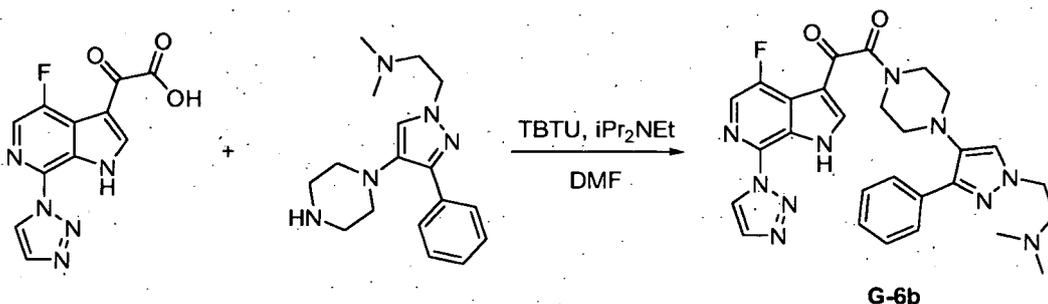
10 A ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,15 g) recogido en DMF seca (3 ml) se añadió amina **G-6-In** (0,1 g), TBTU (0,219 g, 0,67 mmol) y base de Hunig (0,2 m). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G6a** como un producto sólido.

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,58 (s, 8H), 2,8 - 3,0 (m, 5H), 3,35 (s a, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,97 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

CL-EM: 583,3 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 94,1 % (agua/ACN; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-6b



G-6b

20 A ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,15 g) recogido en DMF seca (3 ml) se añadió amina **G-6-In** (0,1 g), TBTU (0,219 g) y base de Hunig (0,2 m). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-6b** como un producto sólido.

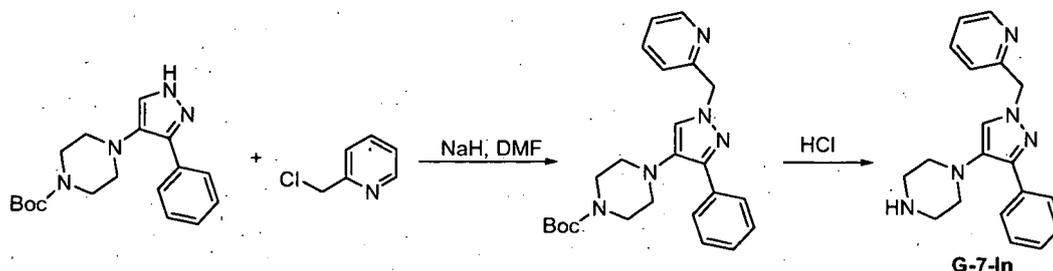
25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,31 (s, 6H), 2,80 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,18 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 7,24 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,38 (t, 2H, 8 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,09 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).

30 CL-EM: 557,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 99 % (HCOOH al 0,1 %/ACN; columna: Genesis C 18, 50 x 4,6 mm, 3 μ).

Preparación de los compuestos G-7a y G-7b

Preparación del intermedio G-7-In



Etapa -1

- 5 A hidruro de sodio (0,1 g) recogido en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml enfriado a 0 °C se añadió DMF seca (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió lentamente compuesto 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) en DMF (2 ml) y se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente 2-clorometilpiridina (300 mg) en DMF (1ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y se inactivo con hielo. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando acetate de etilo al 6 % en hexano, proporcionando 4-(3-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un semisólido blanco.

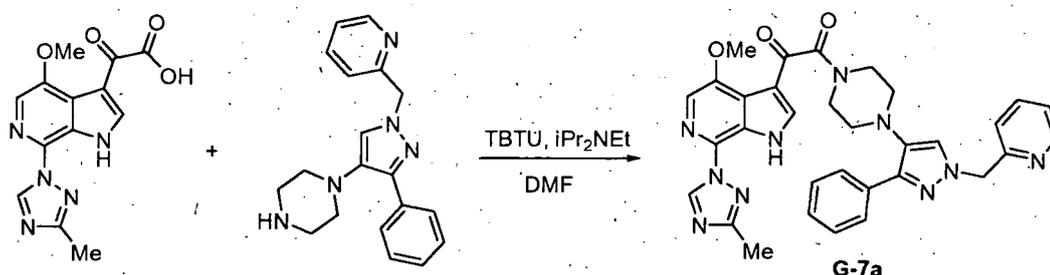
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,80 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 5,57 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 5H), 7,85 - 8,02 (m, 4H), 8,61 (s, 1H).

Etapa -2

- 20 A 4-(3-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) disuelto en diclorometano seco (5 ml), se añadió una solución en éter de HCl (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante **G-7-In** se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,80 (s, 4H), 3,53 (s, 4H), 5,57 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 5H), 7,85 - 8,02 (m, 4H), 8,61 (s, 1H).

Preparación de G-7a



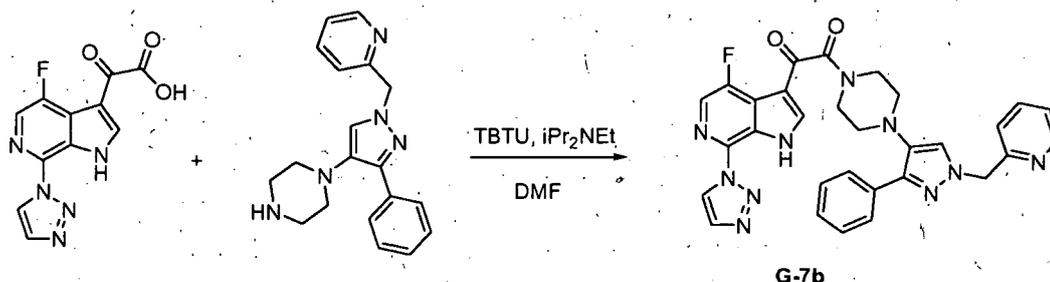
- 30 A ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,15 g) recogido en DMF seca (3 ml) se añadió amina **G-7-In** (0,1 g), TBTU (0,219 g) y base de Hunig (0,2 m). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivo con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/ CHCl_3 (1:9) como eluyente proporcionando **G7a** como un producto sólido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,77 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,35 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 8,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,38 (s a, 1H).

CL-EM: 603,2 ($M^+ + 1$).

5 HPLC: 96 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm, 5 μ).

Preparación de G-7b



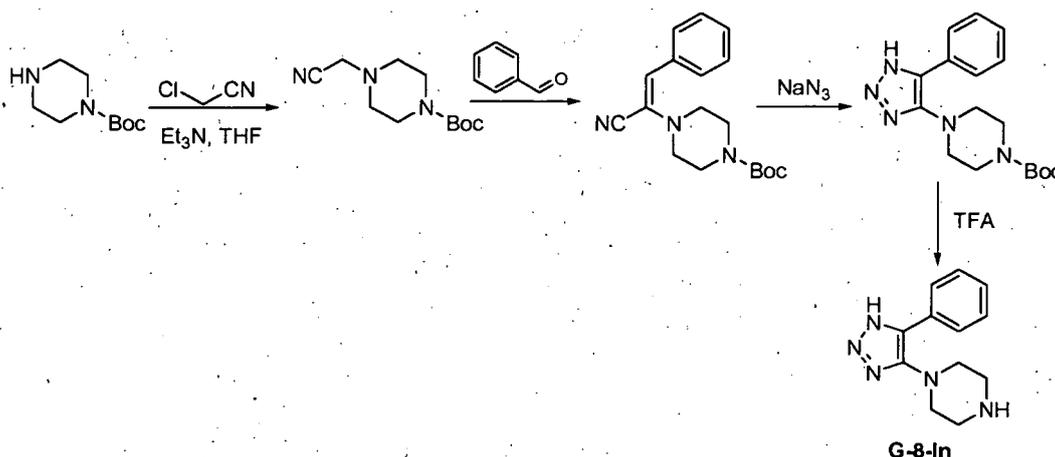
10 A ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrol-2-yl)-2-oxoacético (0,15 g) recogido en DMF seca (3 ml) se añadió amina **G-7-In** (0,1 g), TBTU (0,219 g) y base de Hunig (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-7a** como un producto sólido.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 2,77 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,32 (m, 4H), 7,76 (s, 2H), 7,96 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 8,53 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).

HPLC: 98 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 5 μ , 4,6 x 50 mm).

Preparación de los compuestos G-8a y G-8b

Preparación del intermedio G-8-In



20

Etapas -1

25 A una solución agitada de N-Boc-piperazina (1 g) en THF seco (20 ml), se añadieron gota a gota trietilamina (3 ml), seguida por cloroacetnitrilo (5,02 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad a presión reducida proporcionando 4-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 2,55 (t, 4H, $J = 6$ Hz), 3,49 (t, 4H, $J = 4$ Hz), 3,55 (s, 2H).

CG-EM: 225

Etapa -2

A hidruro de sodio (0,1 g) recogido en DMF seca (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió compuesto 4-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante hora y media. Se añadió benzaldehído (280 mg) a la mezcla de reacción anterior y se dejó en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH: CH₂Cl₂ (0,5: 9,5) como un eluyente proporcionando 4-(1-ciano-2-fenilvinil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto puro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 3,09 (t, 4H, J = 6 Hz), 3,56 (t, 4H, J = 4 Hz), 6,22 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,38 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8 Hz).

Etapa -3

A una solución agitada de 4-(1-ciano-2-fenilvinil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) recogido en DMSO seco (2 ml) se añadió azida de sodio (0,2 g) y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH: CH₂Cl₂ (1:9) como eluyente proporcionando 4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

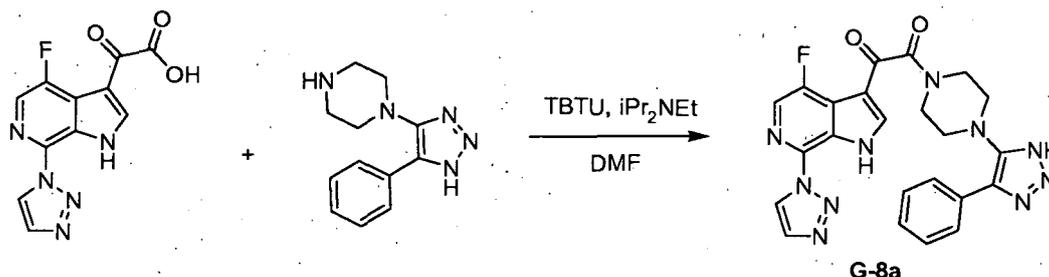
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,4 (s, 9H), 2,92 (d, 4H, J = 4 Hz), 3,43 (m, 4H), 7,33 (m, 1H, J = 12 Hz y 16 Hz), 7,45 (t, 2H, 8 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 14,32 (s, 1H).

Etapa -4

A 4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-8-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,84 (2s, 8H), 7,32 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,45 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8 Hz).

CL-EM: 230,1 (M⁺ + 1).

Preparación de G-8a

30

Etapa -5

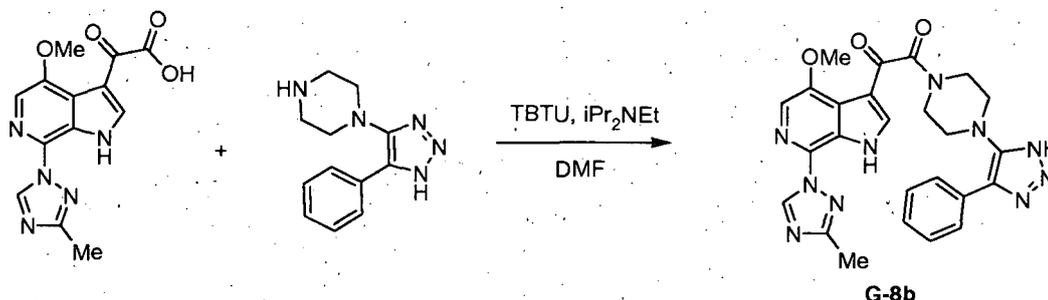
A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-8-In** (0,083 g), TBTU (0,128 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2:8) como eluyente proporcionando **G-8d** como un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,99 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,45 (t, 2H, J = 6 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, J = 16 Hz), 9,02 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 14,4 (s, 1H).

CL-EM: 487,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 95,2 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-8b



5 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-8-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2 : 8) como eluyente proporcionando **G-8b** como un sólido amorfo.

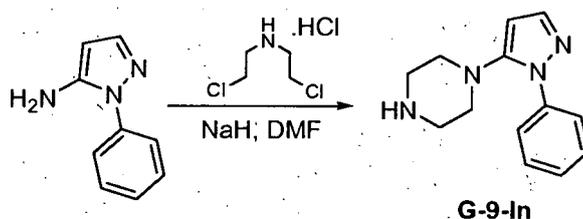
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,99 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,1 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,77 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,0 (s, 3H), 7,34 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,88 (t, 3H, J = 4 Hz), 8,23 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,4 (s a, 1H), 14,5 (s a, 1H).

CLEM 513,1 (M⁺ + 1).

15 HPLC: 90,39 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de los compuestos G-9a y G-9b

Etapa -1

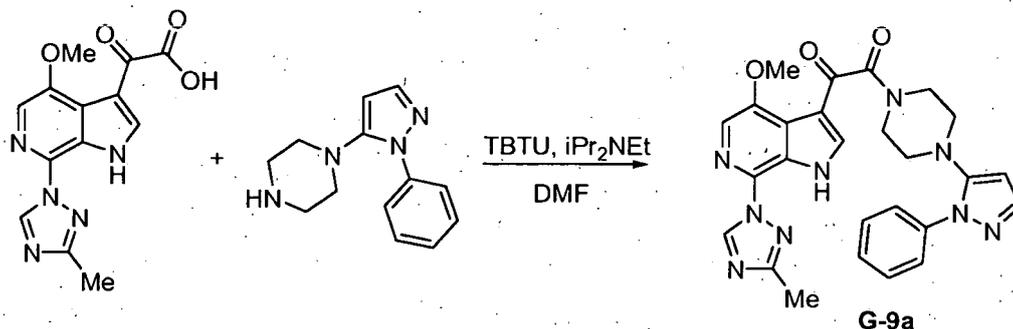


20 Se recogió hidruro de sodio (0,3 g) en DMF seca (2 ml) y se añadió una solución de 5-amino-1-fenil-pirazol (0,5 g) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió muy lentamente bis(2-cloroetilamina)clorhídrico (0,61 g) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2 : 8) como eluyente proporcionando **G-9-In** como un producto sólido puro.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,36 - 3,06 (m, 8H), 5,95 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,30 - 8,32 (m, 5H).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 45,45, 52,50, 94,80, 122,58, 126,91, 129,47, 140,16, 140,53, 152,63.

Etapa -2



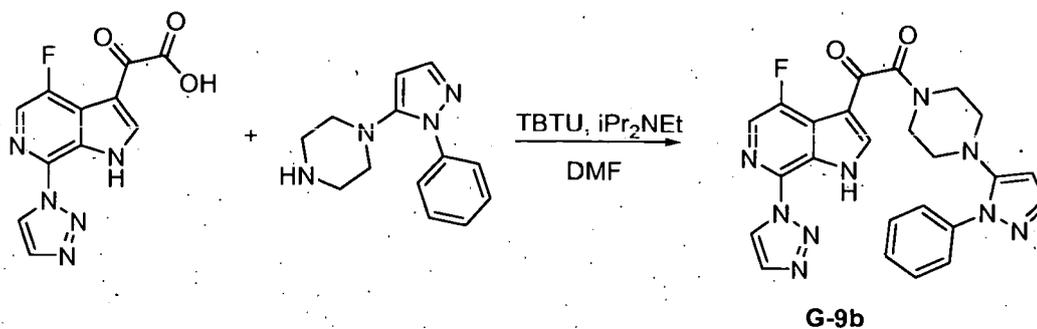
Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (98 g), **G-9-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-9a** como un sólido amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,57 (s, 3H), 2,93 - 2,94 (t, 2H), 3,02 - 3,04 (t, 2H), 3,55 - 3,57 (t, 2H), 3,80 - 3,82 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,31-7,46 (m, 5H), 7,80 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,06 (s a, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 14,13, 41,03, 45,63, 50,77, 51,15, 56,97, 94,80, 115,74, 121,38, 123,13, 124,15, 127,22, 129,11, 129,70, 136,51, 139,74, 139,90, 141,28, 149,63, 150,74, 162,12, 166,39, 185,36.

CL-EM: 512,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 96,12 % (H₂O/ACN; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).



Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-9-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-9b** como un sólido amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,93 - 2,95 (t, 2H), 3,01 - 3,04 (t, 2H), 3,57 - 3,59 (t, 1H), 3,79 - 3,81 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,75 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

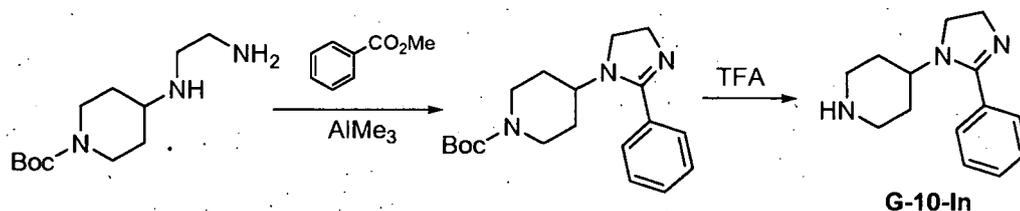
RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 31,13, 45,47, 51,06, 51,42, 95,85, 113,44, 113,50, 122,34, 122,55, 122,72, 123,58, 126,27, 127,16, 129,61, 132,22, 134,42, 140,16, 140,22, 142,83, 151,26, 151,47, 154,05, 166,08, 184,49.

CL-EM: 486,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 99,08 % (HCOOH/ACN; columna: C 18 XDB, 4,6 x 50 mm).

Preparación de **G-10a** y **G-10b**

Preparación del intermedio G-10-In



Etapa -1

5 A 4-[(2-aminoetil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6 g) recogido en tolueno seco (50 ml) enfriado a -10 °C, se añadió lentamente trimetilaluminio en tolueno seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó
 10 calendar a ta y se añadió muy lentamente a la misma un segundo lote de 4-[(2-aminoetil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6 g en 50 ml de tolueno). La mezcla combinada se calentó hasta 55 °C durante 30 minutos. Se añadió de forma extremadamente lenta una solución de benzoato de etilo (7,4 g en 50 ml de tolueno seco) a la mezcla de reacción a 55 °C durante un periodo de 40 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (3x50 ml). La mezcla combinada se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando 4-(2-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto puro.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (s, 9H), 1,71- 1,75 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 4,91 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 5H).

CL-EM: 330,1 (M⁺ + 1).

Etapa -2

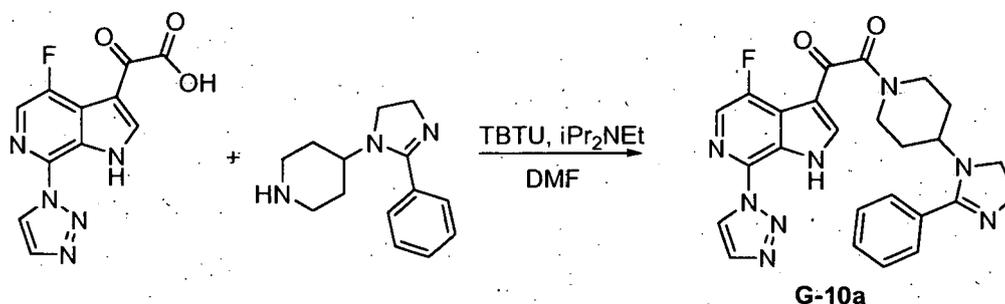
20 A 4-(2-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g) disuelto en diclorometano seco (100 ml), se añadió TFA (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron y el residuo se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x50 ml), salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó la amina deseada **G-10-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,88 - 1,91 (m, 2H), 2,15 - 2,21 (m, 2H), 2,85 - 2,90 (m, 2H), 3,22 - 3,25 (m, 2H), 3,88 - 4,05 (m, 5H), 7,46 - 7,74 (m, 5H), 10,98 (s a, 1H).

25 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 26,05, 42,12, 43,31, 45,48, 51,19, 123,20, 129,07, 129,83, 133,54, 166,19.

CL-EM: 229,9 (M⁺ + 1).

Preparación de G-10a



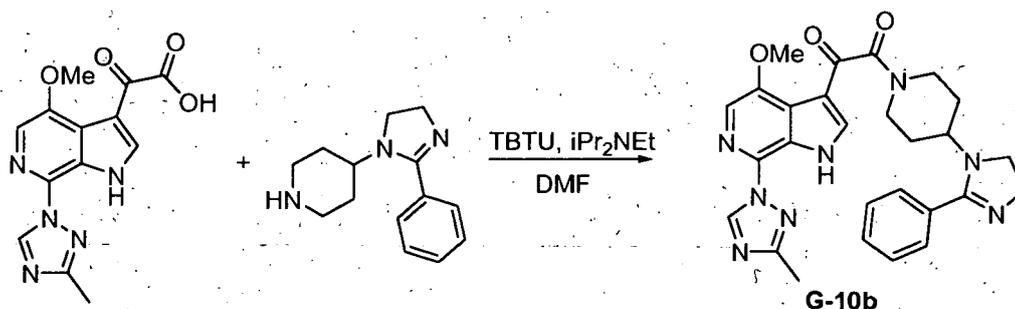
30 A ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrololo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,09 g) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-10-In** (0,08 g), TBTU (0,12 g) y base de Hunig (0,2 m). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto semisólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-10a** como un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,22 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 7,70 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CD_3OD): δ 30,14, 30,89, 41,25, 45,92, 46,23, 48,36, 79,47, 114,44, 124,50, 124,69, 124,96, 126,02, 126,30, 128,26, 129,21, 129,56, 130,32, 132,84, 134,46, 147,54, 153,38, 155,95, 168,48, 185,58

5 CL-EM: 487,1 ($\text{M}^+ + 1$). HPLC 98,14 % ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-10b



10 A ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g) recogido en DMF seca (5 ml) se añadió **G-10-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y base de Hunig (0,2 m). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1: 9) como eluyente proporcionando **G-10b** como un producto sólido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,55 (s, 3H), 2,76 - 2,81 (s a, 1H), 3,03 - 3,09 (t, 1H), 3,78 - 3,97 (m, 6H), 4,65 (s, 3H), 4,90 (d, 1H), 7,57 - 7,58 (d, 5H), 7,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

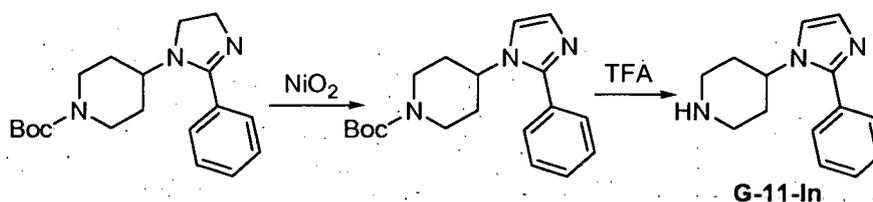
RMN de ^{13}C (CD_3OD): δ 13,73, 30,31, 30,77, 41,48, 45,62, 46,36, 48,36, 48,58, 54,70, 57,35, 115,64, 122,02, 124,98, 127,28, 129,17, 130,08, 130,54, 131,53, 132,05, 141,34, 143,24, 151,20, 162,78, 168,53, 168,59, 187,35

CL-EM: 513,1 ($\text{M}^+ + 1$)

20 HPLC: 95,26 % ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-11a y G-11b

Preparación del intermedio G-11-In



Etapa -1

25 Se disolvieron 4-(2-fenil-4, 5-dihidro-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,1 g) y peroxide de níquel en benceno seco (20 ml) y se sometieron a reflujo a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con CHCl_3 (2x20 ml). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida dando un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo. La evaporación del disolvente dio un producto puro, 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,89 - 1,96 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 5H).

CL-EM: 328,1 ($\text{M}^+ + 1$).

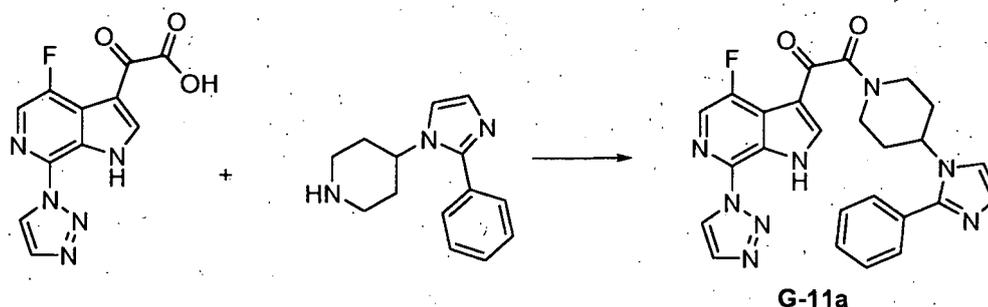
Etapa -2

Se disolvió 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg) en diclorometano seco (10 ml) y se añadió TFA (5 ml) al mismo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano.

- 5 La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó la amina deseada **G-11-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,88 - 2,02 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 5H).

- 10 RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 34,83, 43,73, 46,16, 55,27, 62,18, 118,47, 128,36, 128,47, 128,64, 129,52, 129,61, 130,33, 130,46, 148,59.

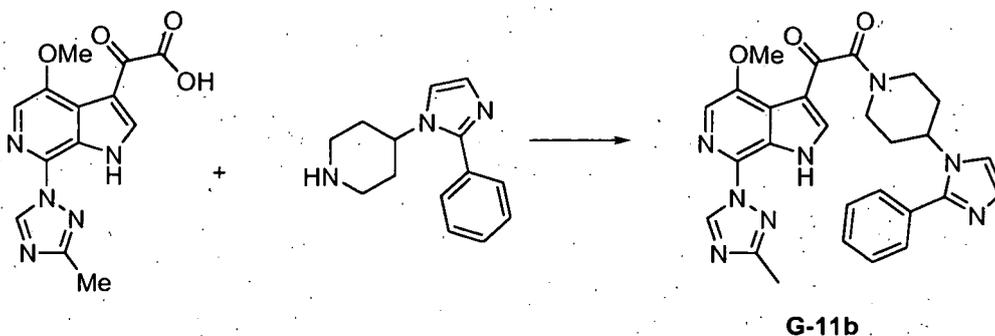
Preparación de G-11a

- 15 A ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g) disuelto en DMF seca (5 m) se añadió amina **G-11-In** (0,074 g), TBTU (0,12 g) y base de Hunig (0,2 m) y se dejó en agitación a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-11a** como un producto sólido.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,05 - 2,17 (m, 4H), 2,94 (s a, 1H), 3,27 - 3,32 (s a, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,44 - 7,92 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 33,69, 34,54, 41,73, 46,44, 55,03, 114,80, 114,85, 118,64, 123,64, 127,23, 127,51, 128,92, 130,02, 130,40, 130,60, 131,52, 134,80, 141,91, 148,70, 167,63, 185,78.

- 25 CL-EM: 485,1 (M⁺ + 1). HPLC: 95,38 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 250 mm).

Preparación de G-11b

- 30 A ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g) disuelto en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-11-In** (0,079 g), TBTU (0,11 g) y base de Hunig (0,1 m) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2x20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto

bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-11a** como un producto sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,05 - 2,20 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,94 - 3,20 (t, 1H), 3,23 - 3,27 (s a, 1H), 3,87 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,51 (s a, 1H), 4,91 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 - 7,55 (m, 5H), 7,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

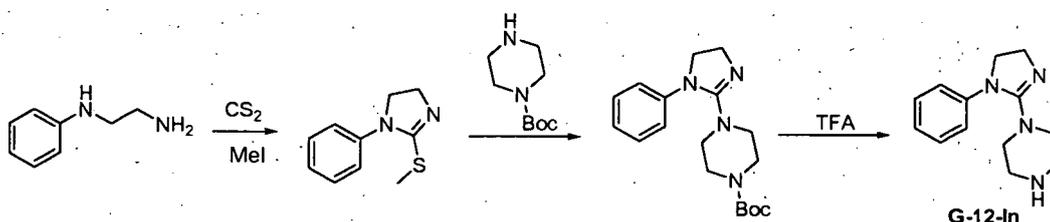
RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 13,77, 33,80, 34,32, 41,68, 46 43, 55,09, 57,38, 115,74, 118,62, 122 15, 124,64, 125,30, 128,96, 130,01, 130,40, 130,56, 131 03, 131,56, 139,49, 142,80, 148,70, 151,08, 162,93, 168,46, 187,54

CL-EM: 511,2 (M⁺ + 1).

HPLC 95,35 % (NH₄OAc/ACN; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).

10 Preparación de los compuestos G-12a y G-12b

Preparación del intermedio G-12-In



Etapa -1

15 A una solución agitada de N-feniletildiamina (2 g) en alcohol absoluto (30 ml), se añadió disulfuro de carbono (2,23 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante tres horas y se llevó a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante (intermedio de tioamida) se filtró, se secó y se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 A una solución agitada de intermedio de tioamida (2 g) en metanol seco (20 ml) se añadió yoduro de metilo (3,1 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante tres horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el sólido de color blanco resultante, 2-(metiltio)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol, se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,65 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,46-7,57 (m, 5H).

CL-EM: 192,9 (M⁺ + 1).

Etapa -2

25 A una solución agitada de 2-(metiltio)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol (100 mg) en tolueno (5 ml), se añadió N-Boc-piperazina (0,48 g) y la totalidad de la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó completamente y se añadió acetato de etilo al residuo. El sólido blanco resultante, 4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, se filtró, se secó y se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,49 (s, 9H), 3,17 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,89 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 5H).

CL-EM: 331,1 (M⁺ + 1).

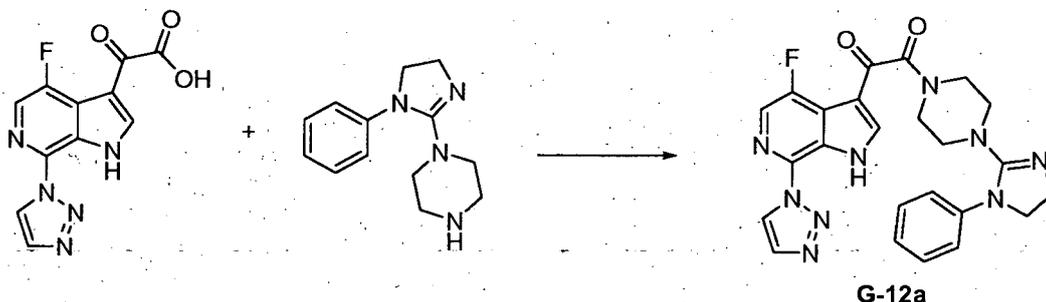
Etapa -3

35 A 4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) recogido en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron usando presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-12-In**, que se recogió para la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,52 (m, 4H), 3 06 (m, 4H), 3,66 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 7,18 - 7,44 (m, 5H).

CLEM 230,9 (M⁺ + 1)

Preparación de G-12a



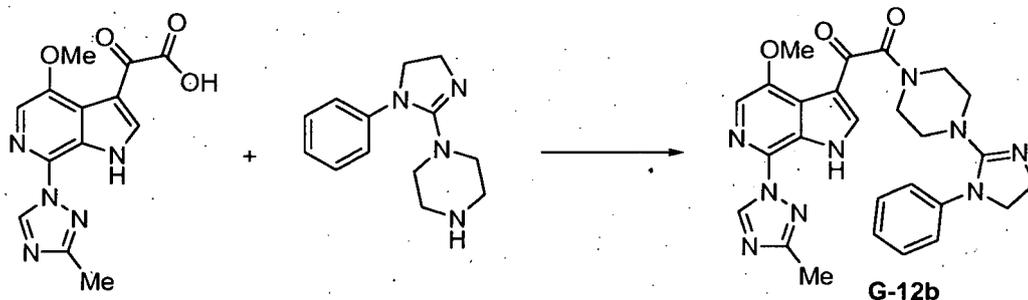
5 A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió amina **G-12-In** (41 mg), TBTU (64 mg) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-12a** como un sólido de color amarillo.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 3,21 (d, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 3,73 - 3,77 (t, 2H), 4,14 - 4,18 (t, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 5H), 8,11 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

CL-EM: 488,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 99,66 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-12b



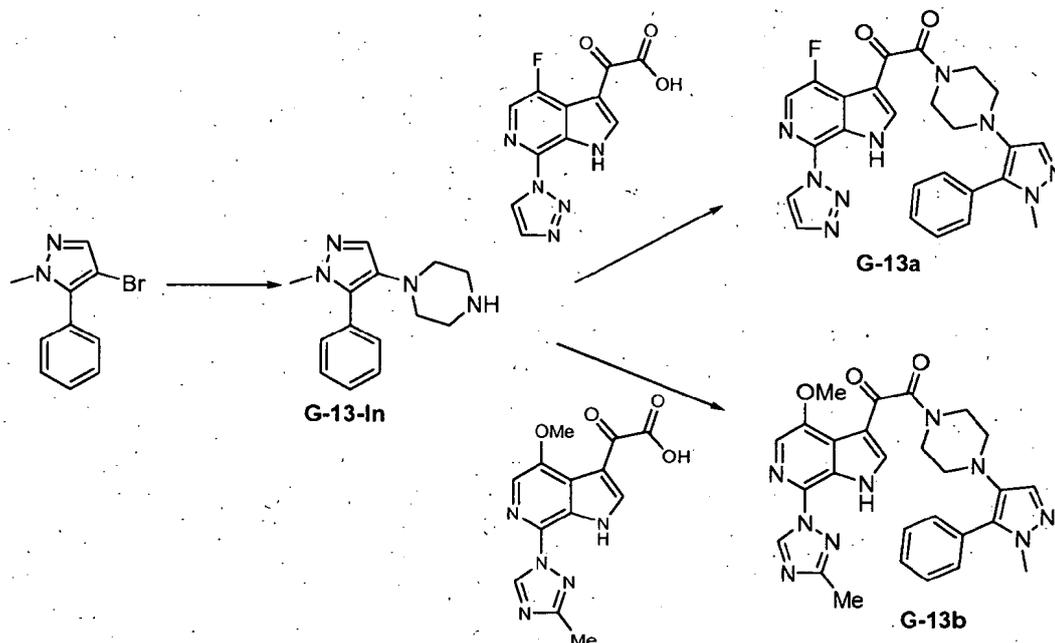
15 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-12-In** (38 mg), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-12b** como un sólido de color amarillo.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 2,72 (s, 3H), 3,06 (d, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,33-3,62 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,02 - 7,26 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,89 (s a, 1H).

25 CL-EM: 514,2 (M⁺ + 1).

HPLC: 99,25 % (NH₄OAc/ACN; columna: C 18 XDB, 250 x 4,6 mm).

Preparación de G-13a y G-13b



Etapa -1

A una solución de 4-bromo-1-metil-5-fenil-1H-pirazol (0,2 g) en tolueno seco (5 ml) se añadió piperizina (0,36 g) y terc-butoxido de sodio (0,12 g) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos. Después, se añadieron BINAP (0,05 g), Pd (dba)₂ y DMF (0,1 ml) a la mezcla de reacción anterior y se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (2x20 ml). Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2:8) como eluyente proporcionando **G-13-In** como un aceite amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,36 - 7,53 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 30,77, 41,09, 46,34, 48,37, 52,90, 53,78, 54,09, 129,88, 130,65, 131 21, 134,72, 135 53, 136,39, 163,08

CL-EM: 242,9 (M⁺ + 1).

Etapa -2

A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (150 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-13-In** (96 mg), TBTU (175 mg) y DIPEA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-13a** como un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,05 (s a, 1H).

CL-EM: 500,2 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,37 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (150 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-13-In** (96 mg), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-13b** como un sólido de color amarillo.

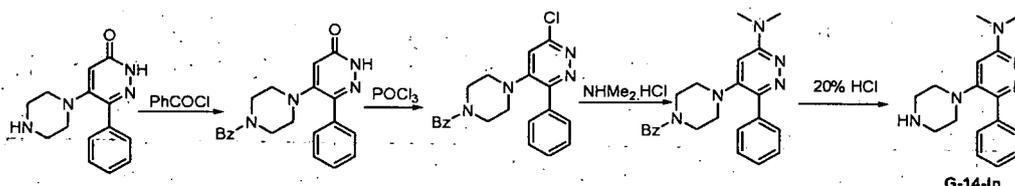
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,56 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,93 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 3,77 (s a, 4H), 4,09 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,37 – 7,48 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

CL-EM: 526,2 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 94,59 % ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ACN}$; columna: C 18 XDB, 4,6 x 250 mm).

5 Preparación de los compuestos G-14a y G-14b

Preparación del intermedio G-14-In



Etapa -1

10 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con 6-fenil-5-(piperazin-1-il)piridazin-3(2H)-ona (2,0 g), carbonato de potasio seco (2,1 g) y DMF seca (150 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió cloruro de benzoilo (1,5 g) a la mezcla de reacción muy lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua enfriada con hielo (20,0 ml) a la mezcla de reacción y el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando 5-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,94 – 3,41 (s a, 4H), 3,49 - 3,73 (s a, 4H), 6,33 (s, 1H), 7,27 – 7,68 (m, 10H), 11,5 (s a, 1H).

20 CL-EM: 361,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa -2

25 A 5-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona (1,3 g) recogida en un matraz de fondo redondo de una única boca se añadió oxiclورو de fósforo (10 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de oxiclورو de fósforo. El residuo se vertió lentamente en hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, proporcionando (4-(6-cloro-3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,96 – 3,09 (s a, 4H), 3,43 - 3,51 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,26 - 7,84 (m, 10H).

30 CL-EM: 378,8 ($\text{M}^+ - 1$)

Etapa -3

35 A (4-(6-cloro-3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (1 g) disuelta en metanol (40 ml) se añadió dimetilamina en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró proporcionando (4-(6-(dimetilamino)-3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona como un líquido amarillo.

CL-EM: 387,9 ($\text{M}^+ + 1$).

40 Etapa -4

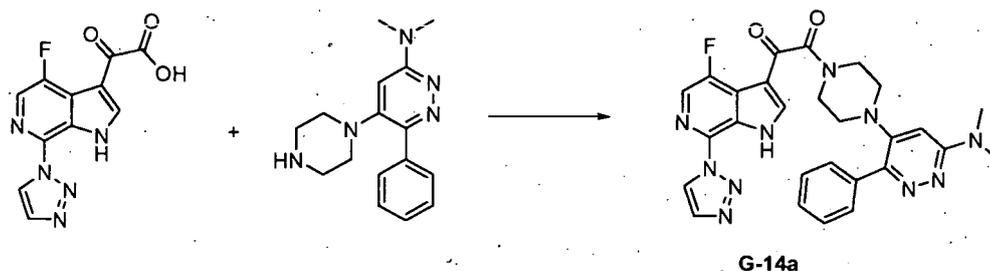
A (4-(6-(dimetilamino)-3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (18 g) recogida en un matraz de fondo redondo se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 6 horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se vertió lentamente en hielo y se neutralizó con

bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, proporcionando **G-14-In** como un líquido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,46 (s, 6H), 2,96 - 3,13 (d, 4H), 3,14 - 3,49 (d, 4H), 6,14 (s, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 5H), 7,87 (s, 1H).

5 CL-EM: 283,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación de G-14a



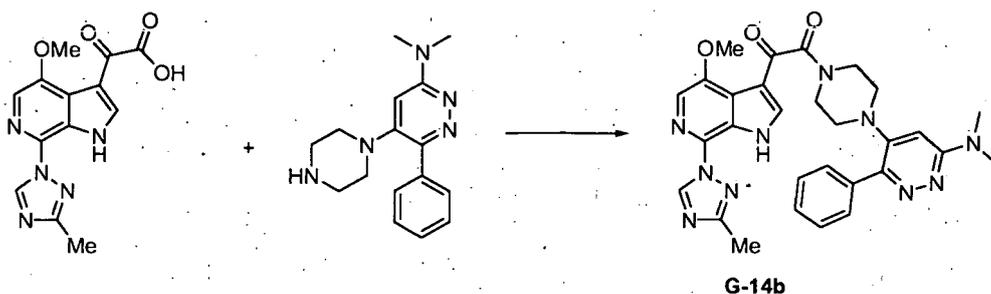
10 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (0,098 g), **G-14-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-14a** como un sólido amarillo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,90 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,11 (s, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,31 (t, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (t, 2H), 9,01 (s, 1H), 13,01 (s a, 1H).

CL-EM: 541,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 99,64 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: BDS C 18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-14b



20 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (0,098 g), **G-14-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-14b** como un sólido amarillo.

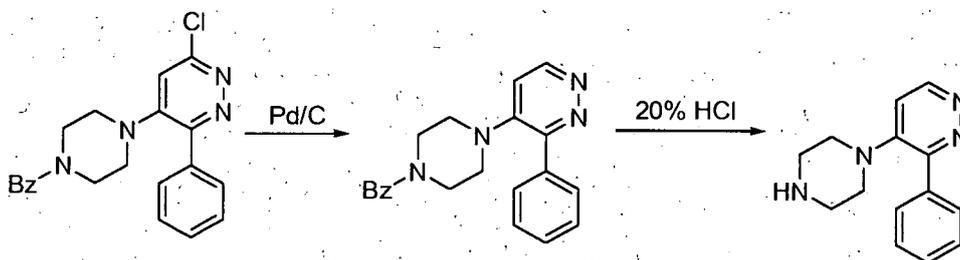
25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,50 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,35 (s a, 1H).

30 CL-EM: 567,2 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 99,82 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-15a y G-15b

Preparación del intermedio G-15-In



Etapa -1

5 A (4-(6-cloro-3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (1 g) disuelta en metanol (40 ml) se añadió muy lentamente paladio-carbono (10 % en moles) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno (1 kg de presión) durante 3 h. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose fenil-(4-(3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona como un sólido blanco.

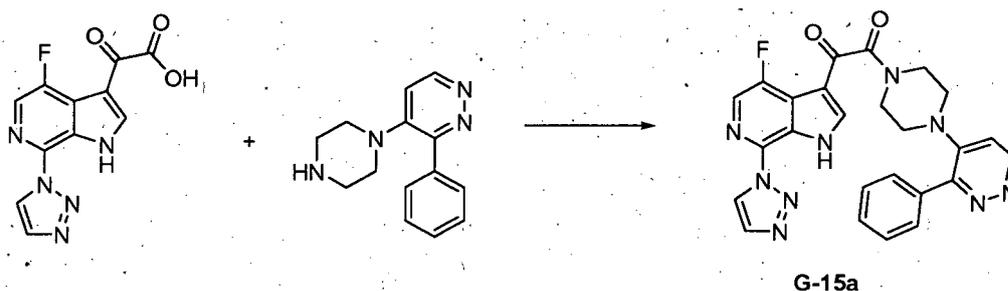
10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,45 - 4,04 (s a, 8H), 7,40 (s, 1H), 7,42 - 7,95 (m, 10H), 9,0 (s, 1H).

Etapa -2

15 A fenil(4-(3-fenilpiridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona (18 g) recogida en un matraz de fondo redondo se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 6 horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se vertió lentamente en hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, proporcionando **G-15-In** como un líquido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,64 (d, 4H), 2,80 (d, 4H), 4,09 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,42 - 7,83 (m, 5H), 8,82 (s, 1H).

20 Preparación de G-15a



G-15a

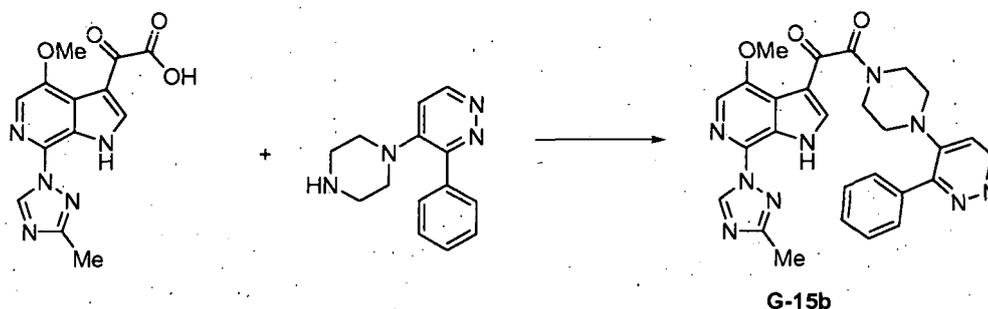
25 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-15-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1:9) como eluyente proporcionando **G-15a** como un sólido amarillo.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,94 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,88 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,01 (s a, 1H).

CL-EM: 498,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC 99,41 % (HCOOH al 0,1 %/ACN; columna: Genesis c18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-15b

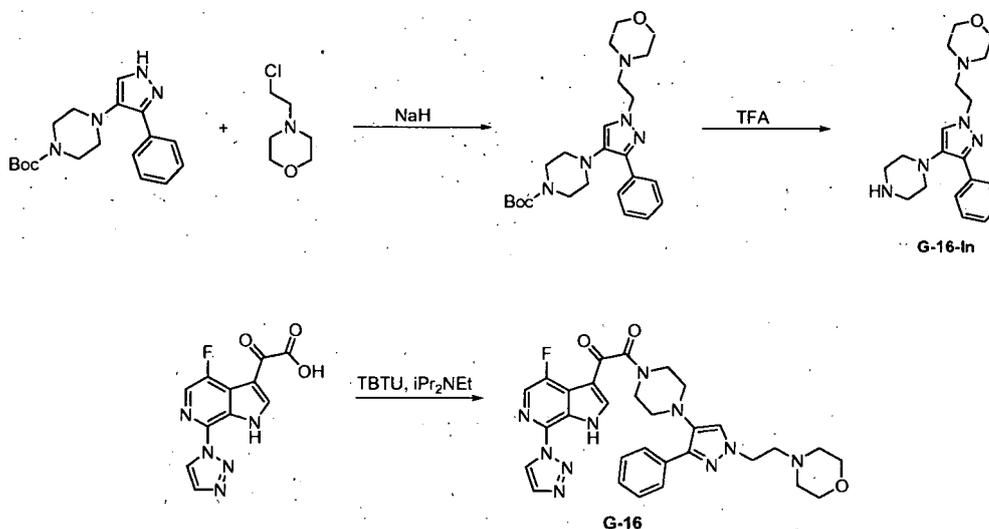


- 5 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-15-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-15b** como un sólido amarillo.
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,39 (s a, 1H).

CL-EM: 524,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 96,79 % (HCOOH al 0,1 %/ACN; columna: Genesis C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación del compuesto G-16



- 15
- Etapas -1*
- 20 Se recogió hidruro de sodio (0,1 g) en DMF seca (2 ml) y se añadió una solución de 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g en 2 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió una solución de clorhidrato de 2- cloroetilmorfolina (0,3 g) en DMF (1 ml) muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto 4-(1-(2-morfolinoetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto sólido puro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,65 - 2,70 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,3-3,54 (m, 4H) 3,63 (m, 6H), 3,76 (m, 4H), 7,27 - 7,43 (m, 5H), 7,54 (s, 1H).

CL-EM 441 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -2

- 5 A 4-(1-(2-morfolinoetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) disuelto en diclorometano seco (10 ml) se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-16-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,65 - 2,70 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 3,3-3,54 (m, 4H) 3,53 (m, 6H), 3,66 (m, 4H), 7,27 - 7,43 (m, 5H), 7,54 (s, 1H).

CL-EM 340 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -3

- 15 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-16-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-16** como un sólido amarillo.

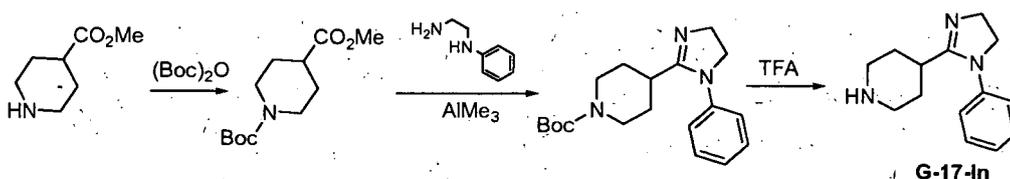
20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,41 (m, 4H), 2,69 - 2,75 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 3,53 (d, 6H, 4 Hz), 3,76 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,30 y 8,34 (2s, 2H), 9,02 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

25 CL-EM: 599,2 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 95,4 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de los compuestos G-17a y G-17b

Preparación del intermedio G-17-In



30 Etapa -1

- A una solución agitada de la sal de HCl de piperidina-4-carboxilato de metilo (5 g) en diclorometano se añadió trietilamina hasta que la solución se volvió básica. A esta mezcla de reacción basicada se añadió Boc-anhídrido (7,2 g) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad, proporcionando 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un sólido de color blanco, que se recogió para la reacción siguiente sin purificación adicional.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 1,62 - 1,64 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,1 (m, 2H)

CL-EM: 244 ($\text{M}^+ + 1$)

40 Etapa -2

A una solución agitada de feniletildiamina (3 g) recogida en tolueno seco (50 ml), enfriado a -10 °C, se añadió gota a gota trimetilaluminio (36 ml, solución 2 M en hexano) en un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se calentó a 50 °C. Se añadió 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (8 g)

recogido en tolueno seco (50 ml) a la mezcla anterior gota a gota. La mezcla combinada se agitó a 110 °C durante 5 horas, después se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua (50 ml) seguida por metanol (50 ml) y se dejó en agitación durante 15 minutos a 0 °C. La totalidad de la mezcla se filtró después a través de un lecho de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metano/cloroformo (2:8) como eluyente proporcionando 4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,47(s, 9H), 1,57 - 1,60 (m, 2H), 1,72 - 1,76(m, 2H), 2,56 - 2,57 (m, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,27 - 7,48 (m, 5H).

10 CL-EM: 230,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa -3

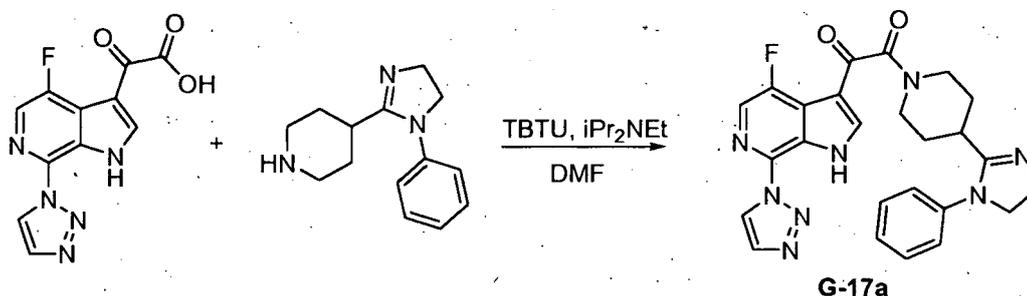
A 4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-17-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,93 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 5H).

20 RMN de ^{13}C (CD_3OD): δ 31,28, 35,85, 46,45, 49,45, 52,11, 54,67, 79,48, 126,54, 127,54, 130,76, 142,57, 170,43.

CL-EM: 231,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación de G-17a



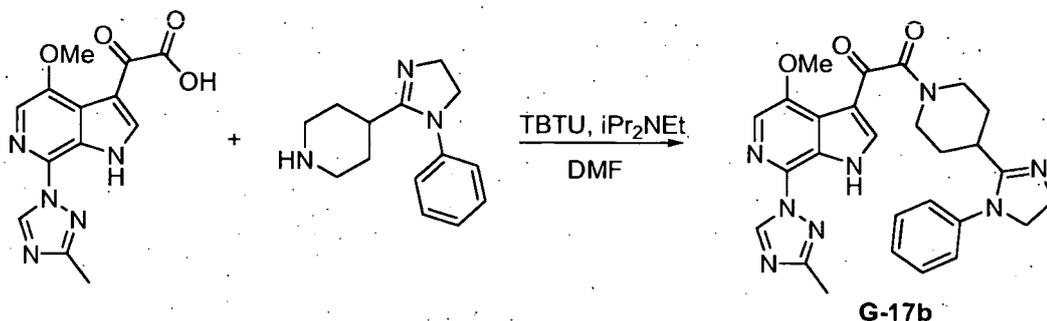
A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-17-In** (0,083 g), TBTU (0,128 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metano/cloroformo (2:8) como eluyente proporcionando **G-17a** como un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,5 - 1,9 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 3,01 (t, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,36 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

CL-EM: 487,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 94,7 % (HCOOH al 0,1 %/ACN; columna: Genesis C 18, 50 x 4,6 mm, 3 μ).

35 **Preparación de G-17b**



A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-17-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (2:8) como eluyente proporcionando **G-17b** (30 mg, 17 %) como un sólido de color amarillo.

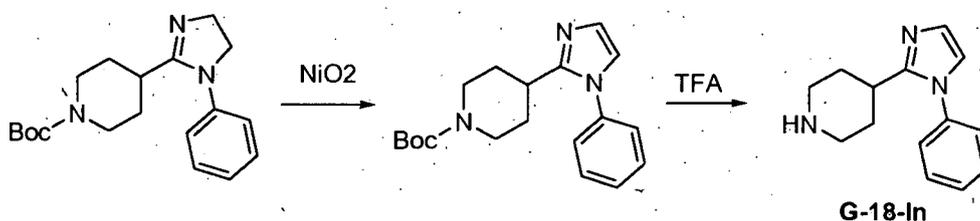
RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,01 (t, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

CL-EM: 513,2 (M⁺ + 1).

HPLC: 90,3 % (TFA al 0,1 %/CAN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 250 mm).

Preparación del compuesto G-18

Preparación del intermedio G-18-In



Etapla -1

A una solución agitada de 4-(1-fenil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en benceno seco (5 ml), se añadió peróxido de níquel (350 mg) disuelto en benceno seco (20 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y se filtró a través de una almohadilla de celite usando CHCl₃ como eluyente. La capa orgánica combinada se retiró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (3:7) proporcionando 4-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto puro.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,47(s, 9H), 1,67 - 1,70 (m, 2H), 1,72 - 1,76 (m, 2H), 2,56 - 2,57 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,0-7,2 (s, 2H), 7,27 - 7,48 (m, 5H).

CL-EM 328,1 (M⁺ + 1).

Etapla -2

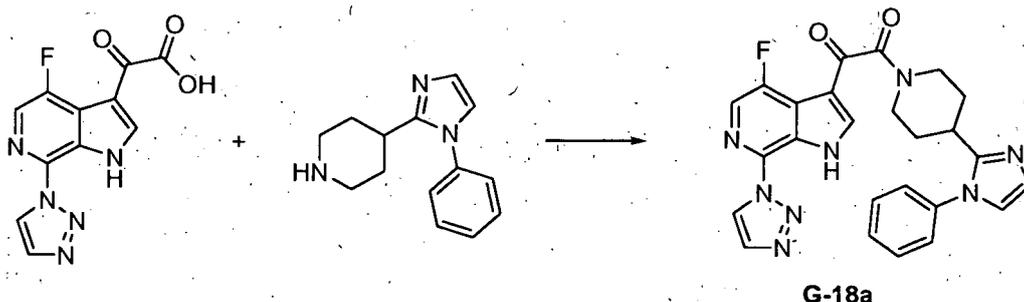
A 4-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) recogido en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron usando presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre

Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-18-In**, que se recogió para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,76 – 1,82 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,76 - 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,0-7,15 (s, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 5H)

5 CL-EM: 228,1 (M⁺ + 1).

Preparación de G-18a



G-18a

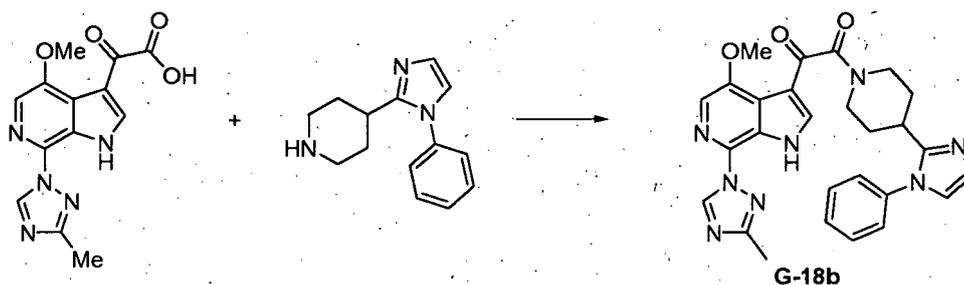
10 A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-18-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-18a** como un sólido de color amarillo.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,8 (m, 4H), 3,0 (m, 3H), 3,62 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 13,06 (s a, 1H).

CL-EM: 485,1 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,3 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-18b



G-18b

20 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-18-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-18b** como un sólido de color amarillo.

25 RMN de ¹H (CD₃OD): δ 1,9 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,59 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

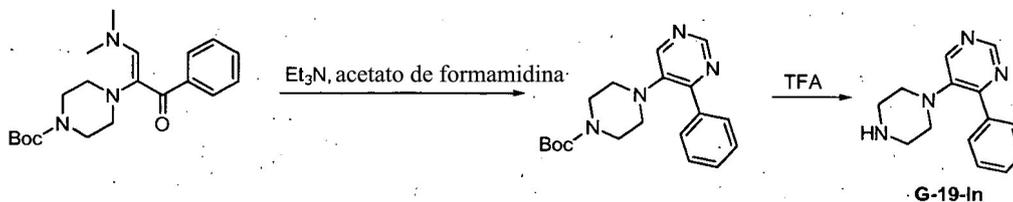
30 RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 13,76, 31,63, 32,18, 34,95, 42,24, 47,52, 57,55, 115,88, 122,15, 122,71, 124,57, 125,39, 127,52 (2C), 127,94, 130,25, 130,98 (2C), 131 65, 138,62, 139 54, 142,83, 151,21, 151 64, 162,93, 168,43, 187,37.

CL-EM: 511,2 ($M^+ + 1$).

HPLC: 97,3 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna C18 BDS, 4,6 x 50 mm)

Preparación de G-19a y G-19b

Preparación del intermedio G-19-In



5

Etapa -1

A una solución agitada de acetato de formamidina (2,8 g) en trietilamina (6 ml) en un tubo sellado se añadió 4-(1-(dimetilamino)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se eliminó la trietilamina a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al residuo y el compuesto orgánico se extrajo en acetato de etilo (4x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (1:9) dando 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,59 (s, 4H), 3,52 - 3,54 (s, 4H), 7,27-7,50 (m, 5H), 8,41 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

15

CL-EM 341 ($M^+ + 1$)

Etapa -2

A 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) disuelto en diclorometano seco (10 ml) se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml).

20

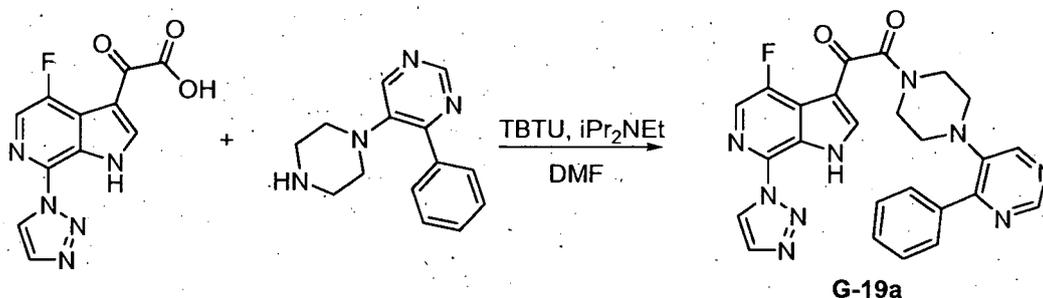
La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-19-In** (0,5 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,59 (s, 4H), 3,52 - 3,54 (s, 4H), 7,27 - 7,50 (m, 5H), 8,41 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

CL-EM 240 ($M^+ + 1$)

Preparación de G-19a

25



Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (0,098 g), **G-19-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando **G-19a** como un sólido amarillo.

30

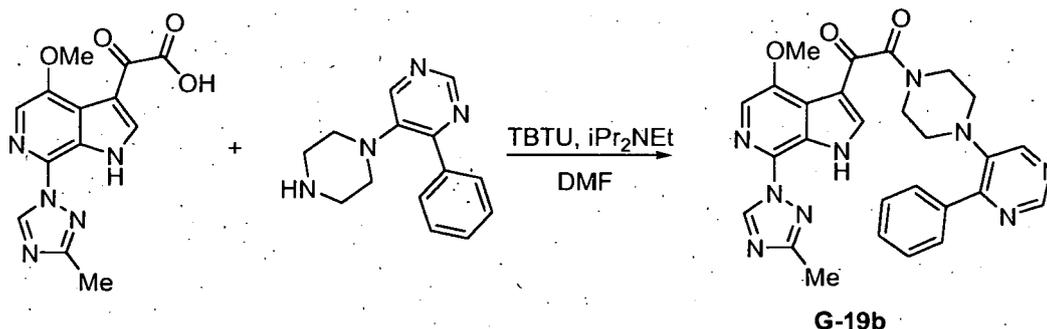
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,92 (s a, 2H), 3,02 (s a, 2H), 3,45 (s a, 2H), 3,67 (s a, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 3H), 8,09 - 8,12 (m, 3H), 8,33 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,06 (s a, 1H).

RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14,13, 41,03, 45,63, 50,77, 51,15, 56,97, 94,80, 115,74, 121,38, 123,13, 124,15, 127,22, 129,11, 129,70, 136,51, 139,74, 139,90, 141,28, 149,63, 150,74, 162,12, 166,39, 185,36.

5 CL-EM: 498,1 ($M^+ + 1$).

HPLC 96,67 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

Preparación de G-19b



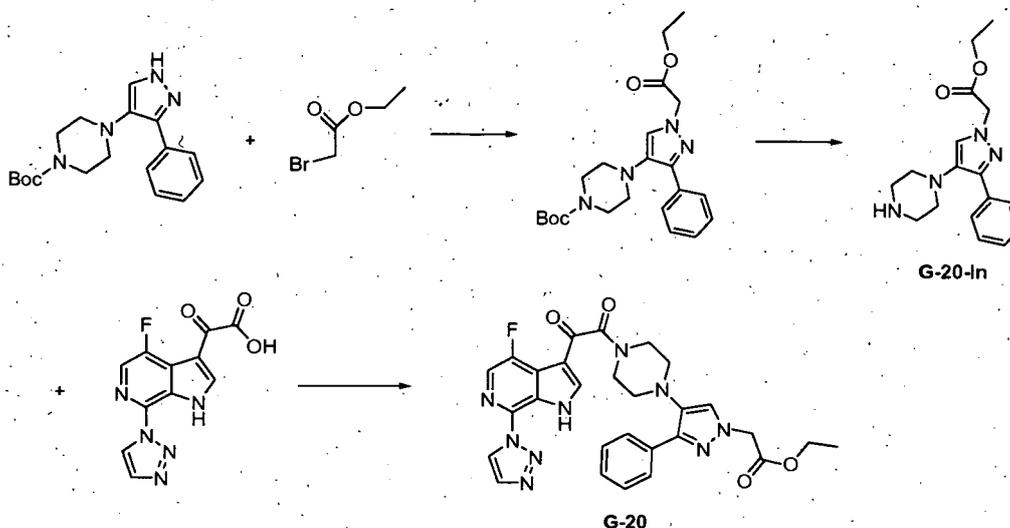
10 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-19-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-19b** como un sólido amarillo.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,57 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,27 - 7,51 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,05 (s a, 1H).

CL-EM: 524,1 ($M^+ + 1$)

HPLC: 98,38 % (TFA al 1 % en $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

20 *Preparación del compuesto 20*



Etapa -1

Se recogió hidruro de sodio (0,1 g) en DMF seca (2 ml) y se añadió una solución de 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g en 2 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió una solución de bromoacetato de etilo (1 g) en DMF (1 ml) muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto 4-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto sólido puro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,2 (t, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,86 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,8 (s, 1H).

CL-EM 415 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -2

A 4-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-20-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa -3

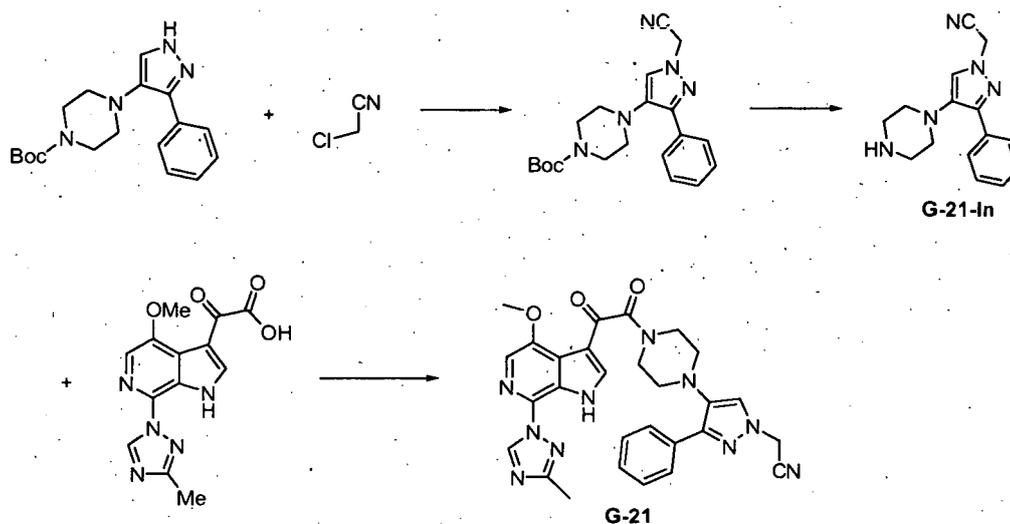
Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g), amina **G-20-In** (0,08 g), TBTU (0,12 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol al 5 %/cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando **G-20**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,2 (t, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,0 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 9,0 (s, 1H), 13 (s, 1H)

CL-EM: 572 ($\text{M}^+ + 1$)

HPLC: 95,166 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18 5u (4,6 x 50) mm).

Preparación del compuesto G-21



Etapa -1

Se recogió hidruro de sodio (0,1 g) en DMF seca (2 ml) y se añadió una solución de 4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g en 2 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió una solución de cloroacetnitrilo (0,138 g) en DMF (1 ml) muy lentamente. La

mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto 4-(1-(cianometil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un producto sólido puro.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,90 (s, 4H), 3,53 - 3,55 (s, 4H), 5,05 (s, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

CL-EM 367 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -2

10 A 4-(1-(cianometil)-3-fenil-1H-pirrazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-21-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,90 (s, 4H), 3,53 - 3,55 (s, 4H), 5,05 (s, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

CL-EM: 367 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -3

20 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,098 g), **G-21-In** (0,076 g), TBTU (0,116 g) y base de Hunig (0,1 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-21** como un sólido blancuzco.

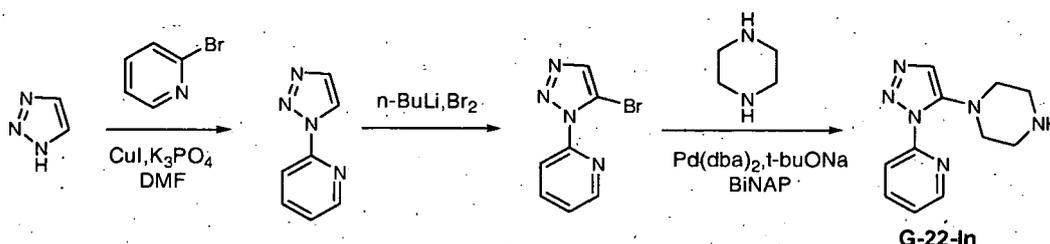
25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,6 (s, 3H), 2,9 - 3,2 (d, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM: 551,1 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 95,7 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: Hypersil BDS C18, 4,6 x 50 mm).

30 *Preparación de los compuestos G-22a y G-22b*

Preparación del intermedio G-22-In



Etapa -1

35 Se recogieron 1,2,3-triazol (5 g), 2-bromopiridina (8,5 ml) y yoduro de cobre (0,68 g) en DMF seca en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,2-(N,N-dimetil)ciclohexildiamina (1,02 g) y fosfato de potasio (30,73 g) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110 °C durante la noche. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-120 gel de sílice y éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina como un sólido blanco.

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,6 (d, 2H), 8,84 (s, 1H).

CL-EM: 147 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se recogió 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (2 g) en THF seco (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil-litio (2,3 ml) a -78°C y se agitó durante 5 minutos, después bromo (1,86 ml) gota a gota a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bisulfato de sodio, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente dando el compuesto 2-(5-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina como un sólido amarillo.

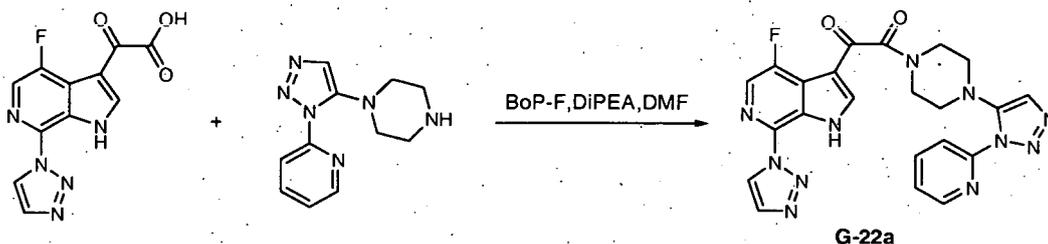
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (m, 1H), 7 86 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,7 (m, 1H).

10 CL-EM: 226 ($\text{M}^+ + 1$)

Etapa -3

En un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se recogió 2-(5-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (1,5 g), piperazina (2,8 g) y terc-butóxido de sodio (0,56 g) en tolueno seco (20 ml) y se desgasificó durante 20 min. Después se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,3 g), BiNAP (0,41 g) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 107°C durante la noche. El análisis por CCF determinó que no había material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-120 gel de sílice y methanol al 6 %cloroformo como eluyente, dando el compuesto **G-22-In** como un sólido blanco.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,6-2,87 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,73(d, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,64 (d, 1H). CL-EM: 231 ($\text{M}^+ + 1$)

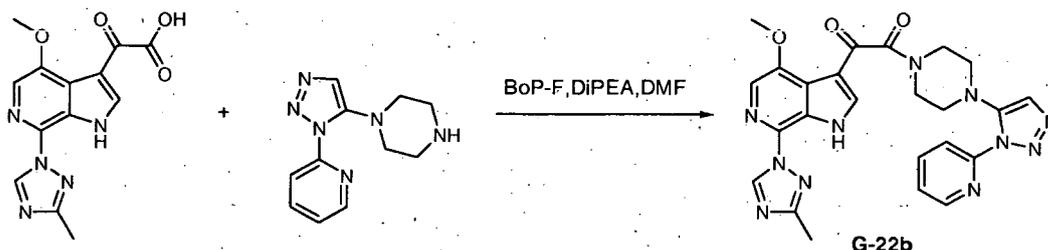
Preparación de G-22a

25 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,119 g), el compuesto **G-22-In** (0,1 g), reactivo BOP (0,19 g) y base de Hunig (0,22 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando **G-22a** como un sólido blanco.

30 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,96-2,98 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,37-3,46 (t, 2H), 3,68-3,71 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (t, 2H), 8,31-8,36 (d, 2H), 8,65 (t, 1H), 9,0 (s, 1H), 13 (s, 1H).

CL-EM: 487 ($\text{M}^+ + 1$)

HPLC: 84,9 % (H_3PO_4 al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-22b

35

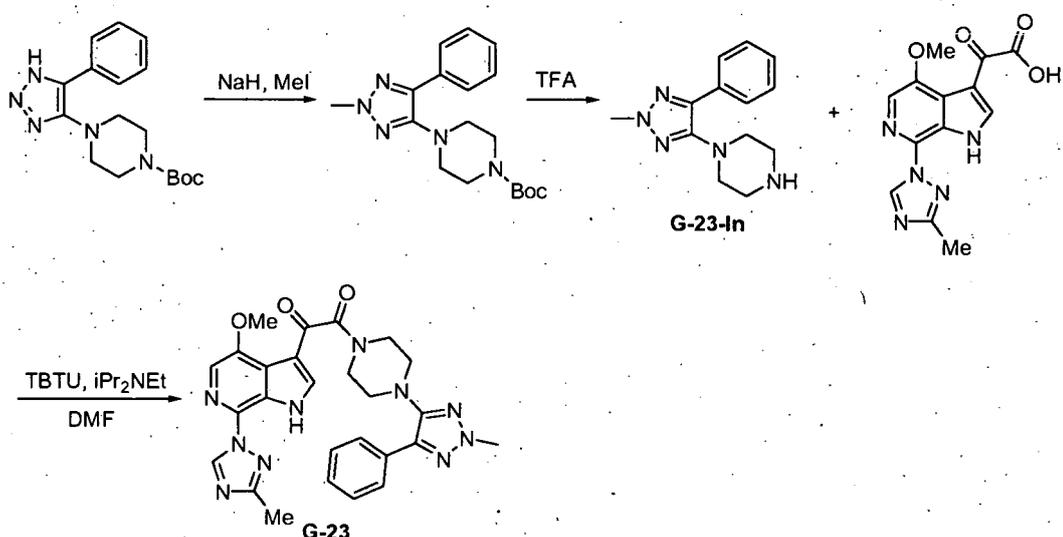
5 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,12 g), el compuesto **G-22-In** (0,1 g), reactivo BOP (0,19 g) y base de Hunig (0,22 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando **G-22b** como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 2,96-2,98 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,37-3,46 (t, 2H), 3,68-3,71 (t, 2H), 4,0 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,88 (s, 1H) 8,1 (t, 1H), 8,31-8,36 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

10 CL-EM: 513 (M⁺ + 1)

HPLC: 96,9 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación del compuesto G-23



Etapa -1

15 Se recogió hidruro de sodio (0,02 g) en DMF seca (5 ml) y se añadió una solución de 4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,015 g en 5 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió muy lentamente yoduro de metilo (0,13 g). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-120 gel de sílice metanol/diclorometano (1:9) como eluyente, proporcionando 4-(2-metil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,4 (s, 9H), 2,92 (d, 4H), 3,43 (m, 5H), 4,05 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,85 (d, 2H).

CL-EM: 345,1 (M⁺ + 1).

25 Etapa -2

A 4-(2-metil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-23-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,92 (d, 4H), 3,23 (m, 5H), 4,05 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,85 (d, 2H).

CL-EM: 245,1 (M⁺ + 1).

Etapa -3

5 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (100 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió **G-23-In** (0,076 g), TBTU (0,117 g) y DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (2 : 8) como eluyente proporcionando **G-23** como un sólido amorfo.

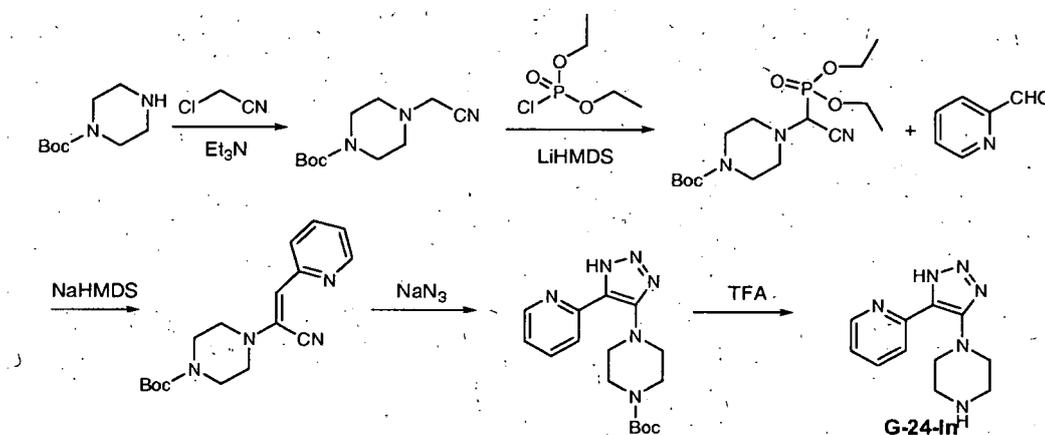
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 2,98-3,0 (t, 2H), 3,0-3,10 (t, 2H), 3,5-3,53 (t, 2H), 3,73-3,79 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

10 CL-EM: 527 (M⁺ + 1).

HPLC: 95 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de los compuestos G-24a y G-24b

Preparación del intermedio G-24-In



15 *Etapa -1*

20 A una solución agitada de N-Boc-piperazina (5 g) en diclorometano seco (100 ml), se añadieron gota a gota trietilamina (10 ml) seguida por cloroacetoniitrilo (25,02 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró a sequedad a presión reducida proporcionando 4-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 2,55 (t, 4H), 3,49 (t, 4H), 3,55 (s, 2H).

CG-EM: 225

Etapa -2

25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se recogió el intermedio 4-(cianometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7 g) en THF seco (125 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bistrimetilsililamida de litio (10,8 g) a -78 °C y se agitó durante 1 h, después se añadió gota a gota clorofosfato de dietilo (5,84 g) en 5 ml de THF seco a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (250 ml) y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 230-400 gel de sílice metanol al 2,5 %\cloroformo como eluyente dando el compuesto 4-(ciano(dietoxifosforil)metil)piperazina-1-carboxilato como un líquido amarillo.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,55 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,87-3,93 (d, 1H), 4,3 (c, 4H).

35 CL-EM: 262 (M⁺ -101).

Etapa -3

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se recogió el intermedio 4-
(ciano(dietoxifosforil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g) en THF seco (25 ml) en atmósfera de
nitrógeno. Se añadió gota a gota trimetilsililamida de sodio (3,3 g) a 0 °C y se agitó durante 30 min, después se
añadió gota a gota piridina-2-carboxaldehído (1,67 g) en 15 ml de THF seco a la mezcla de reacción anterior a 0 °C.
La mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por CCF determinó que
no había material de partida y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se añadió
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, obteniéndose el producto bruto, el
compuesto 4-(1-ciano-2-(piridin-2-il)vinil)piperazina-1-carboxilato como un líquido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 3,10-3,2 (t, 4H), 3,55 (t, 4H), 6,24 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,55-7,67 (m,
2H), 8,58-8,6 (d, 1H).

CL-EM: 315 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa -4

Una solución agitada de 4-(1-ciano-2-(piridin-2-il)vinil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g) y azida de sodio
(0,4 g) se recogió en DMSO seco (2 ml) y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó
cuidadosamente con agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica
combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El
residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol: cloroformo (1:9) como eluyente
proporcionando 4-(5-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (s, 9H), 3,17-3,2 (t, 4H), 3,65 (t, 4H), 7,44 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H),
8,88 (d, 1H).

CL-EM: 331 ($\text{M}^+ + 1$).

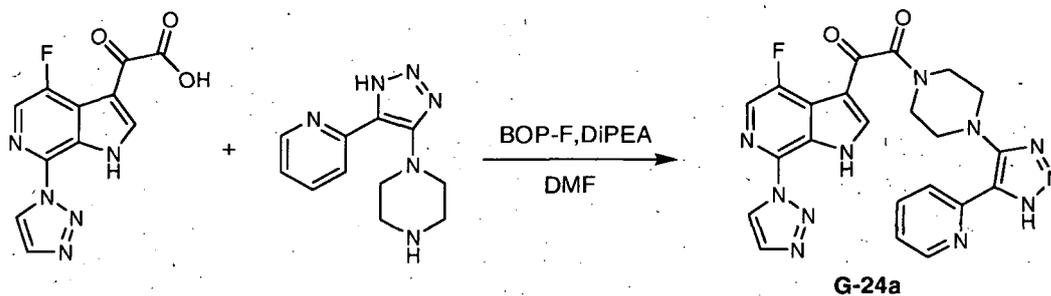
Etapa -5

A 4-(5-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano
seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y
se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con
diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre
 Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-24-In**, que se usó para la siguiente reacción sin
purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17-3,2 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 7,44 (m, 1H), 8,0 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,88 (s a,
1H).

CL-EM: 231 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación de G-24a



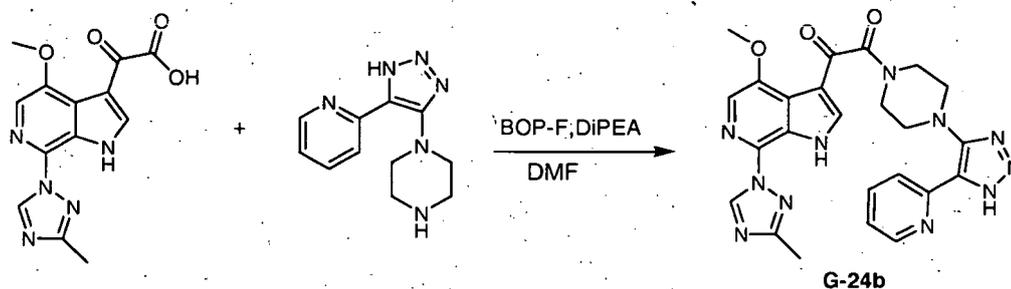
Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (95 mg), el
compuesto **G-24-In** (100 mg), reactivo BOP (0,16 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los
compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se
lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión
reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol
(1:9) como eluyente proporcionando **G-24a** como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,17-3,2 (t, 4H), 3,55 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 8,15 (s,
1H), 8,33-8,36 (d, 2H), 8,5 (m, 1H), 9 (s, 1H), 13 (s a, 1H), 14,48 (s, 1H).

CL-EM: 488,8 ($\text{M}^+ + 1$).

HPLC: 90,4 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-24b



- 5 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (95 mg), el compuesto **G-24-In** (100 mg), reactivo BOP (0,16 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-24b** como un sólido blanco.

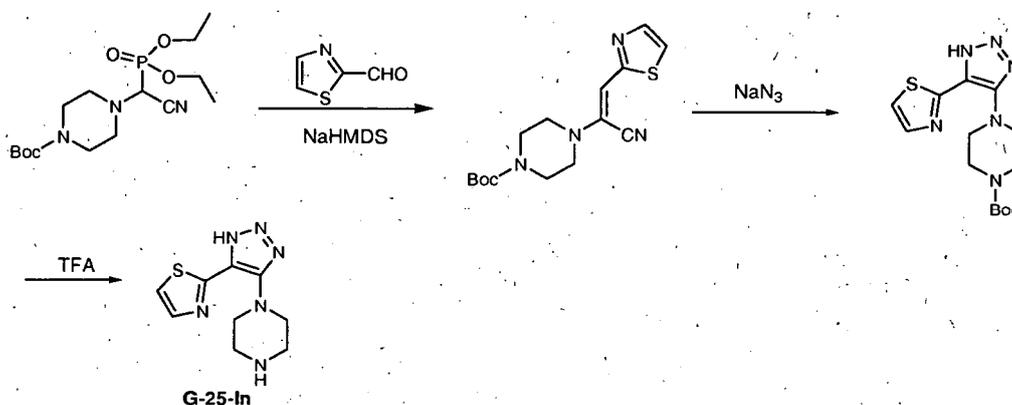
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,55 (s, 3H), 3,17-3,2 (t, 4H), 3,55 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 4 (s, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,4 (s a, 1H), 14,48 (s, 1H).

CL-EM: 512,8 (M⁺ +1).

HPLC: 98,0 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

- 15 *Preparación de los compuestos G-25a y G-25b*

Preparación del intermedio G-25-In



Etapas -1

- 20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se recogió 4-(ciano(dietoxifosforil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g) en THF seco (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trimetilsililamida de sodio (3,0 g) a 0 °C y se agitó durante 30 min, después se añadió gota a gota tiazol-2-carboxaldehído (1,60 g) en 15 ml de THF seco a la mezcla de reacción anterior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, obteniéndose el producto bruto 4-(1-ciano-2-(tiazol-2-il)vinil)piperazina-1-carboxilato como líquido amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (s, 9H), 3,33 (t, 4H), 3,55 (m, 4H), 6,8 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

CL-EM: 321 (M⁺ +1).

Etapas -2

Una solución agitada de 4-(1-ciano-2-(tiazol-2-il)vinil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g) y azida de sodio (0,4 g) se recogió en DMSO seco (2 ml) y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol: cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando 4-(5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

5

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (s, 9H), 3,33 (t, 4H), 3,68 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

CL-EM: 335, ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa -5

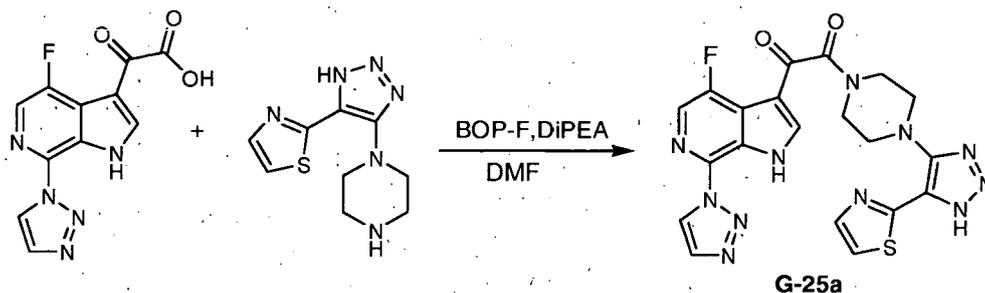
10 A 4-(5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-25-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,33 (t, 4H), 3,68 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

CL-EM: 237 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación de G-25a



20 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (95 mg), el compuesto **G-25-In** (100 mg), reactivo BOP (0,16 mg) y base de Hunig (2 ml) en DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-25a** como un sólido blanco.

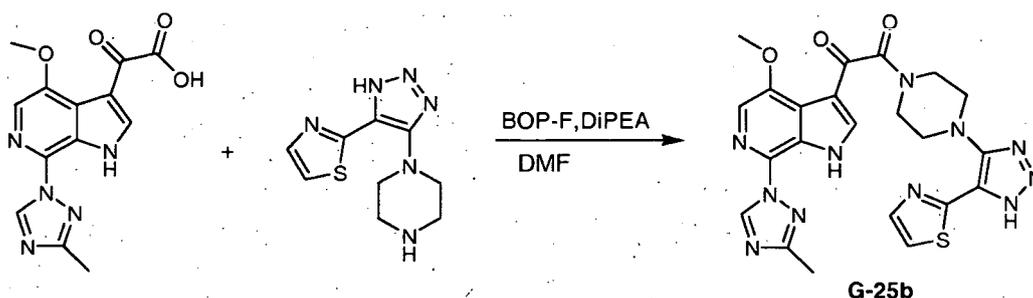
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,47-3,56 (dd, 6H), 3,8 (t, 2H), 7,7-7,9 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,33-8,36 (d, 2H), 9 (s, 1H), 13 (s a, 1H), 14,7 (s, 1H).

CL-EM: 492 ($\text{M}^+ - 1$).

30 HPLC: 86,6 % (H_3PO_4 al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-25b



5 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (95 mg), el compuesto **G-25-In** (100 mg), reactivo BOP (0,16 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-25b** como un sólido blanco.

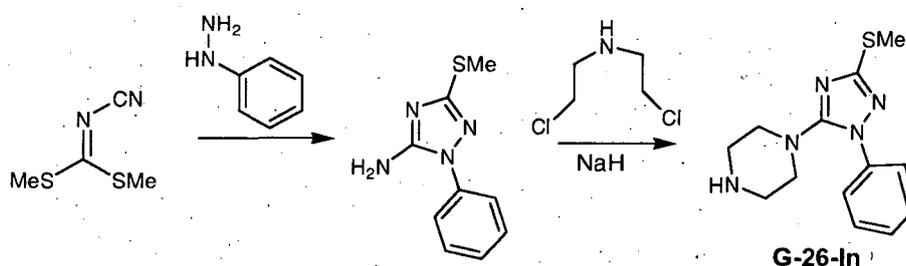
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,8 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,4 (s a, 1H), 14,7 (s, 1H).

10 CL-EM: 518,6 (M⁺ -1).

HPLC: 91,2 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de los compuestos G-26a y G-26b

Preparación del intermedio G-26-In



15 *Etapa -1*

20 A una solución agitada de fenilhidrazina (3 g) en alcohol absoluto (30 ml) se añadió lentamente N-cianoditiocarbonato de dimetilo (4 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida de la mezcla de reacción. El residuo resultante se recrystalizó a partir de éter de petróleo proporcionando 3-(metiltio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina como un sólido amarillo. El sólido obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 6,54 (s, 2H), 7,33 - 7,53 (m, 5H).

CL-EM: 206,7 (M⁺ + 1).

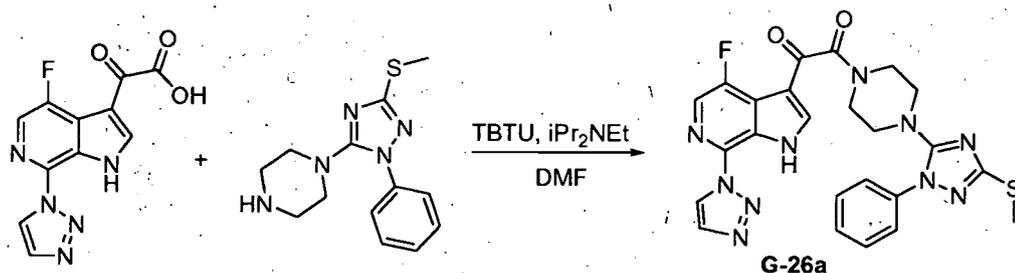
Etapa -2

25 Se recogió hidruro de sodio (4,7 g) en DMF seca (100 ml) y se añadió una solución del compuesto 3-(metilitio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (4 g en 10 ml de DMF) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió una solución de clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina (4,15 g) en DMF (1 ml) muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente proporcionando 1-(3-(metiltio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina, **G-26-In**, como un aceite marrón.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 2,54 - 2,72 (m, 4H), 2,82 - 3,37 (m, 4H), 7,38 - 7,60 (m, 5H).

CL-EM: 275,9 (M⁺ + 1).

35 *Preparación de G-26a*



Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g), amina **G-26-In** (0,09 g), TBTU (0,128 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-26a**.

5

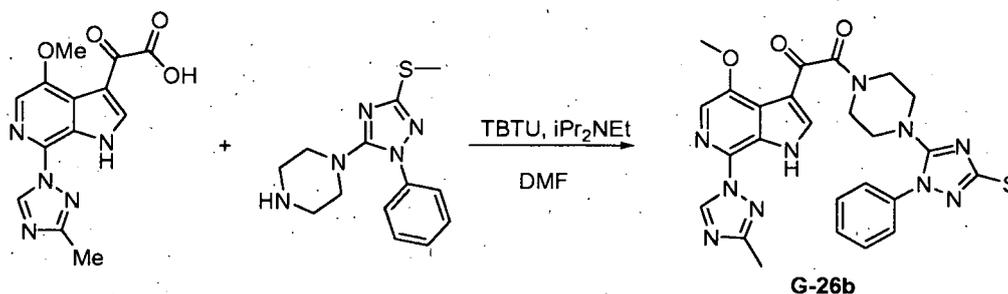
10

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,54 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 7,38 - 7,66 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 9,01 (s, 1H).

CL-EM: 532,9 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,66 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 250 x 4,6 mm).

Preparación de G-26b



15

20

Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1g), amina **G-26-In** (0,09 g), TBTU (0,11 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-26b**.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,39 - 7,67 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

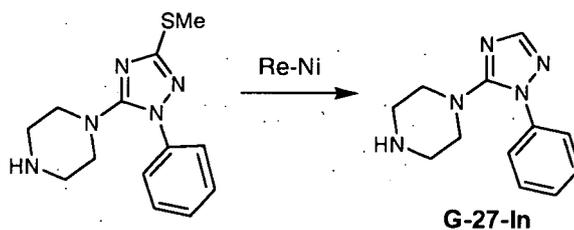
CL-EM: 559,0 (M⁺ + 1).

25

HPLC: 99,71 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 50 x 4,6 mm).

Preparación de los compuestos G-27a y G-27b

Preparación del intermedio G-27-In

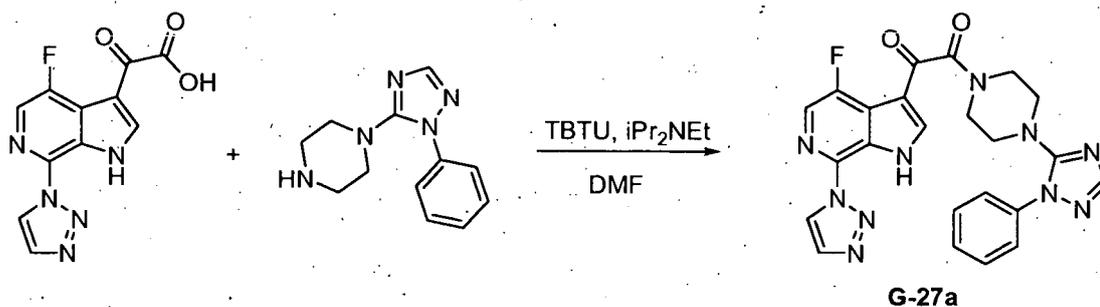


- 5 A una solución agitada de níquel Raney (2 g) en THF seco (10 ml) se añadió lentamente el compuesto 1-(3-(metiltio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina (1 g) en THF seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 70 °C durante tres horas. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CCF. Después de consumir el material de partida, los catalizadores se eliminaron por filtración con la ayuda de metanol (10x2 ml). El filtrado se concentró para eliminar los compuestos volátiles. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente proporcionando **G-27-In** como un líquido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,84 - 2,87 (t, 4H), 3,11 - 3,13 (t, 4H), 7,45 - 7,79 (m, 5H), 7,92 (s, 1H).

- 10 CL-EM: 229,9 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación de G-27a



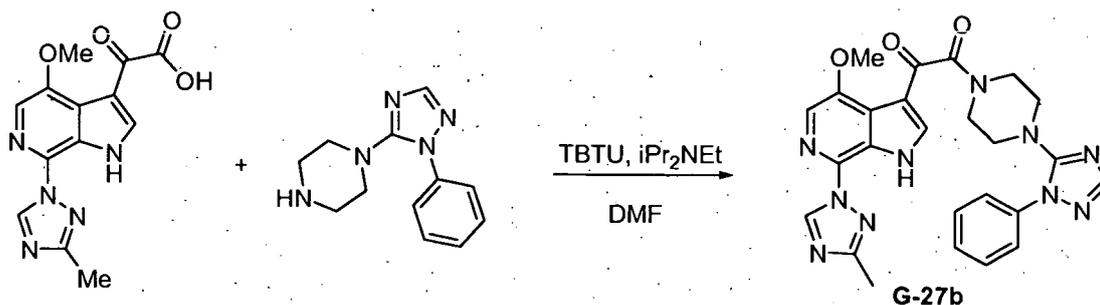
- 15 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g), amina **G-27-In** (0,08 g), TBTU (0,12 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroforno (1:9) como eluyente proporcionando **G-27a**.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,07 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 7,40 - 7,83 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,01 (s a, 1H).

CL-EM: 487,1 ($\text{M}^+ + 1$)

HPLC: 94,16 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 250 x 4,6 mm).

Preparación de G-27b



Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,1 g), amina **G-27-In** (0,076 g), TBTU (0,11 g) y base de Hunig (0,15 ml) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/cloroformo (1:9) como eluyente proporcionando **G-27b**.

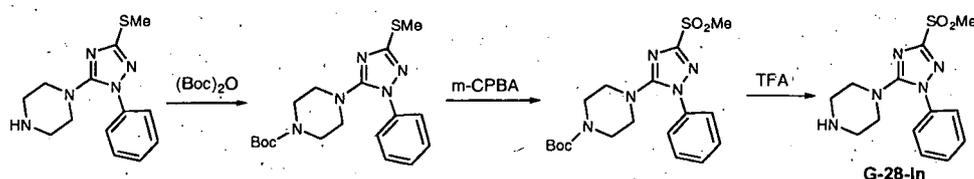
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,40 - 7,57 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,39 (s a, 1H).

10 CL-EM: 513,1 (M⁺ + 1)

HPLC: 99,01 % (TFA al 0,1 %/ACN; columna: C 18 BDS, 250 x 4,6 mm).

Preparación de los compuestos G-28a y G-28b

Preparación del intermedio G-28-In



15 *Etapa -1*

A una solución agitada de **G-26-In** (5 g) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (7,6 ml) hasta que la solución se volvió básica. A esta mezcla de reacción basicada se añadió Boc-anhídrido (4,8 g) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad, proporcionando 4-(3-(metiltio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de 1-terc-butilo (6 g) como un sólido de color blanco, que se recogió para la reacción siguiente sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,49 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 2,54 - 2,72 (m, 4H), 2,82 - 3,37 (m, 4H), 7,38 - 7,60 (m, 5H).

CL-EM: 378 (M⁺ + 1)

25 *Etapa -2*

A una solución agitada de 4-(3-(metiltio)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g) en diclorometano (25 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (5,5 g) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la almohadilla de celite se lavó con cloroformo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y se concentró a sequedad, obteniéndose 4-(3-(metilsulfonyl)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo bruto. Este se recogió para la columna cromatográfica usando 60-120 gel de sílice y metanol al 1,0 %/cloroformo como eluyente, obteniéndose el compuesto 4-(3-(metilsulfonyl)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,49 (s, 9H), 3,1 (t, 4H), 3,31-3,36 (m, 7H), 7,38-7,60 (m, 5H).

35 CL-EM: 411 (M⁺ + 1).

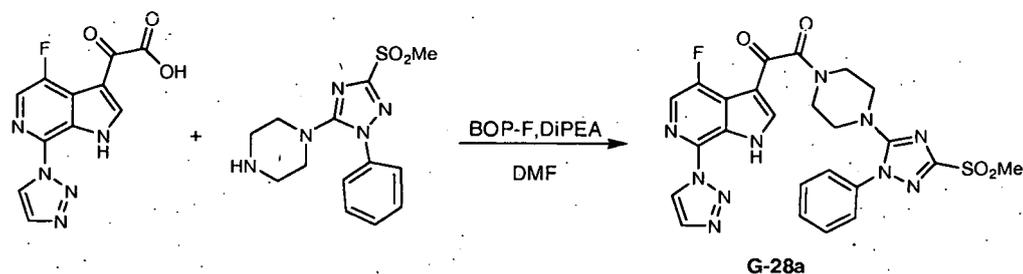
Etapa -3

A 4-(3-(metilsulfonyl)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml) se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x10 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio la amina deseada **G-28-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,1 (t, 4H), 3,31-336 (m, 4H), 3,4-3,5 (s, 3H), 7,38 - 7,60 (m, 5H).

CL-EM: 310 (M⁺ + 1).

Preparación de G-28a



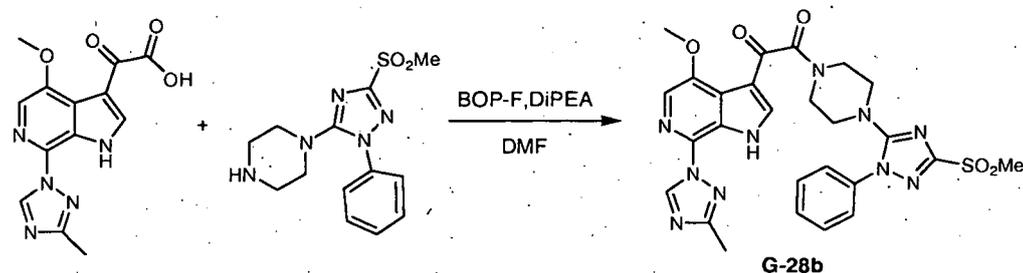
5 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (60 mg), el compuesto **G-28-In** (80 mg), reactivo BOP (0,1 g) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-28a** como un sólido blanco.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,15 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

CL-EM: 565 (M⁺ + 1)

HPLC: 95,2 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-28b



15 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (75 mg), el compuesto **G-28-In** (80 g), reactivo BOP (0,1 g) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-28b** como un sólido blanco.

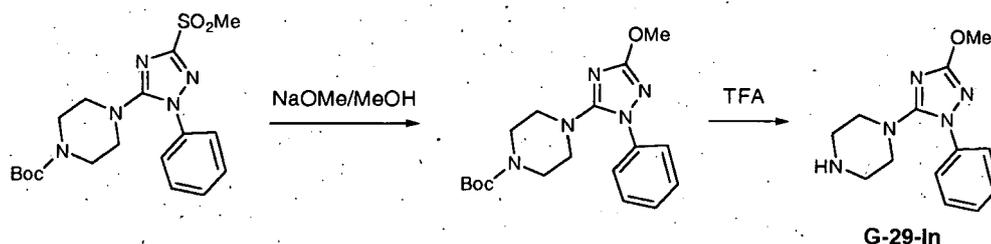
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

25 CL-EM: 591 (M⁺ + 1)

HPLC: 96,0 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de los compuestos G-29a y G-29b

Preparación del intermedio G-29-In

**Etapa -1**

Se cargó metanol seco (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas limpio y seco equipado con condensador de reflujo, barra de agitación y un borboteador de nitrógeno. Se añadió sodio metálico (564 mg) en porciones a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de completar la disolución de sodio metálico, 4-(3-(metilsulfonyl)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) en 5 ml de metanol y la masa de reacción se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con hielo. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró, obteniéndose 4-(3-metoxi-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blancuzco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,49 (s, 9H), 3,0 (t, 4H), 3,3 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 7,38 - 7,60 (m, 5H).

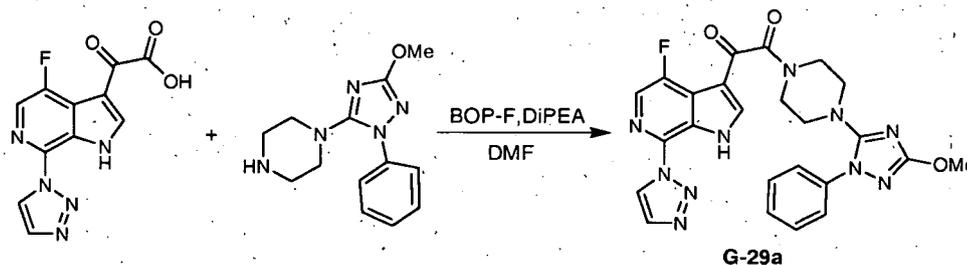
CL-EM: 360 ($M^+ + 1$)

Etapa -2

A 4-(3-metoxi-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) disuelto en diclorometano seco (10 ml), se añadió TFA (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2x10 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente dio el compuesto de amina deseado **G-29-In**, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,0 (t, 4H), 3,3 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 7,38 - 7,60 (m, 5H).

CL-EM: 259 ($M^+ + 1$)

Preparación de G-29a

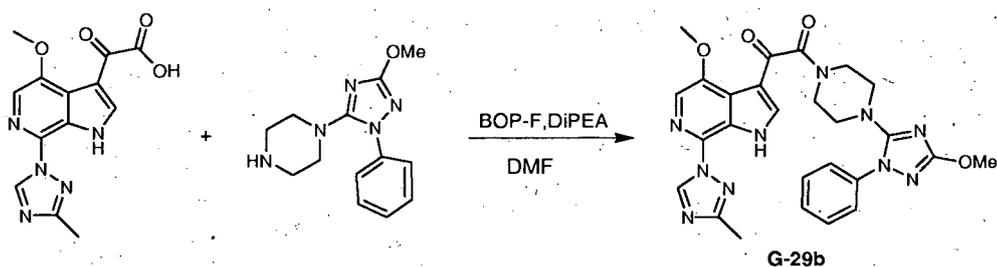
Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (95 mg), el compuesto **G-29-In** (100 mg), reactivo BOP (0,16 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO_3 al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-29a** como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,08 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

CL-EM: 517 ($M^+ + 1$).

HPLC: 97,4 % (H_3PO_4 al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-29b



Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (116 mg), el compuesto **G-29-In** (100 mg), reactivo BOP (176 mg) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (1:9) como eluyente proporcionando **G-29b** como un sólido blanco.

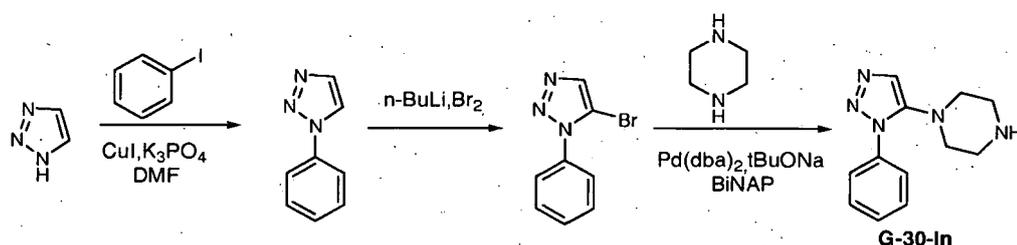
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,48 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

CL-EM: 543 (M⁺ + 1).

HPLC: 97,1 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de los compuestos G-30a y G-30b

Preparación del intermedio G-30-In



Etapa -1

Se recogieron 1,2,3-triazol (5 g), yodobenceno (9,72 ml) y yoduro de cobre (0,68 g) en DMF seca en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,2-(N,N-dimetil)ciclohexildiamina (1,02 g) y fosfato de potasio (30,73 g) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110 °C durante toda una noche. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-120 gel de sílice y éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto 1-fenil-1H-1,2,3-triazol como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

CL-EM: 145,6 (M⁺ + 1)

Etapa -2

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se recogió 1-fenil-1H-1,2,3-triazol (1,2 g) en THF seco (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil-litio (3,36 ml) a -78 °C y se agitó durante 5 minutos, después bromo (3,76 ml) gota a gota a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. El análisis por CCF determinó que no había material de partida y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bisulfato de sodio, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente dando el compuesto 5-bromo-fenil-1H-1,2,3-triazol como un sólido amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,05 (s, 1H).

CL-EM: 225 (M⁺ + 1)

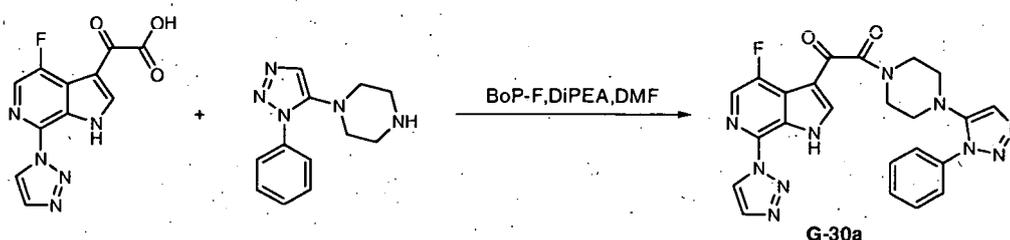
Etapa -3

5 En un matraz de fondo redondo de una única boca de 100 ml se recogió 5-bromo-fenil-1H-1,2,3-triazol (0,6 g), piperazina (1,11 g) y terc-butóxido de sodio (0,38 g) en tolueno seco (20 ml) y se desgasificó durante 20 min. Después se añadió Pd(dba)₂ (0,11 g), BiNAP (0,16 g) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 107 °C durante la noche. El análisis por CCF determinó que no había material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-120 gel de sílice y methanol al 6 %cloroformo como eluyente, dando el compuesto **G-30-In** como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,5-2,72 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,73(d, 2H).

10 CL-EM: 230 (M⁺ + 1)

Preparación de G-30a



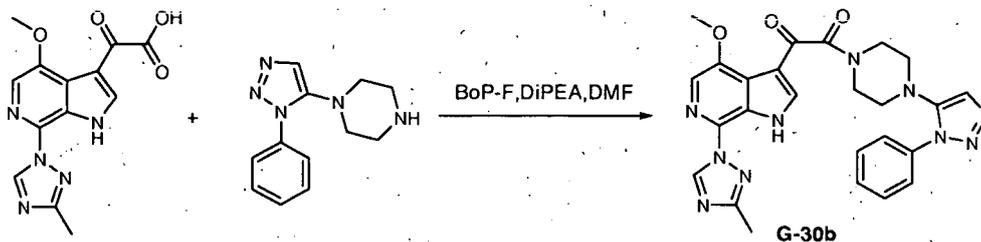
15 Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (60 mg), el compuesto **G-30-In** (50 mg), reactivo BOP (0,094 g) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-30d** como un sólido blanco.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,86-2,88 (t, 3H), 2,97-2,99 (t, 3H), 3,45-3,38 (t, 3H), 3,67-3,7 (t, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,3-8,35 (d, 2H), 9,0 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

CL-EM: 487 (M⁺ + 1)

HPLC: 96,4 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Preparación de G-30b



25 Se combinaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacético (60 mg), el compuesto **G-30-In** (50 mg), reactivo BOP (0,094 g) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con metanol (10 ml) y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente proporcionando **G-30b** como un sólido blanco.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,5 (s, 3H), 2,86-2,88 (t, 2H), 2,95-2,98 (t, 2H), 3,4-3,42 (t, 2H), 3,65-3,67 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,76-7,78 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

35 CL-EM: 513 (M⁺ + 1)

HPLC: 97,7 % (H₃PO₄ al 0,1 %/ACN; columna: YMC-PACK ODS-AQ (4,6x250) mm).

Biología

- "µM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- 5 • "µl" significa microlitro;
- "mg" significa miligramo;

A continuación se describen los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados indicados en las tablas 3-4.

Células:

- 10 • *Producción de virus:* la línea celular de riñón embrionario humano, 293T, se propagó en medio de Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero de bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos).
- 15 • *Infección por virus:* la línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa el receptor de VIH-1 CD4, se propagó en medio de Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero de bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) y estaba suplementado con 0,2 mg/ml de geneticina (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos)

Los virus comunicadores infecciosos de un único ciclo de virus se produjo mediante la cotransfección de células 293 de riñón embrionario humano con un vector de expresión de ADN de envoltura de VIH-1 y un ADNc provírico que contenía una mutación de delección de envoltura y el gen comunicador de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1 (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINE PLUS tal como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos).

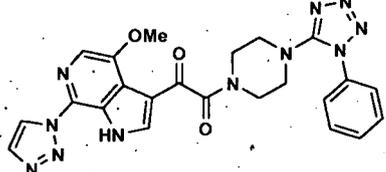
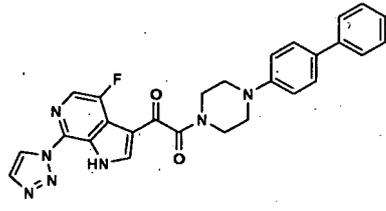
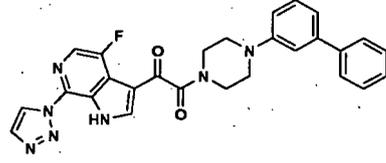
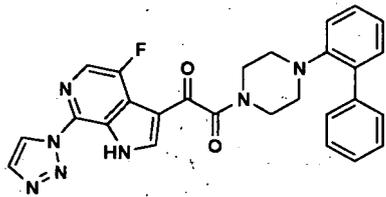
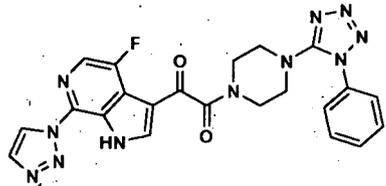
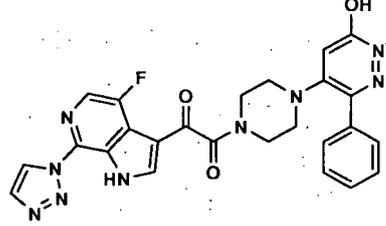
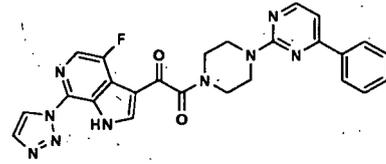
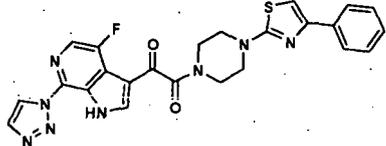
Experimento

- 25 1. Las células CD4 de HeLa se plaquearon en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^4 células por pocillo en 100 µl de medio Eagle modificado de Dulbecco que contenía el 10 % de suero de bovino fetal y se incubaron durante la noche.
2. Se añadió compuesto en una solución de 2 µl en dimetilsulfóxido de modo que la concentración final fuera de ≤ 10 µM.
3. Después se añadieron 100 µl de virus comunicador infeccioso de un único ciclo en medio Eagle modificado de Dulbecco a las células plaqueadas y compuesto en una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 µl por pocillo.
- 30 4. Las células infectadas víricamente se incubaron a 37 grados Celsius en una incubadora CO₂ y se recogieron 72 horas después de la infección.
5. Se realizó un seguimiento de la infección vírica midiendo la expresión de luciferasa del ADN vírico en las células infectadas usando un kit de ensayo del gen comunicador de luciferasa, tal como se describe por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN, Estados Unidos). Los sobrenadantes de células infectadas se retiraron y se añadieron 50 µl de tampón de lisis por pocillo. Después de 15 minutos, se añadieron por pocillo 50 µl de reactivo de ensayo de luciferasa recién reconstituido. Después se cuantificó la actividad de la luciferasa por medición de la luminiscencia usando un contador de centelleo de Wallac microbeta.
- 35 6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como el porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y subtr72, actuando dicho valor determinado como el 100.
- 40 7. La CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos de la presente divulgación. La concentración eficaz para una inhibición del cincuenta por ciento (CE₅₀) se calculó con el programa informático de ajuste de curva Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, las curvas se generaron a partir del porcentaje de inhibición calculado en 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la tabla 4. La tabla 3 es la clave para los datos de la tabla 4.
- 45

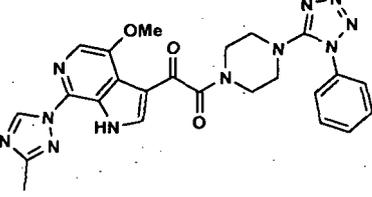
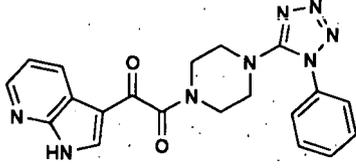
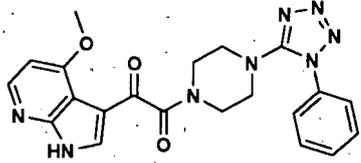
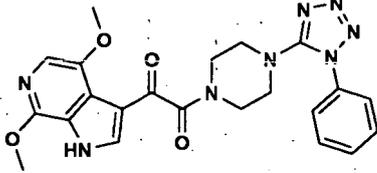
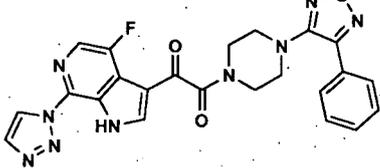
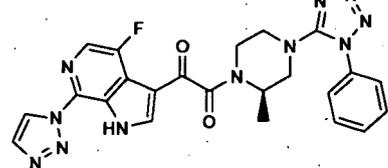
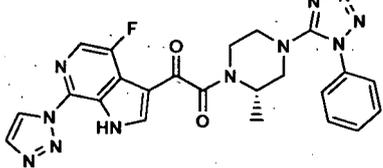
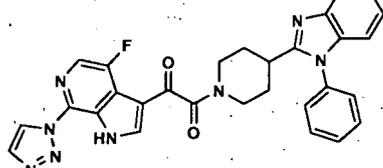
Resultados

Tabla 3. Clave de datos biológicos para CE_{50} de compuestos con CE_{50} de compuestos con $\leq 0,5 \mu M$ $CE_{50} > 0,5 \mu M$
 Grupo A Grupo B

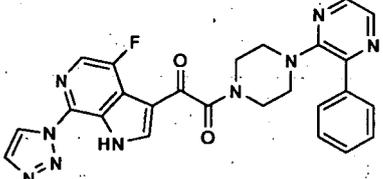
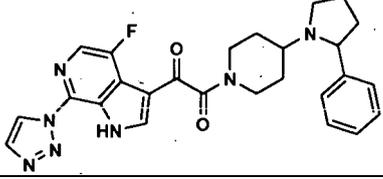
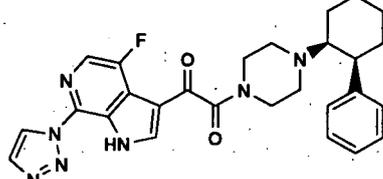
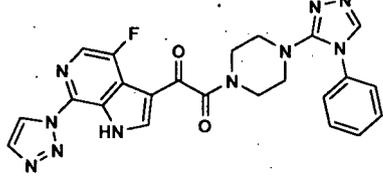
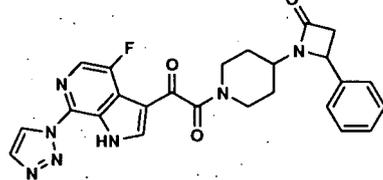
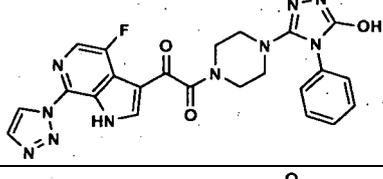
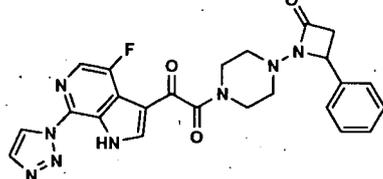
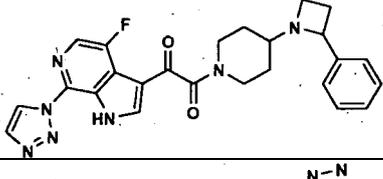
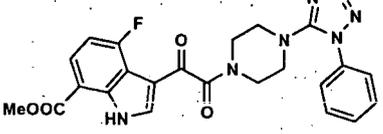
Tabla 4

Nº de compuesto	Estructura	CE_{50} del grupo de la tabla 3
A-1		A
A-2		B
A-3		A
A-4		A
A-5		A
A-6		A
A-7		A
A-8		A

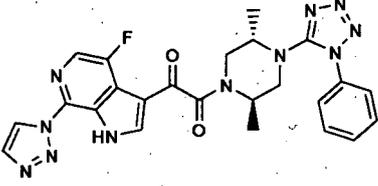
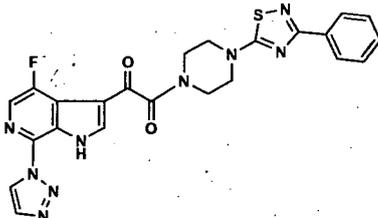
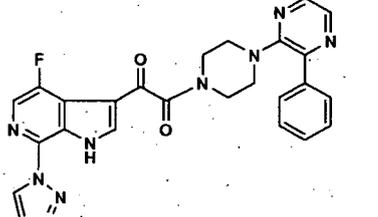
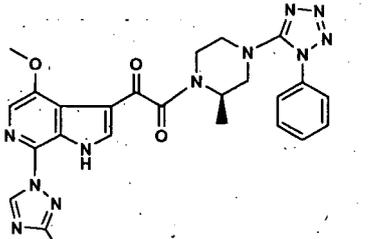
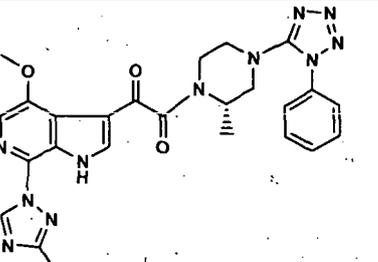
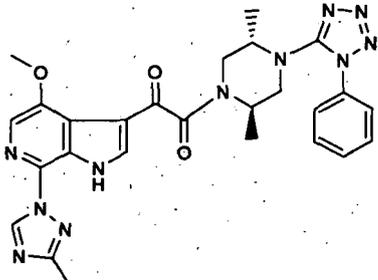
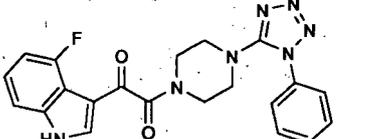
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-9		A
A-10		A
A-11		A
A-12		A
A-13		A
A-14		A
A-15		A
A-16		A

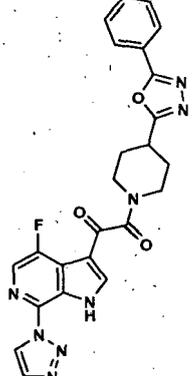
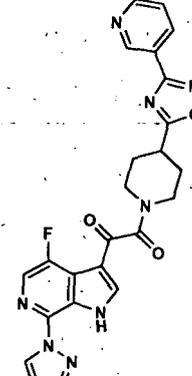
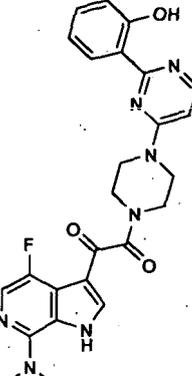
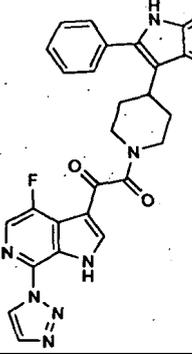
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-17		A
A-18		A
A-19		A
A-20		A
A-21		A
A-22		A
A-23		B
A-24		B
A-25		A

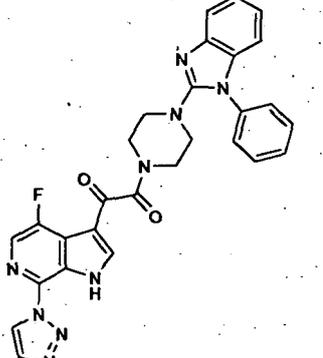
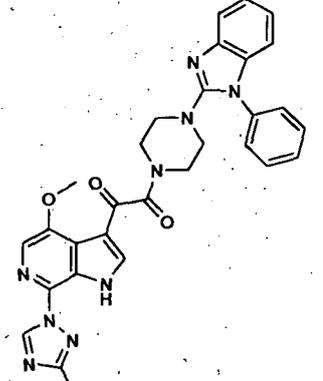
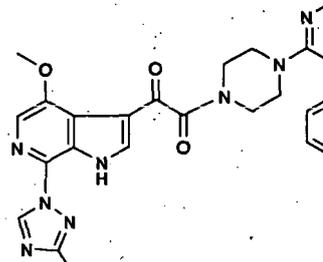
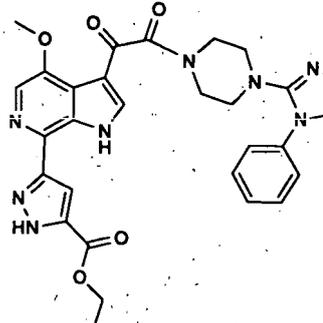
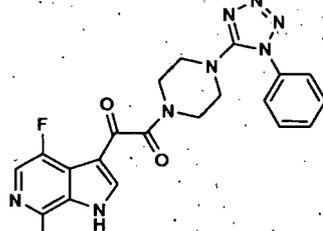
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-26		A
A-28		A
A-29		A
A-30		A
A-31		A
A-32		A
A-27		A

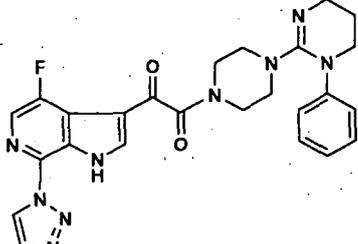
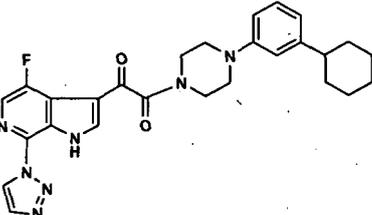
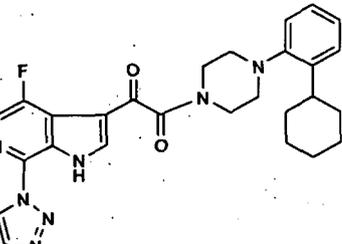
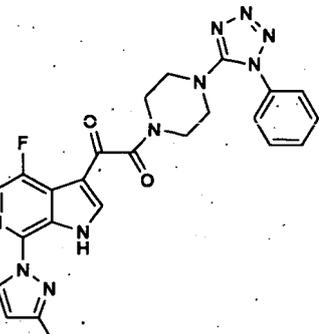
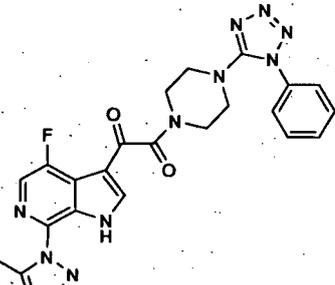
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-33		B
A-34		B
A-35		A
A-36		B

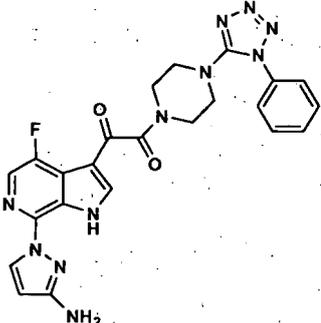
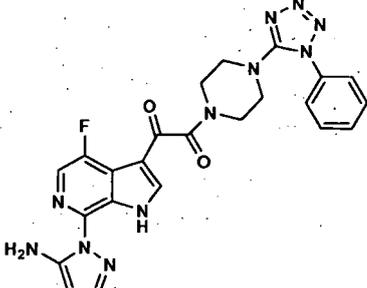
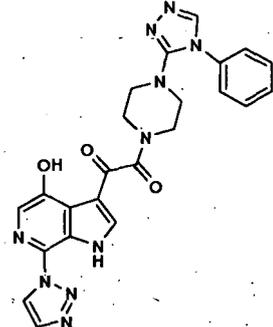
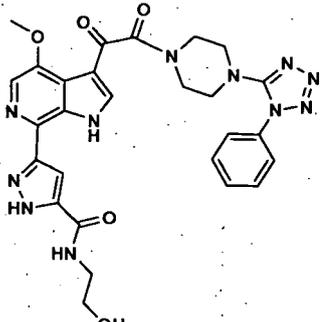
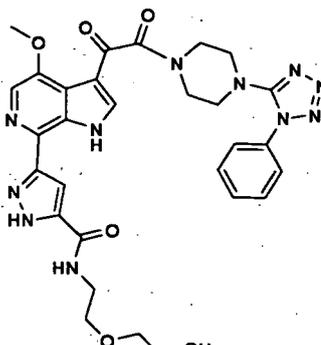
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-37		A
A-38		A
A-39		B
B-2		A
B-17		A

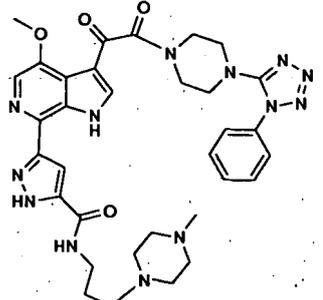
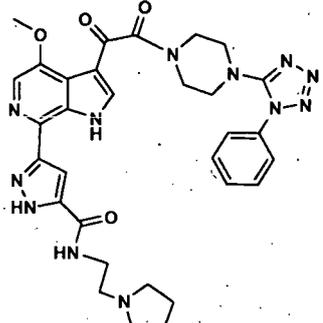
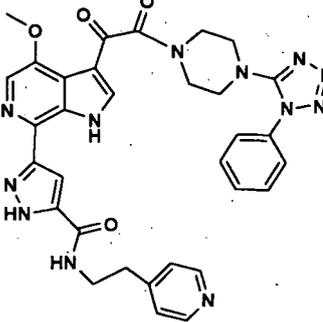
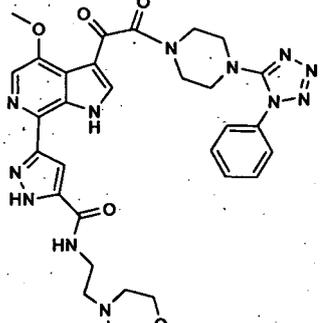
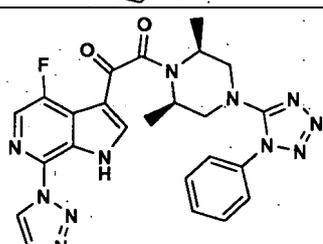
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-40		B
A-41		B
A-42		B
B-2		A
B-3		A

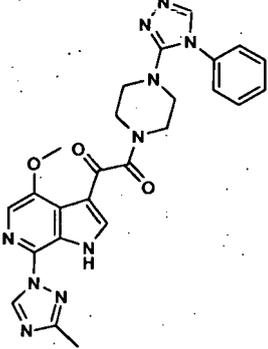
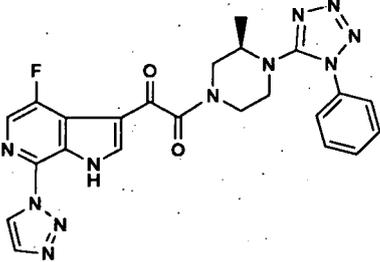
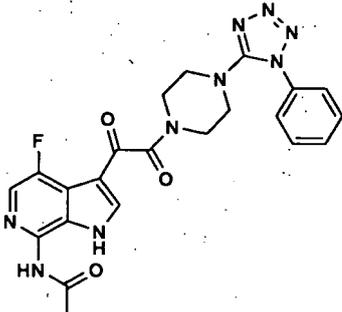
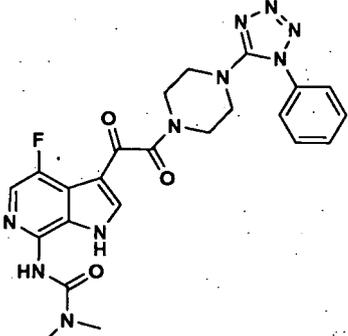
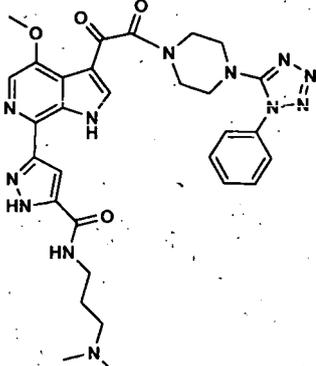
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-4		A
B-5		A
A-43		A
B-8		A
B-9		A

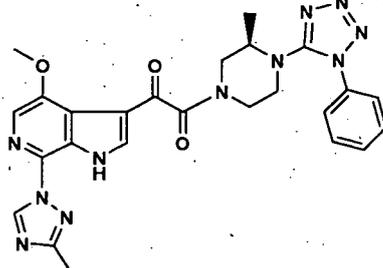
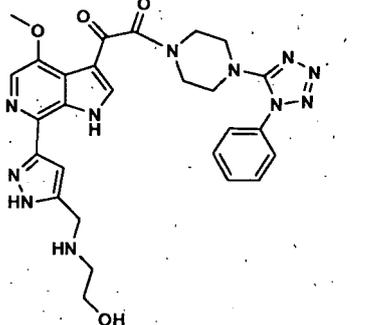
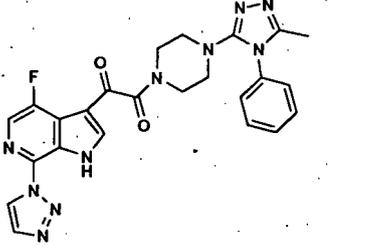
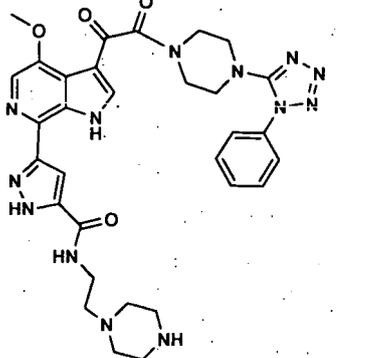
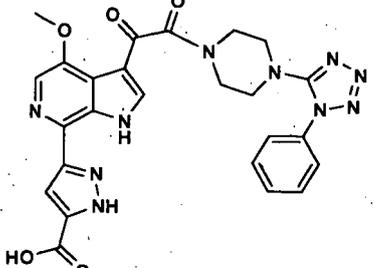
(continuación)

N° de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-10		A
B-11		A
B-12		A
B-13		A
C-1		A

(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-44		A
A-45		A
B-18		B
B-19		A
B-15		A

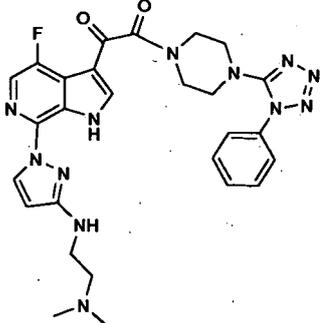
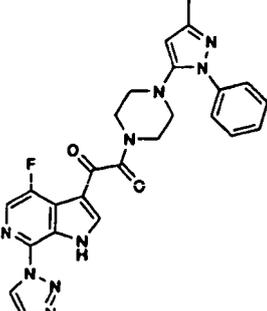
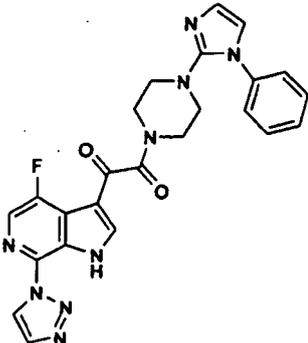
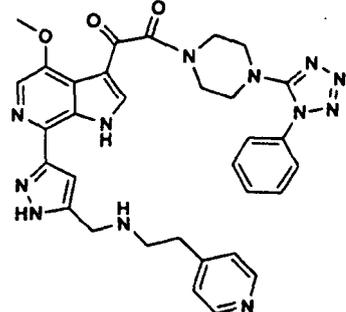
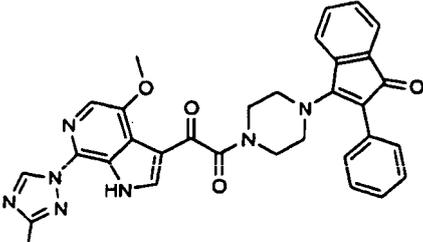
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-46		A
B-24		A
A-47		A
B-14		A
B-21		A

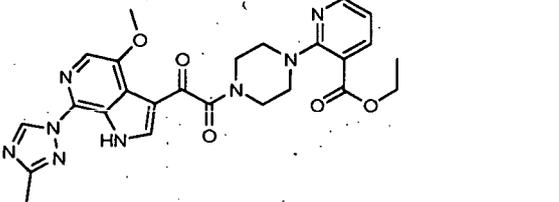
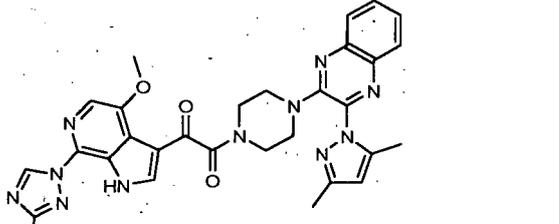
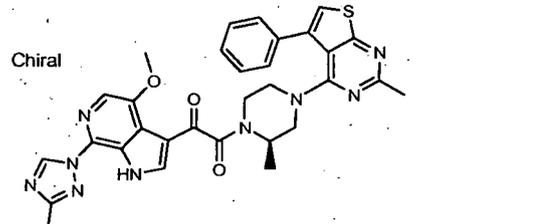
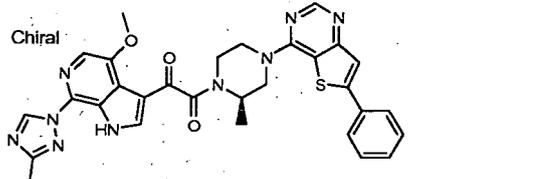
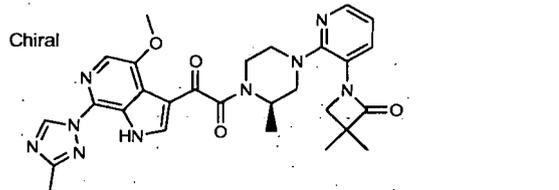
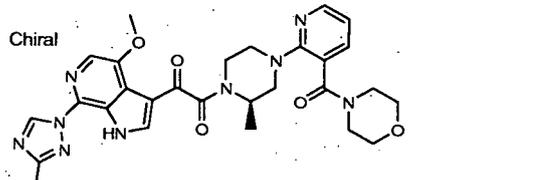
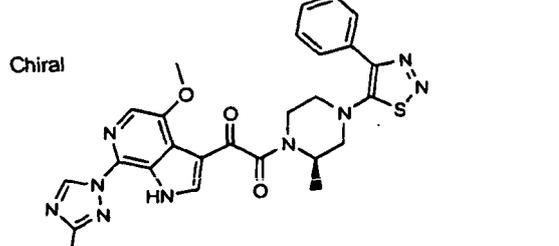
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-16		A
B-22		A
B-20		A
B-25		A
B-26		A

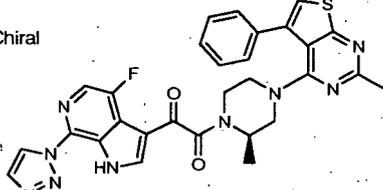
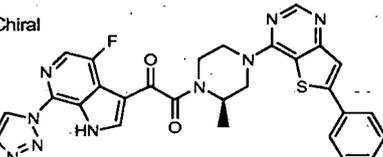
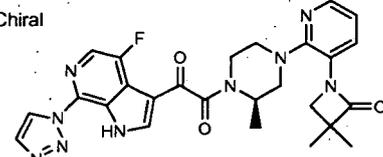
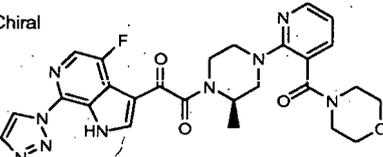
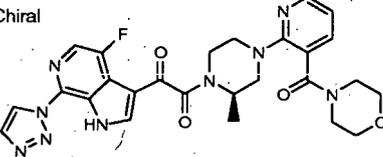
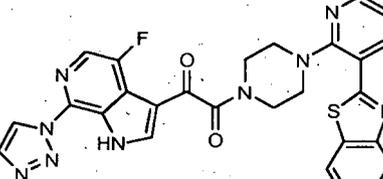
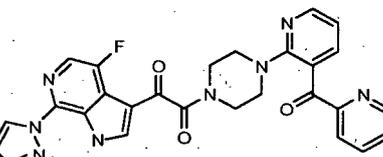
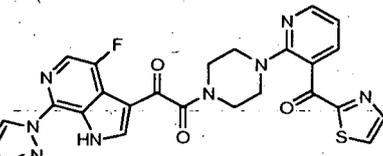
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-23		A
A-48		A
A-49		A
B-27		A
D-7		A

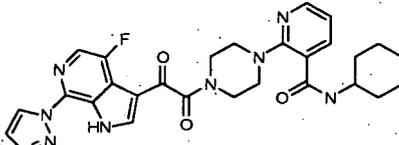
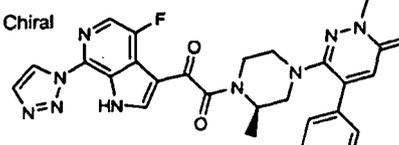
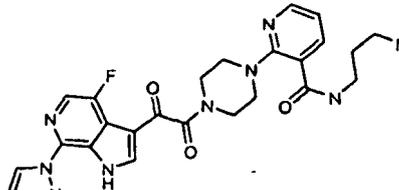
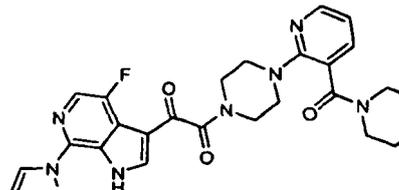
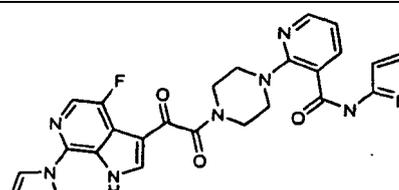
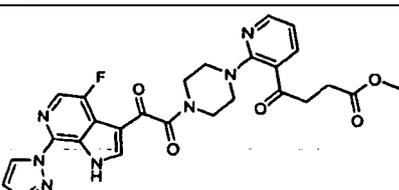
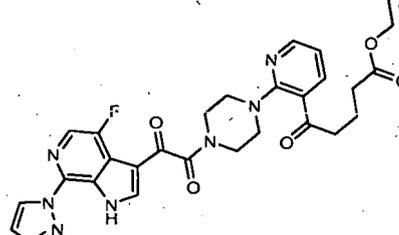
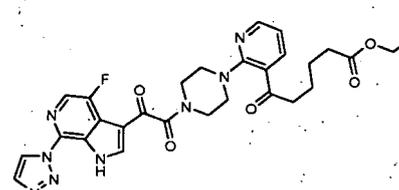
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
D-8		A
D-9		B
D-10	<p>Chiral</p> 	A
D-11	<p>Chiral</p> 	B
D-12	<p>Chiral</p> 	B
D-13	<p>Chiral</p> 	B
D-14	<p>Chiral</p> 	A

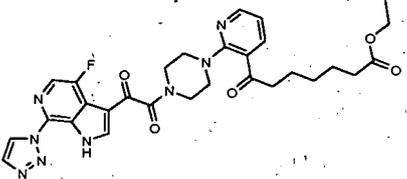
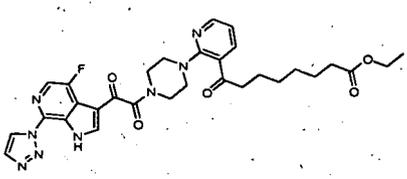
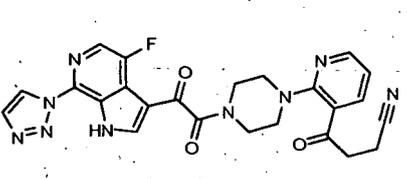
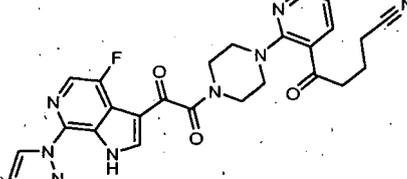
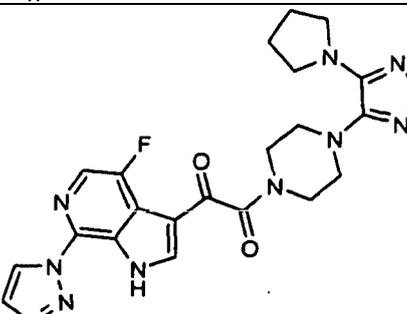
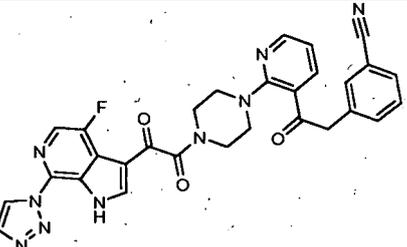
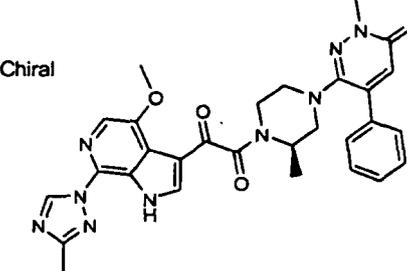
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
D-26	Chiral 	B
D-27	Chiral 	A
D-28	Chiral 	B
D-29	Chiral 	B
D-30	Chiral 	A
D-31		B
D-32		A
D-33		A

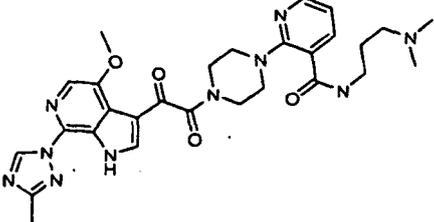
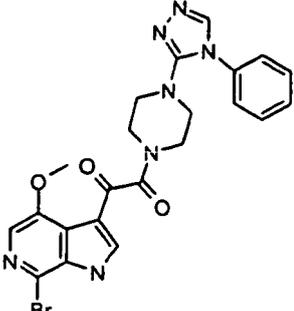
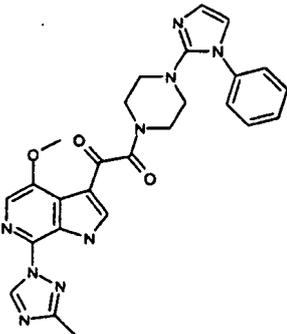
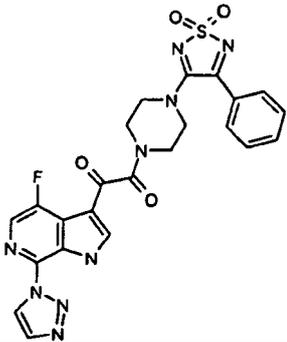
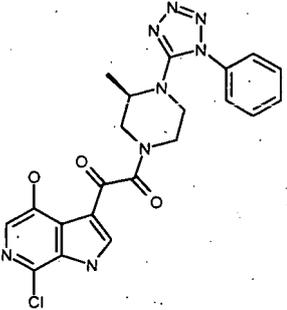
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
D-34		A
D-36	<p>Chiral</p> 	B
D-37		B
D-38		B
D-39		B
D-40		B
D-41		B
D-42		B

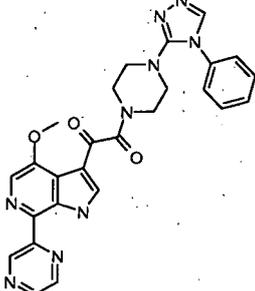
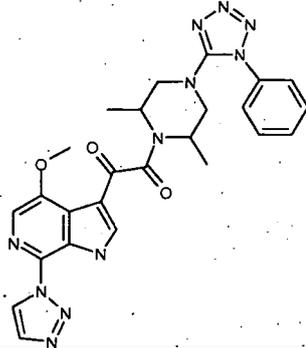
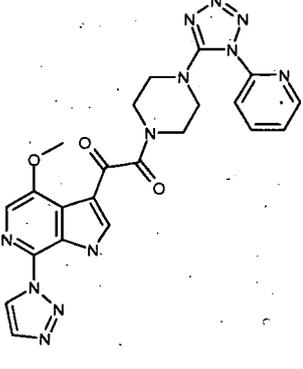
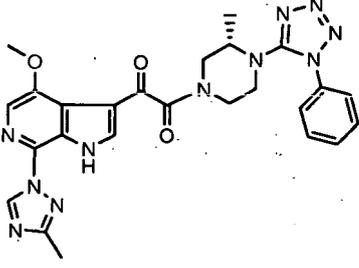
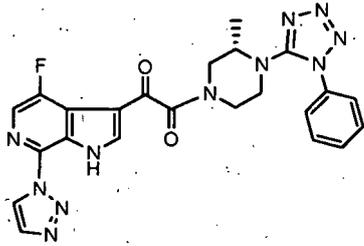
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
D-43		B
D-44		B
D-45		B
D-46		B
D-47		A
D-48		A
D-50	<p>Chiral</p> 	B

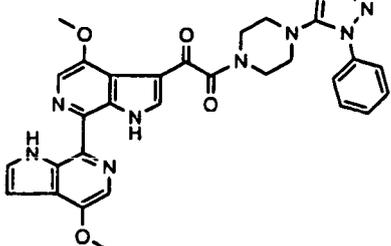
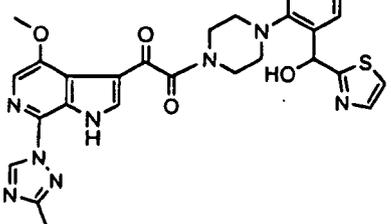
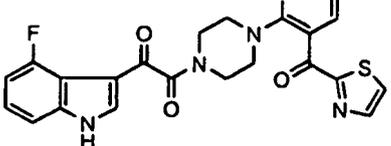
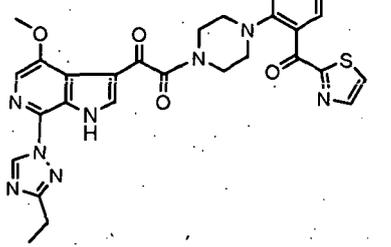
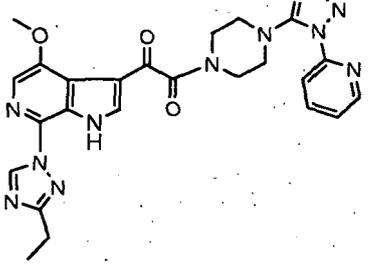
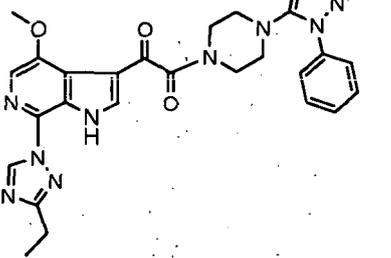
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
D-51		B
A-53		A
A-54		A
A-55		A
A-56		B

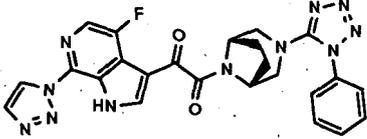
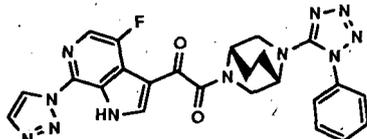
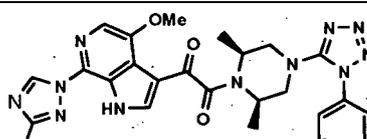
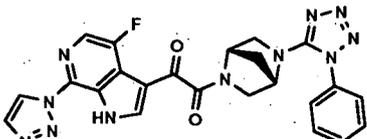
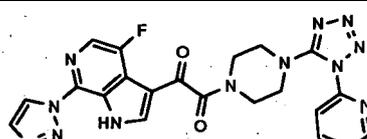
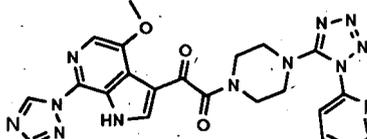
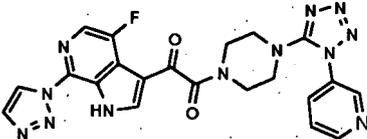
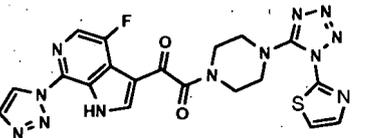
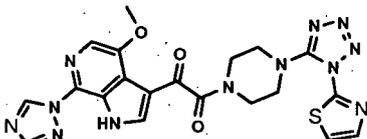
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-57		A
A-58		A
A-59		A
A-60		A
A-61		A

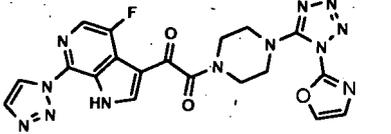
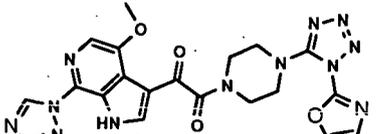
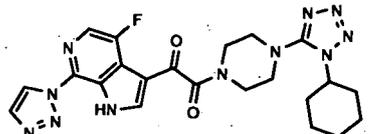
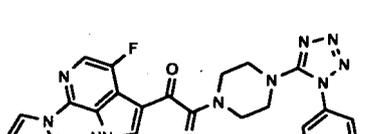
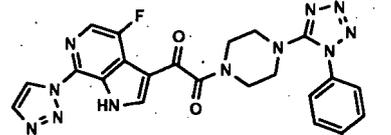
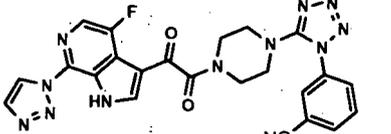
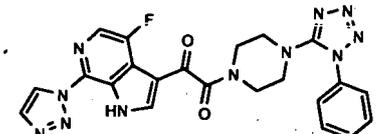
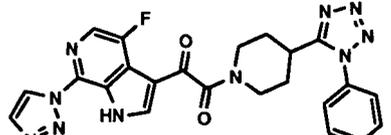
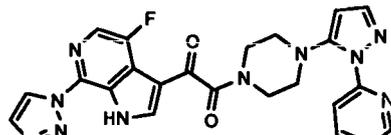
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-64		A
A-66		A
A-67		B
A-68		A
A-69		A
A-70		A

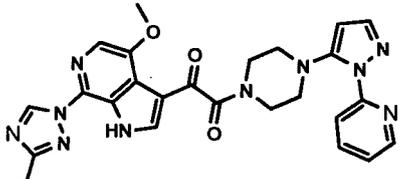
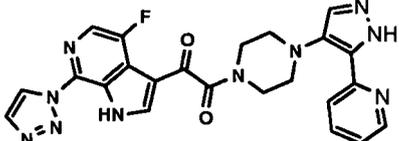
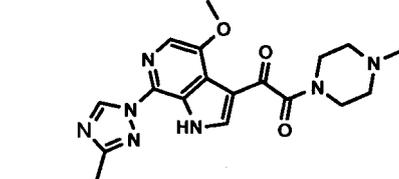
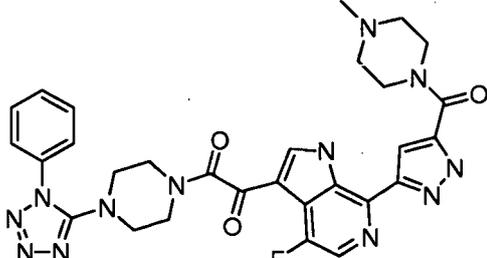
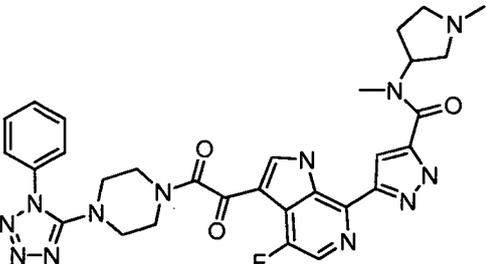
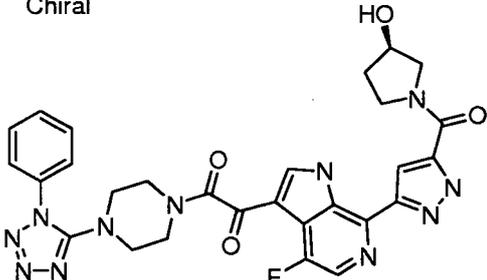
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
A-71		A
A-72		A
A-73		A
A-74		B
E-1		A
E-2		A
E-3		A
E-4		A
E-5		A

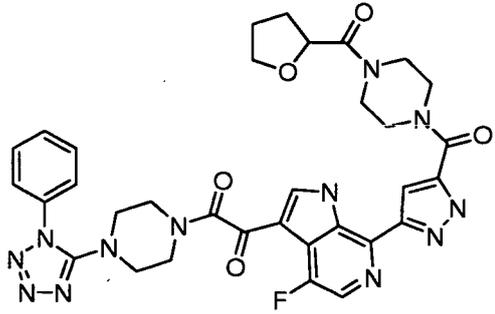
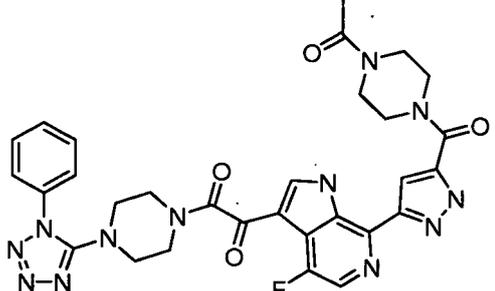
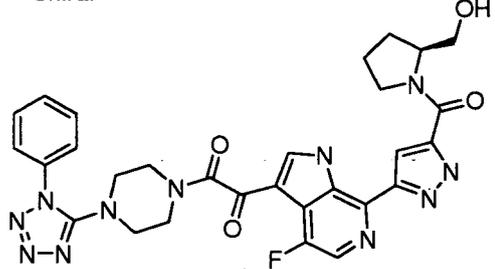
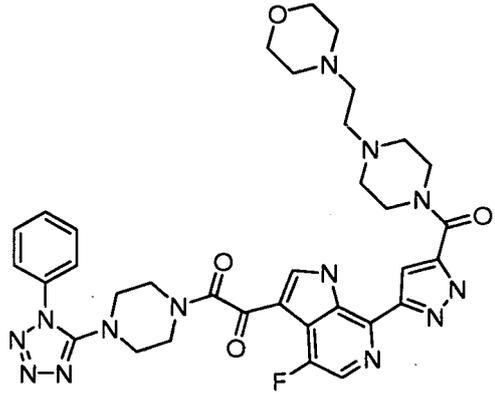
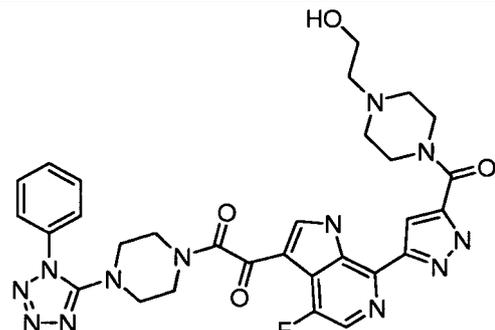
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
E-6		A
E-7		A
E-8		A
E-9		A
E-10		B
E-11		B
E-12		B
E-13		A
E-14		A

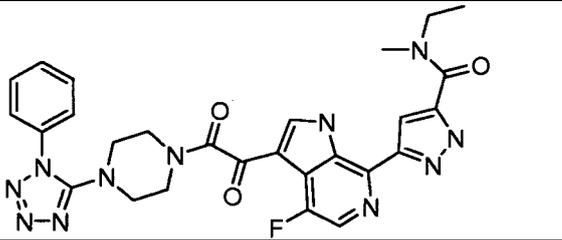
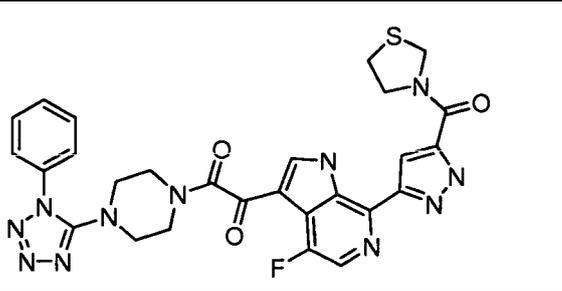
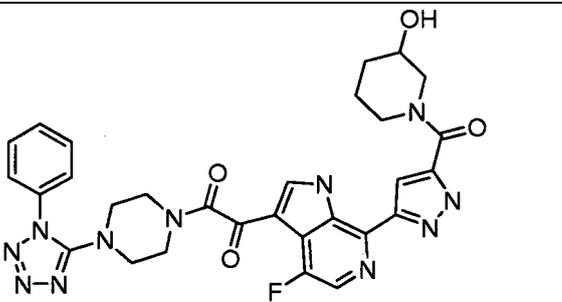
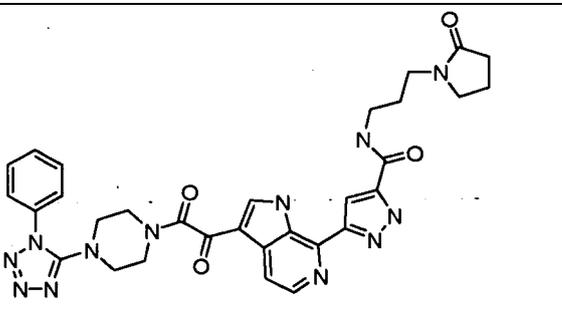
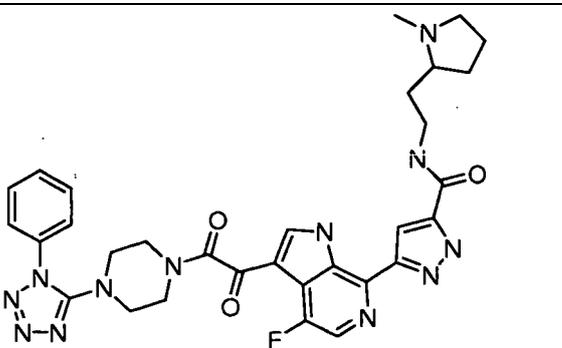
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
E-15		A
E-16		A
E-17		A
F-1		A
F-2		A
F-3	<p data-bbox="502 1451 566 1478">Chiral</p> 	A

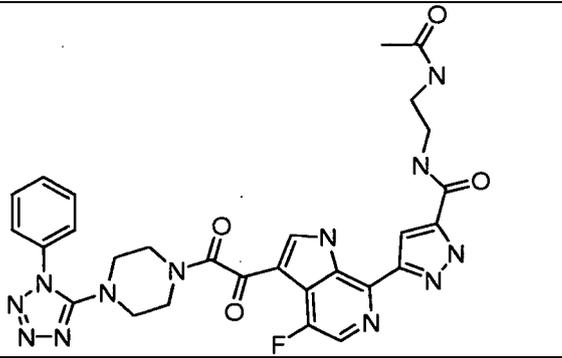
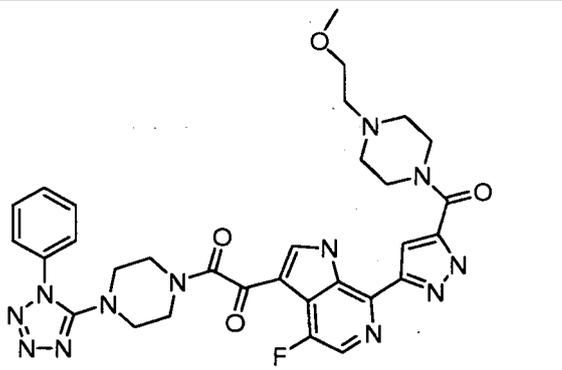
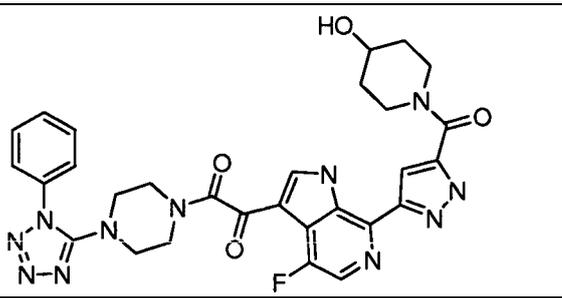
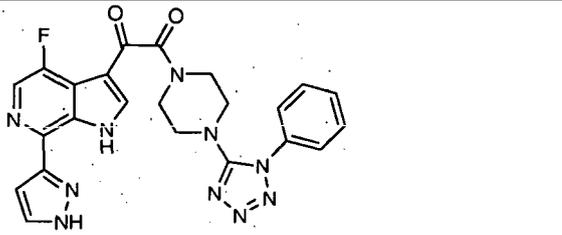
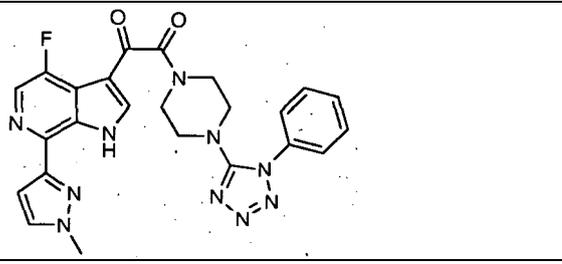
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
F-4		A
F-5		A
F-6	<p>Chiral</p> 	A
F-7		A
F-8		A

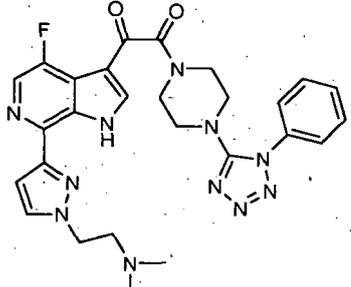
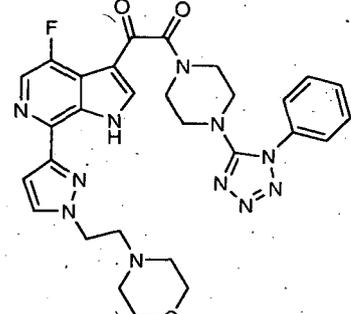
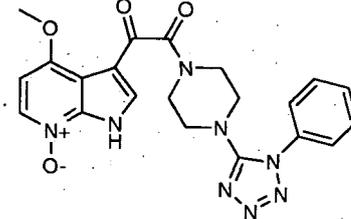
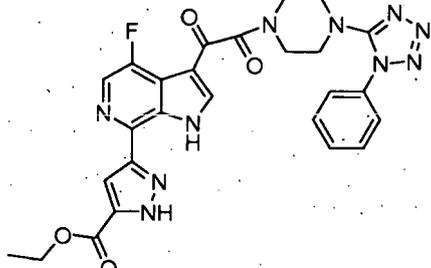
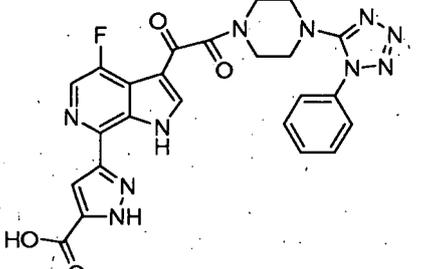
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
F-9		A
F-10		A
F-11		A
F-12		A
F-13		A

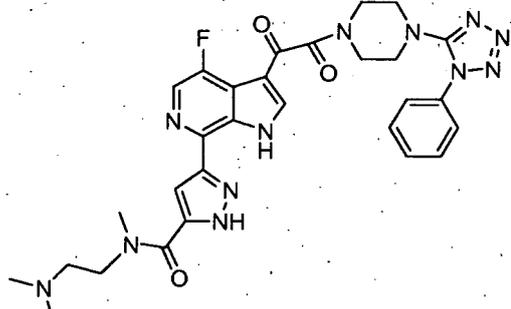
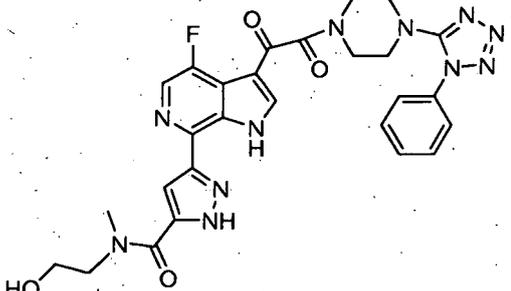
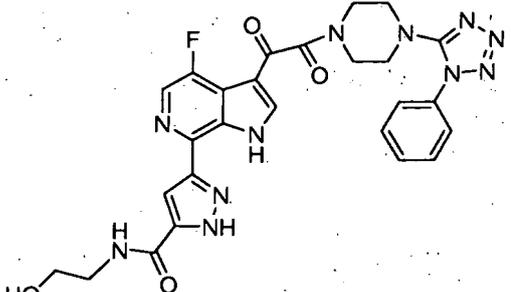
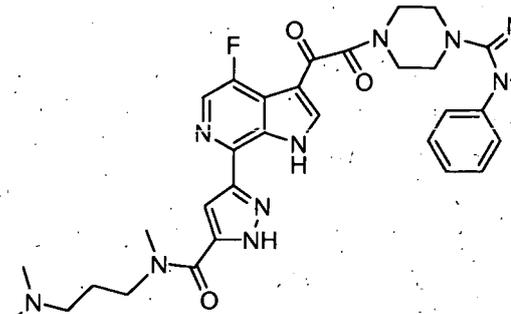
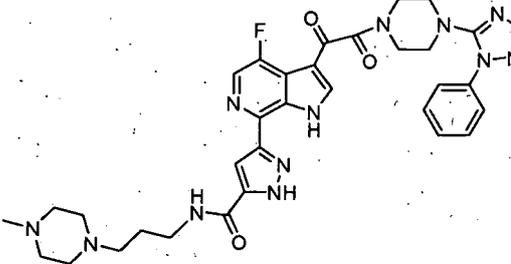
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
F-14		A
F-15		A
F-16		A
B-28		A
B-29		A

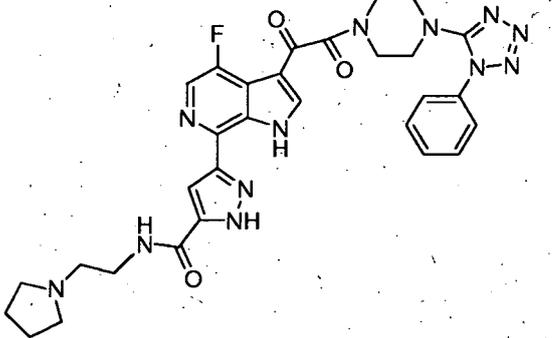
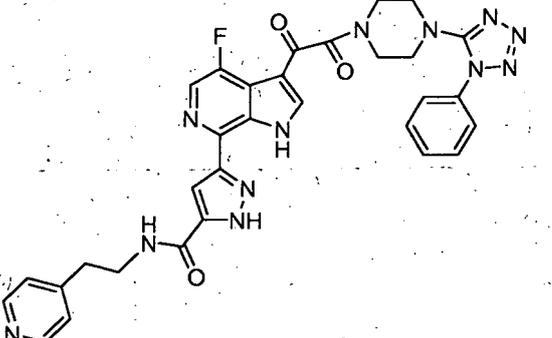
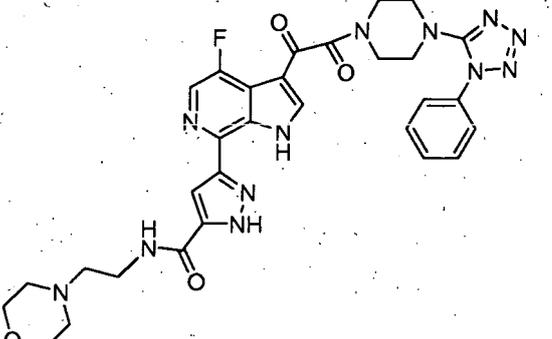
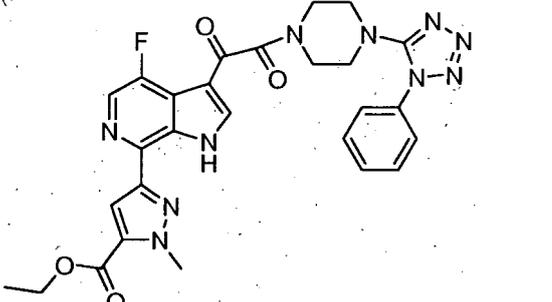
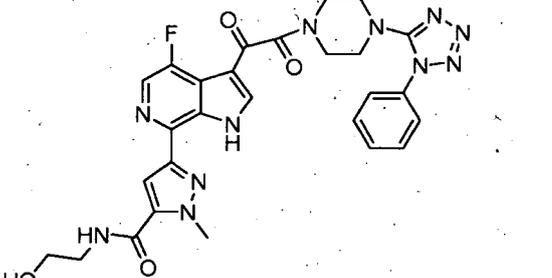
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-30		A
B-31		A
B-32		B
B-33		A
B-34		A

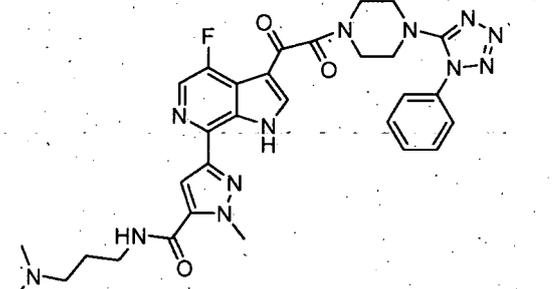
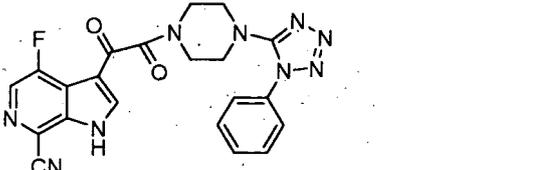
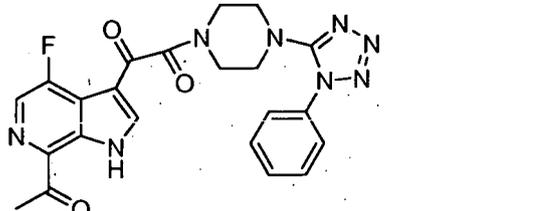
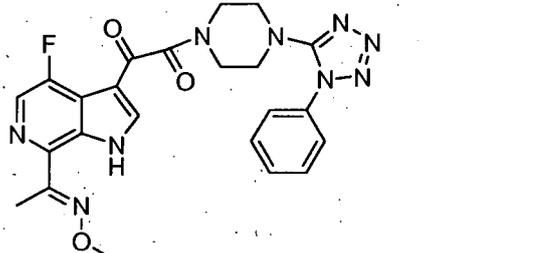
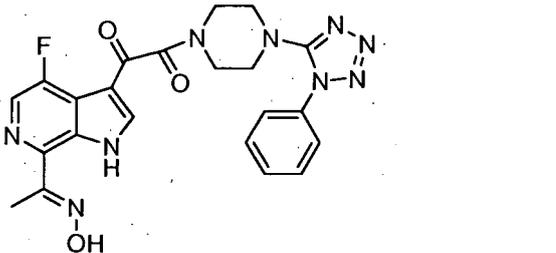
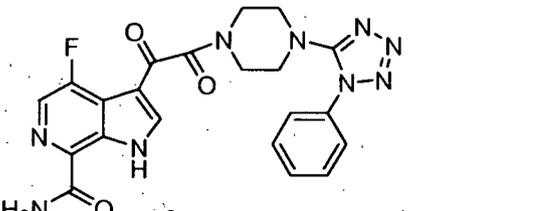
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-35		A
B-36		A
B-37		A
B-38		A
B-39		A

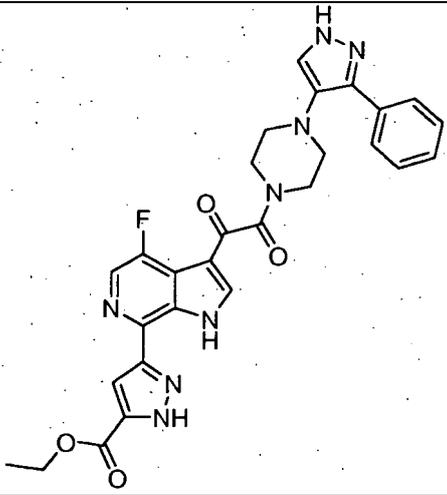
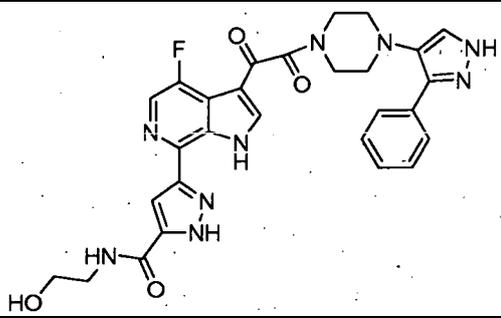
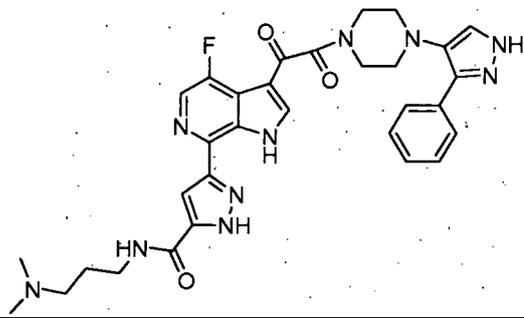
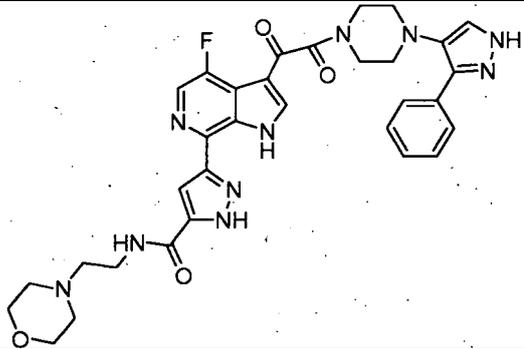
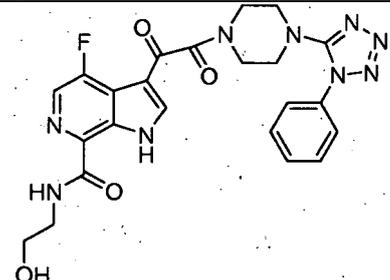
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-40		A
B-41		A
B-42		A
B-43		A
B-44		A

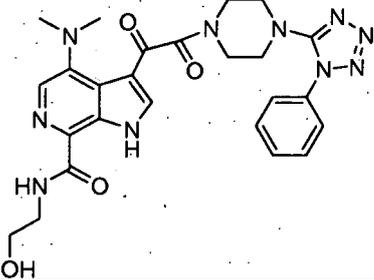
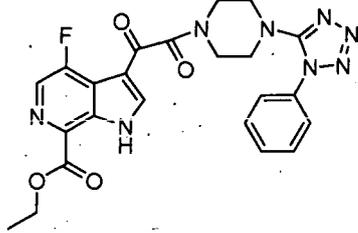
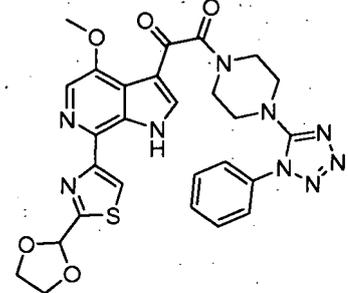
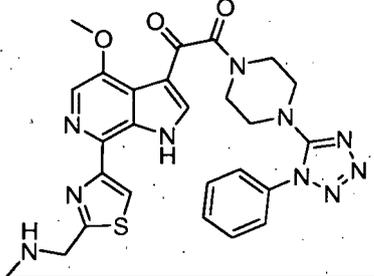
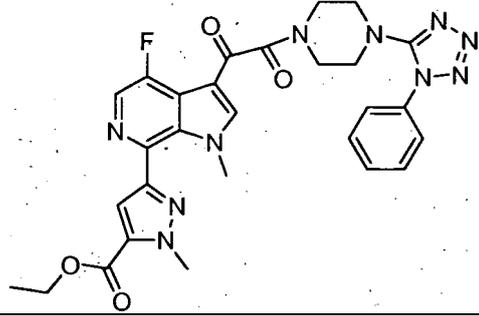
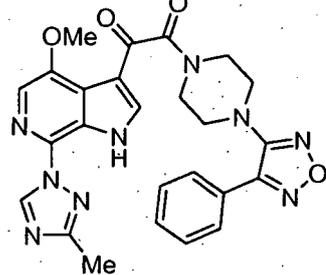
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-45		A
B-46		B
B-47		A
B-48		A
B-49		A
B-50		A

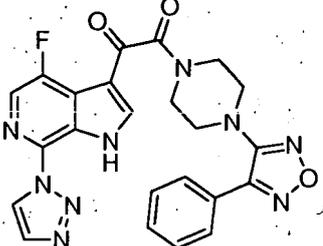
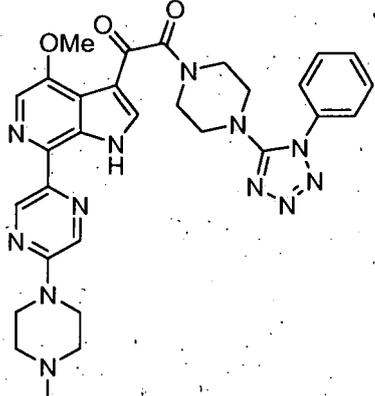
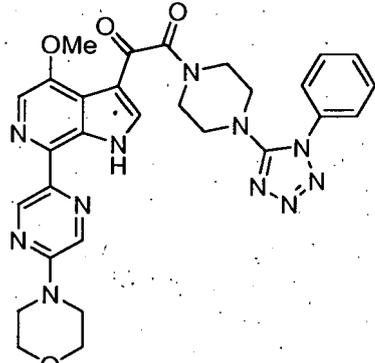
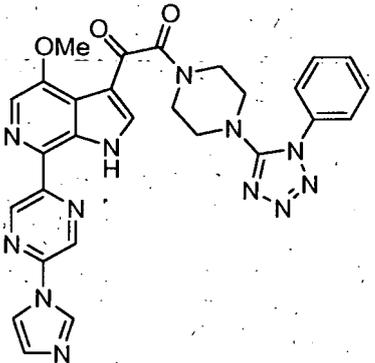
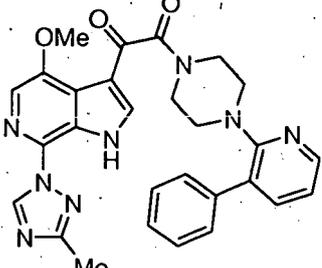
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-51		A
B-52		A
B-53		A
B-54		A
B-55		A

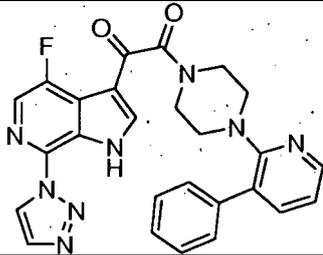
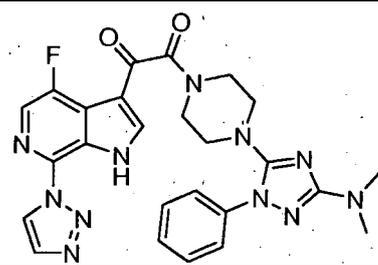
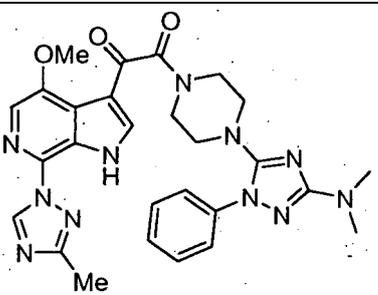
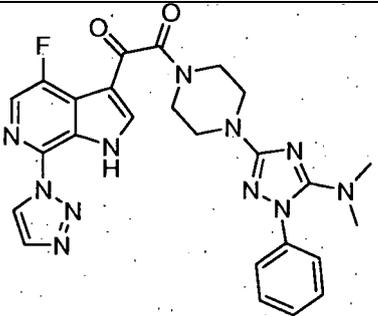
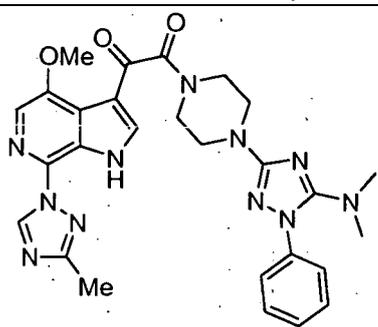
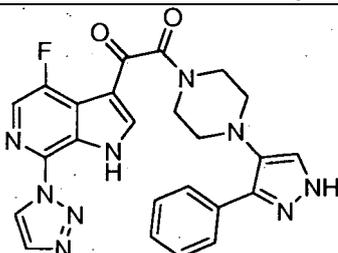
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
B-56		A
B-57		A
B-58		A
B-59		A
B-60		A
G-1a		A

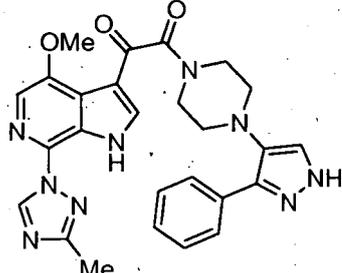
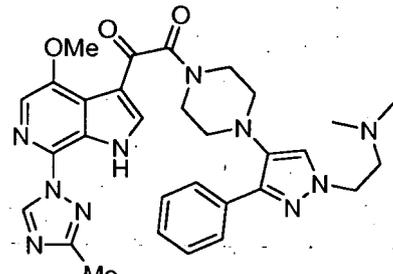
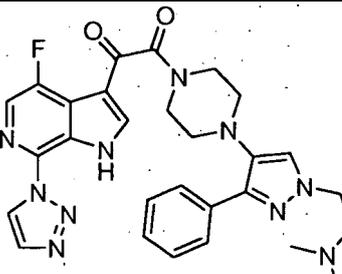
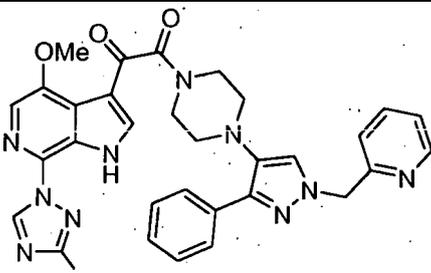
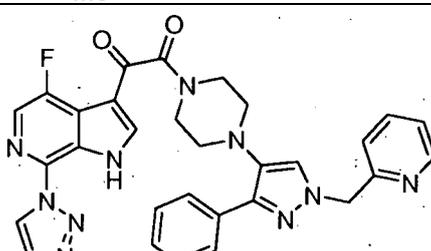
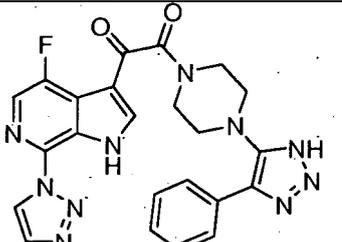
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-1b		A
G-2a		A
G-2b		A
G-2c		A
G-3a		A

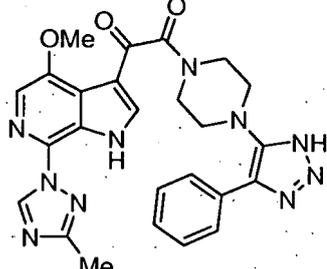
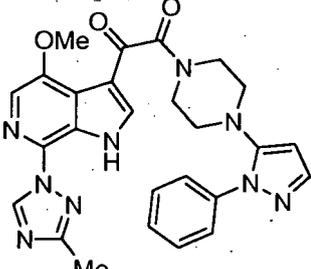
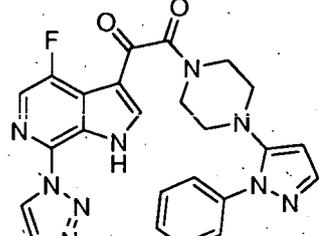
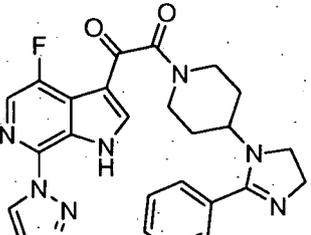
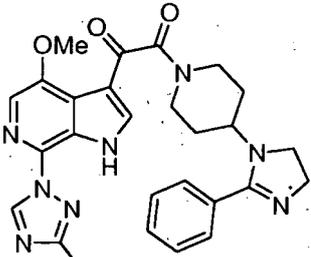
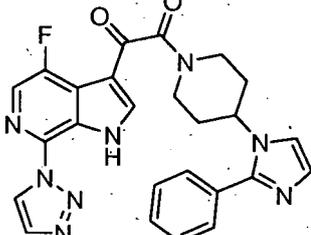
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-3b		A
G-4a		A
G-4b		A
G-4c		B
G-4d		A
G-5a		A

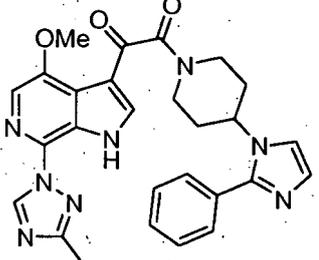
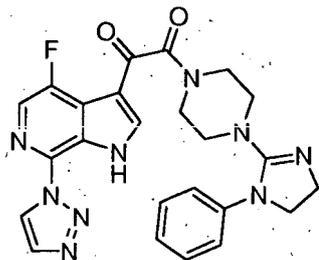
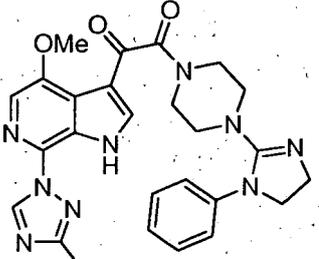
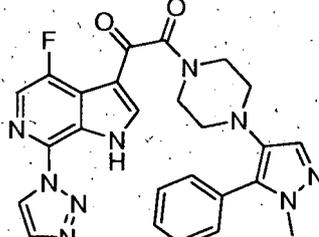
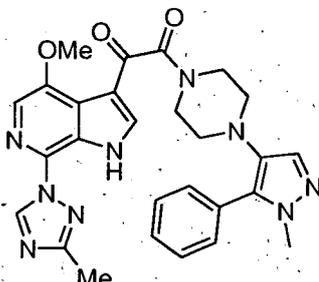
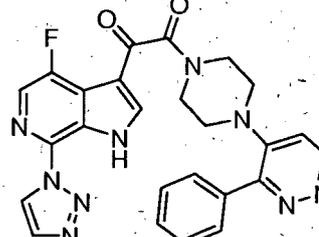
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-5b		A
G-6a		A
G-6b		A
G-7a		A
G-7b		A
G-8a		A

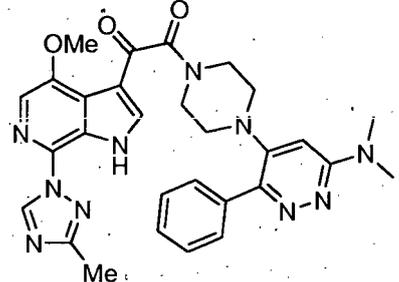
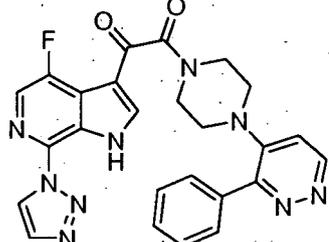
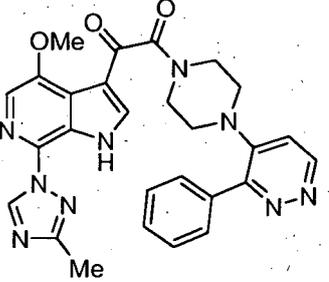
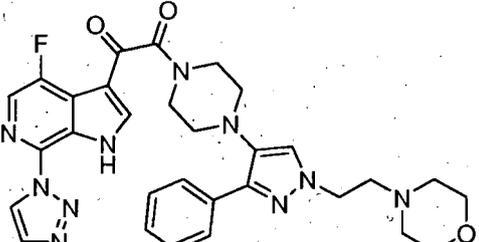
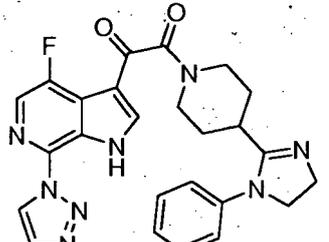
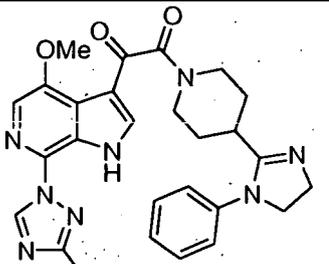
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-8b		A
G-9a		A
G-9b		A
G-10a		B
G-10b		B
G-11a		A

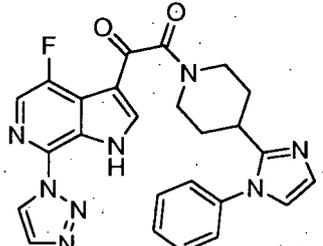
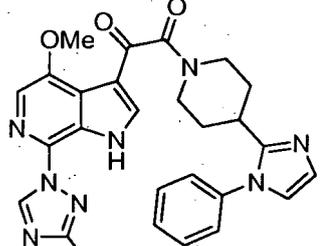
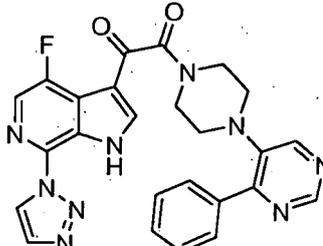
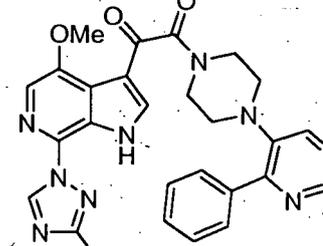
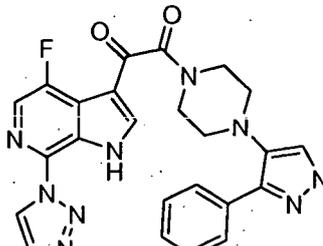
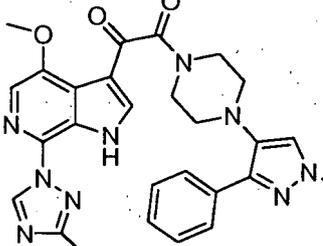
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-11b		B
G-12a		A
G-12b		A
G-13a		A
G-13b		A
G-14a		A

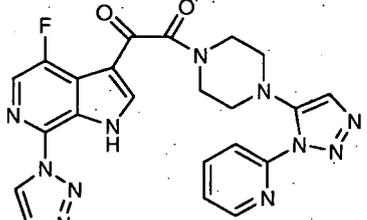
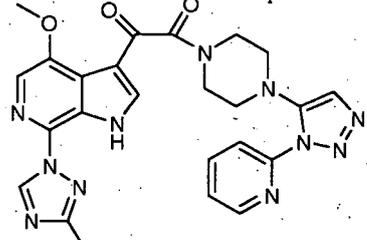
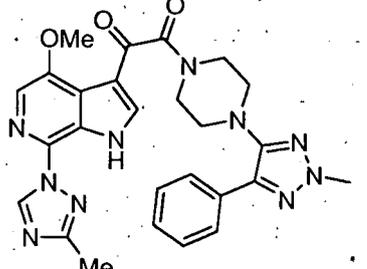
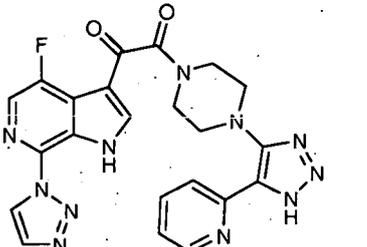
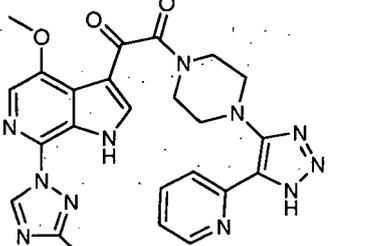
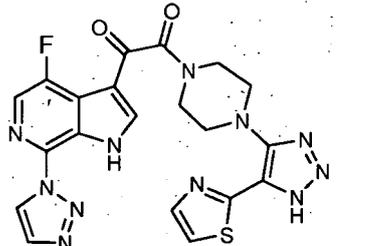
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-14b		A
G-15a		A
G-15b		A
G-16		A
G-17a		B
G-17b		A

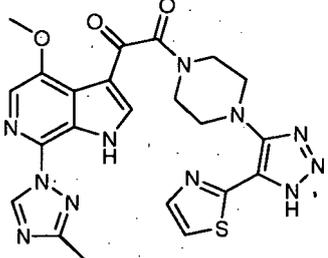
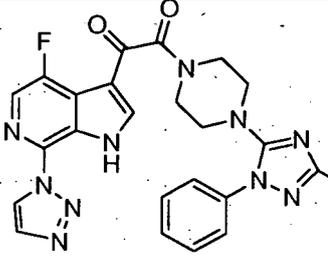
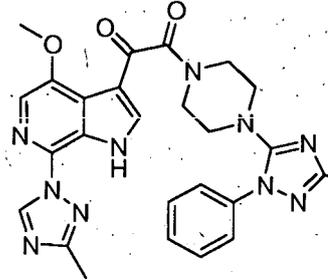
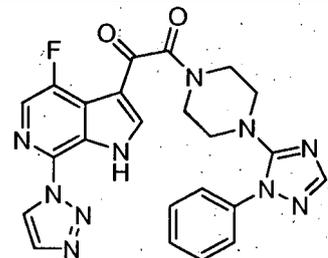
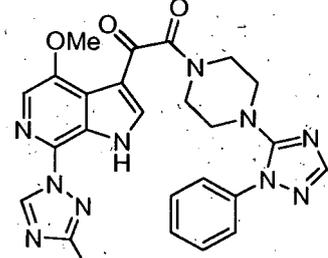
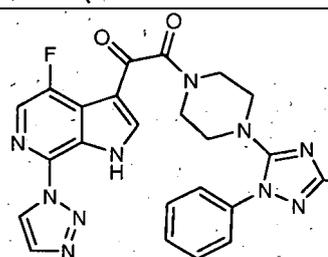
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-18a		A
G-18b		A
G-19a		A
G-19b		A
G-20		A
G-21		A

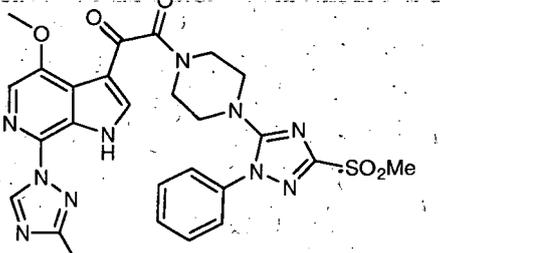
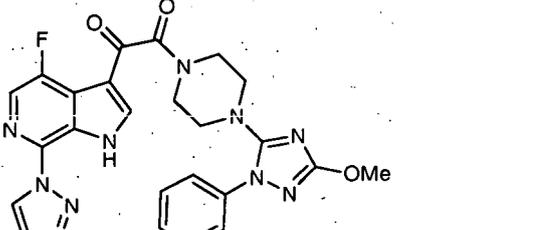
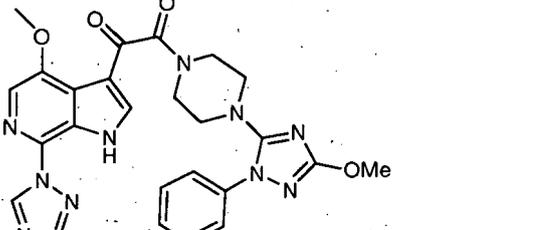
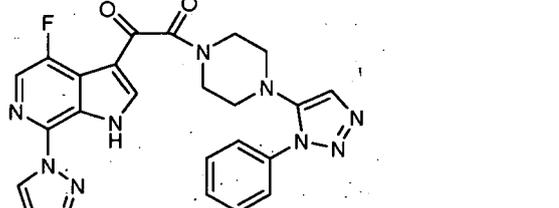
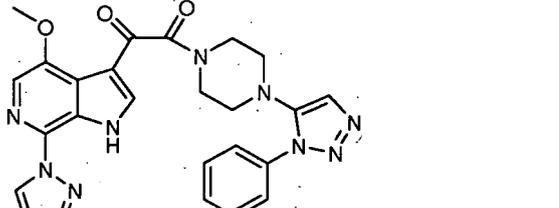
(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-22a		A
G-22b		A
G-23		A
G-24a		A
G-24b		A
G-25a		A

(continuación)

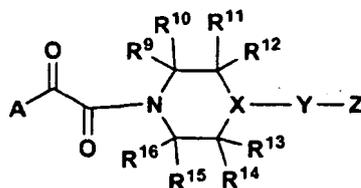
Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-25b		A
G-26a		A
G-26b		A
G-27a		A
G-27b		A
G-28a		A

(continuación)

Nº de compuesto	Estructura	CE ₅₀ del grupo de la tabla 3
G-28b		A
G-29a		A
G-29b		A
G-30a		A
G-30b		A

REIVINDICACIONES

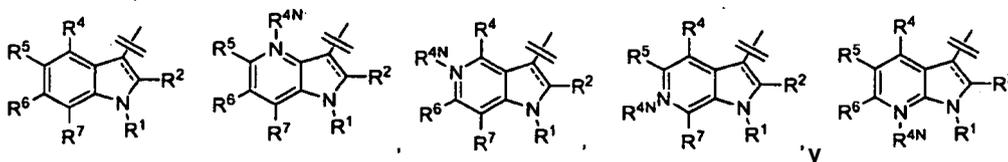
1. Un compuesto de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



I

en la que:

5 A está seleccionado del grupo que consiste en:



en las que

-- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

10 R² es hidrógeno,

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, OR_a, NR_aR_b, COOR_a y el Grupo B;

R_a y R_b está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y el Grupo B;

15 R^{4N} es O no existe;

Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico C₅-C₇, arilo bicíclico C₉-C₁₀, heteroarilo bicíclico C₉-C₁₀, heteroalíclico C₄-C₇ y cicloalquilo C₅-C₇, en el que dichos heteroarilo o heteroalíclico contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S y con la condición de que cuando Y sea un heteroarilo bicíclico tanto X como Y están unidos a un anillo común, en el que dicho arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de entre oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NR⁵⁵R⁵⁶, -O-alquilo C₁-C₃, -S-R¹-S(O)₂R¹CF³CN; en los que el alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con el Grupo B;

25 Z está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-7, -COOR₃, N-lactama cíclico de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -C(O)NR⁴²R⁴³, -C(O)R⁵⁷, en el que R⁵⁷ está opcionalmente sustituido con CN o el Grupo B; arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo; dicho heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y heteroarilo bicíclico C₉-C₁₀ con 1-4 heteroátomos; dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros, iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-6, -C(O)NH₂, alquilo C₁-6, -NHC(O)CH₃, halógeno, trifluorometilo y el Grupo B;

30 El Grupo B se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, C(O)R³, C(=NO-R¹)R³, acetal, UR^{8a}, alquilo (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquilo (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno o tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que el heteroarilo es un sistema monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede estar parcialmente insaturado y puede estar sustituido con 1 o dos grupos oxo y puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o de piridina;

o el Grupo B es alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos de forma independiente con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo o -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶; o con de uno a tres halógenos iguales o diferentes; en el que el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos;

- 5 El Grupo F está seleccionado del grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquilo (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo G; en el que el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos, el heteroarilíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 20 El Grupo G está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, heterocíclico no aromático con 1-2 heteroátomos, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)-NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y alquilo (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que el arilo es bencilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo que incluye de 1 a 4 heteroátomos, el heteroarilíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

- 30 en el que para R³, R⁸, R^{8a}, R^{8b} el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo para sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

- 35 R⁸ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

- 40 R^{8a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

R^{8b} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

- 45 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆); en los que dicho alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o un hidroxilo o un O-alquilo (C₁₋₆) o un NR⁵⁵R⁵⁶; o uno de R⁹, R¹⁰ o uno de R¹¹, R¹² pueden formar respectivamente con uno de R¹⁵, R¹⁶ o uno de R¹³, R¹⁴ un puente de uno, dos o tres átomos compuesto por alquilo o átomos de nitrógeno;

X es N o CH, (cuando X sea CH la configuración en el centro X puede ser una configuración racémica o (R) pura o (S) pura);

- 50 U está seleccionado del grupo que consiste en NH o NCH³, O y S;

- 55 R⁴⁰ y R⁴¹ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes (c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-Nme-piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, -OR⁵⁵, -NR⁵⁵R⁵⁶, -C(O)NR⁵⁵R⁵⁶; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo,

que incluye de 1 a 4 heteroátomos; el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

5 R^{42} y R^{43} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alilo, alcoxi (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R^{42} y R^{43} tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina (opcionalmente sustituida con el Grupo B), 4-NMe-piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo G; en los que para R^{42} y R^{43} el arilo es fenilo; el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos; el heteroalíclico está seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R^{46} está seleccionado del grupo que consiste en H, OR⁵⁷ y NR⁵⁵R⁵⁶;

R^{47} está seleccionado del grupo que consiste en H, amino, halógeno, fenilo y alquilo (C_{1-6});

15 R^{48} y R^{49} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) y fenilo;

R^{50} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) y bencilo; en el que cada uno de dichos alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) y bencilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes, amino, OH, CN o NO₂;

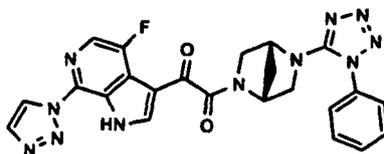
R^{54} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6});

20 $R^{54'}$ es alquilo (C_{1-6});

R^{55} y R^{56} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}); y

R^{57} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) y fenilo; y

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea 1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1,2-dioxoetil)-4-(6-metoxicarbonil-1H-indol-4-il)piperazina o



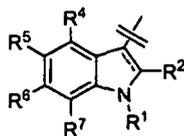
25

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es H, R^5 es H, R^{4N} no existe.

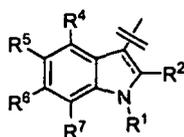
3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^4 es halógeno o OR^a.

30 4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} está seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 .

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que A es



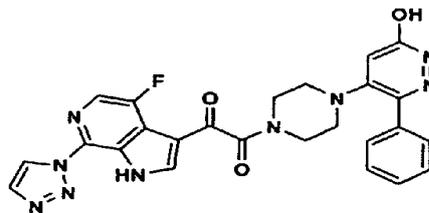
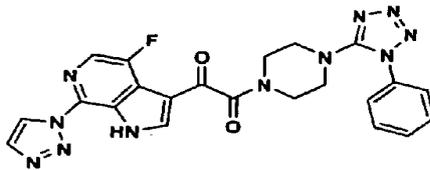
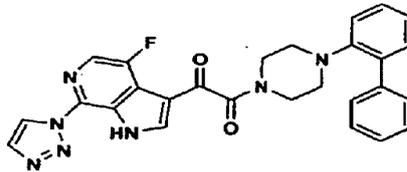
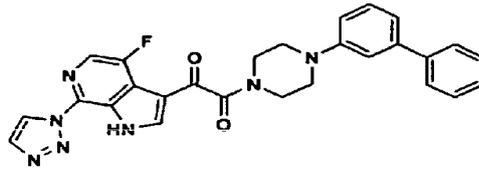
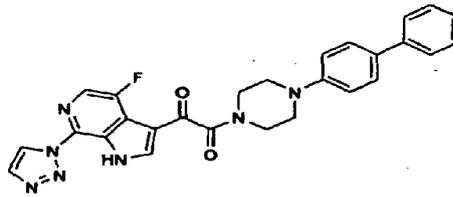
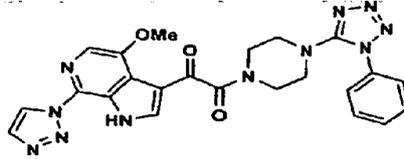
6. El compuesto de la reivindicación 4 en el que A es

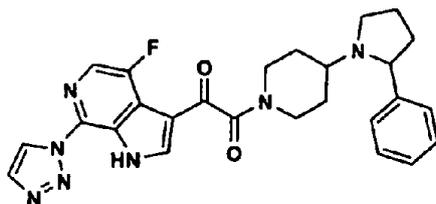
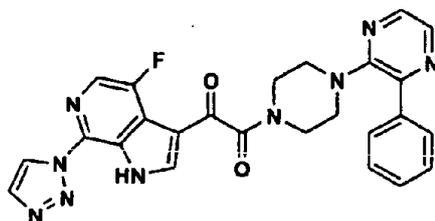
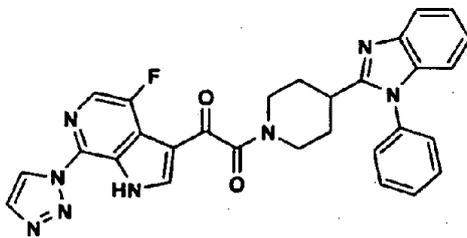
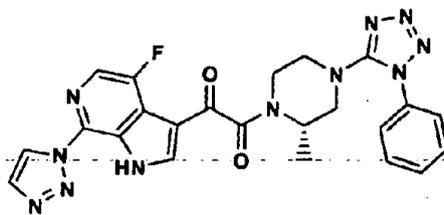
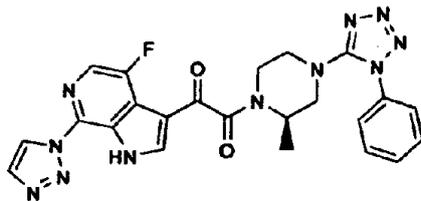
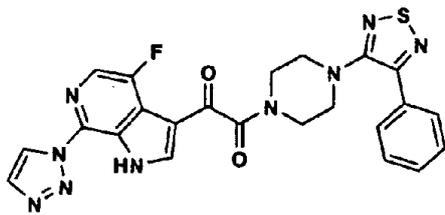


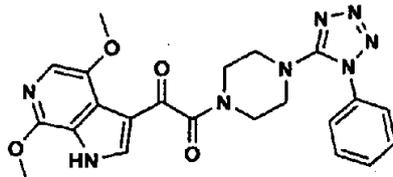
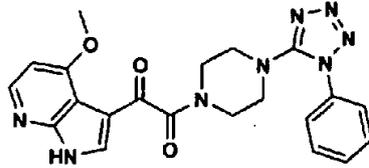
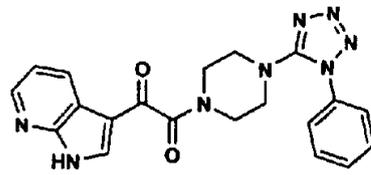
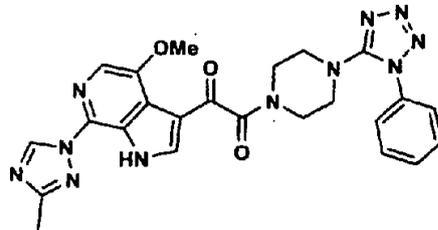
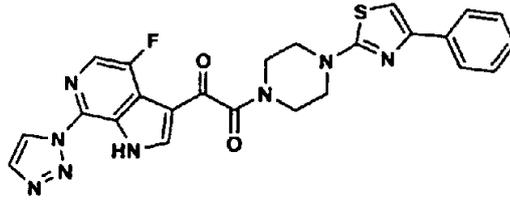
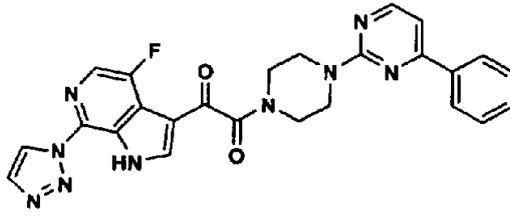
7. El compuesto de la reivindicación 5 o 6 en el que Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅-C₇ monocíclico, arilo C₉-C₁₀ bicíclico, heteroarilo C₉-C₁₀ bicíclico, heteroalíclico C₄-C₇ y cicloalquilo C₅-C₇.

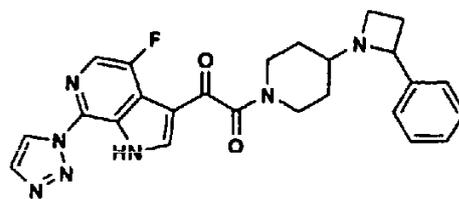
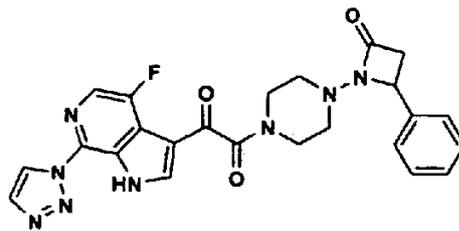
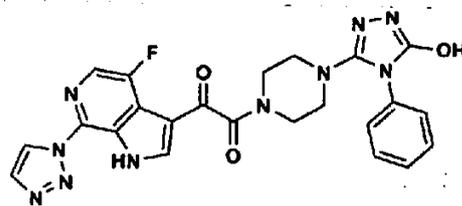
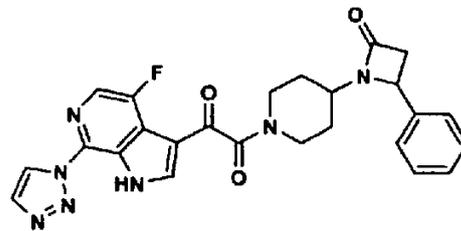
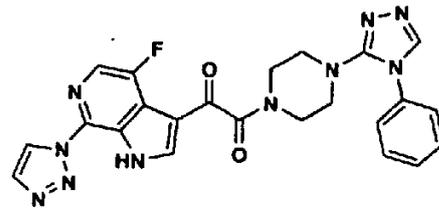
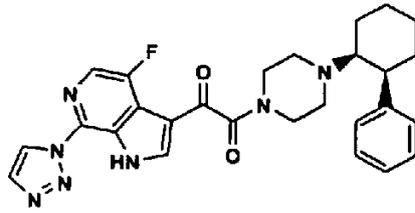
8. El compuesto de la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en el que Y está seleccionado del grupo que consiste en tetrazol, triazol, pirazol, imidazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina.

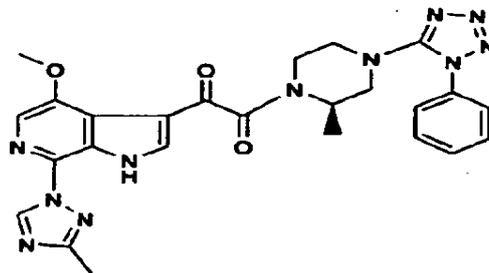
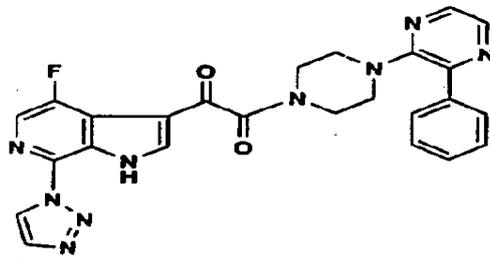
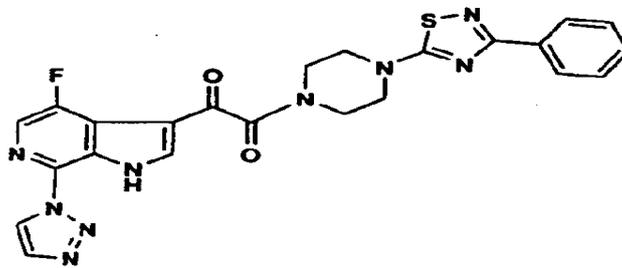
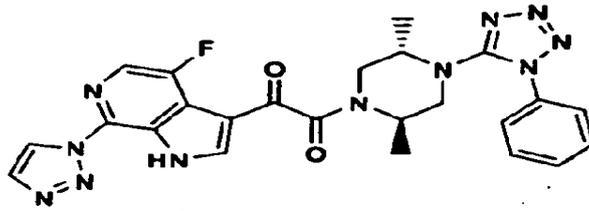
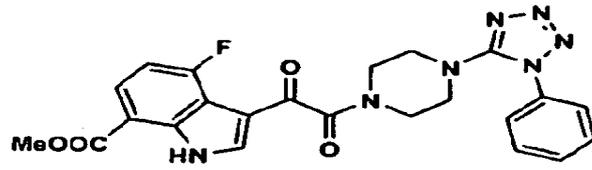
5 9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

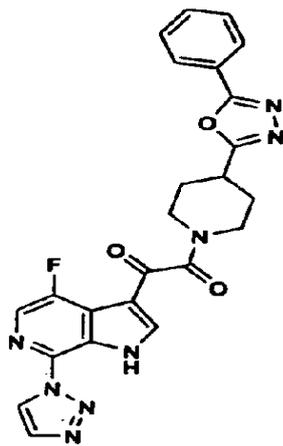
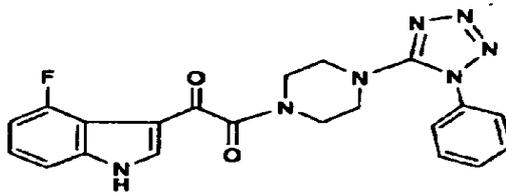
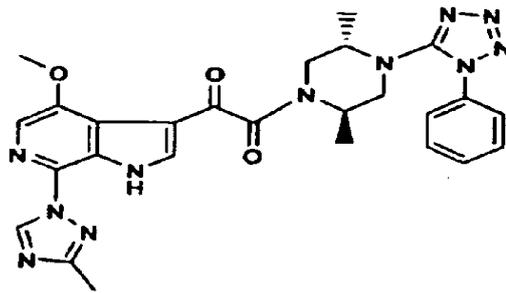
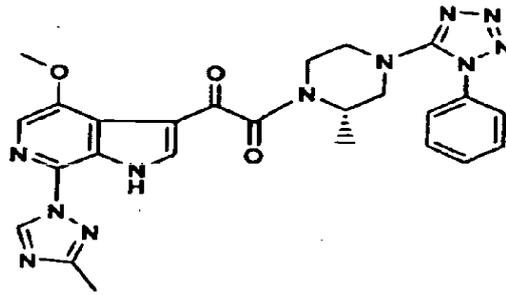


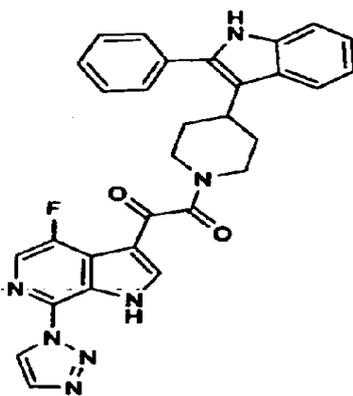
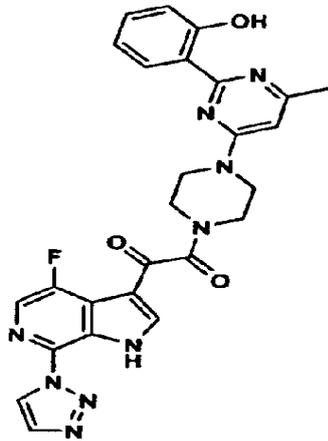
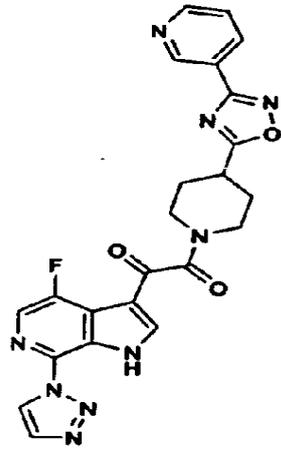


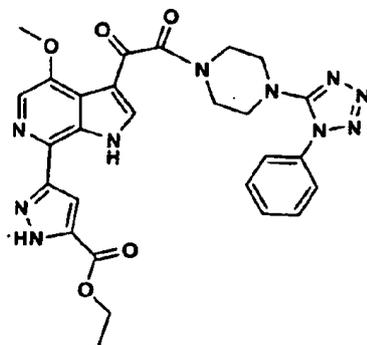
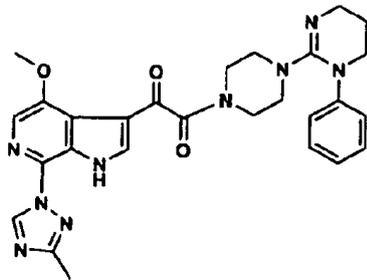
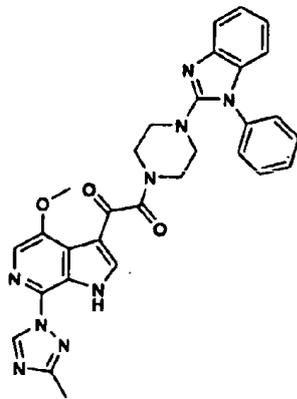
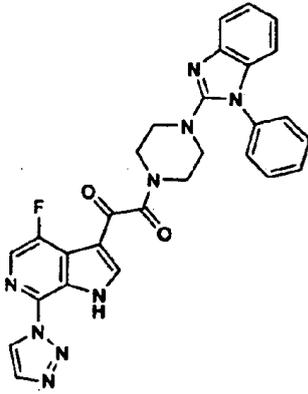


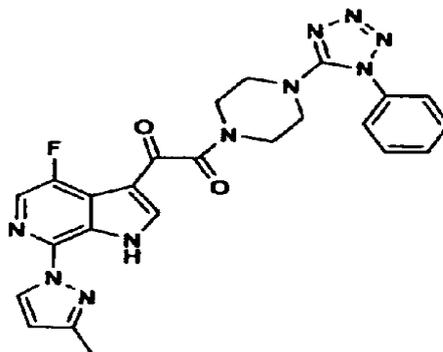
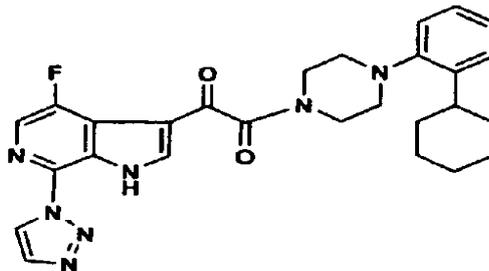
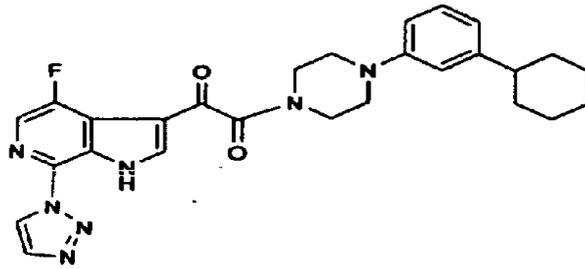
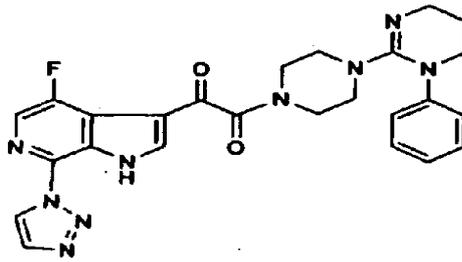
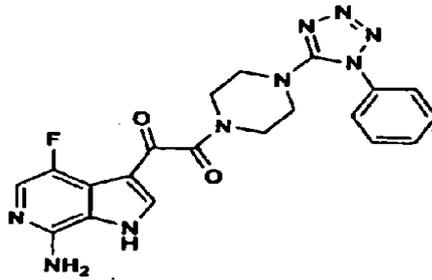


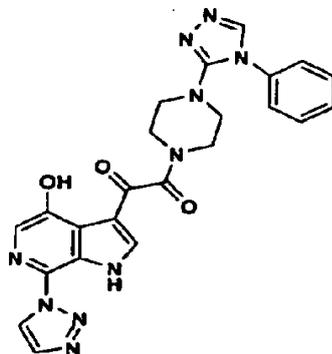
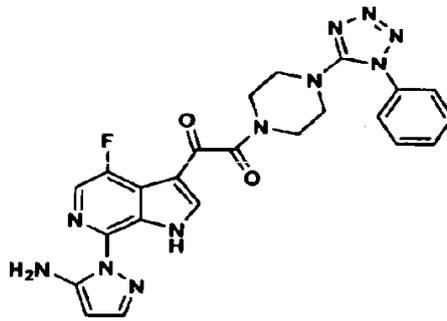
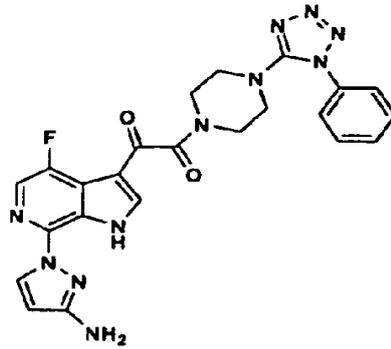
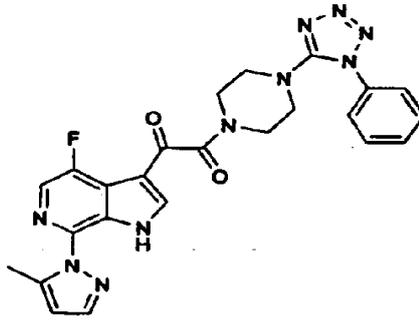


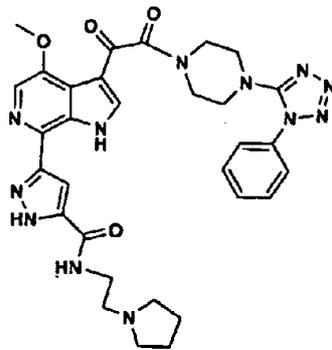
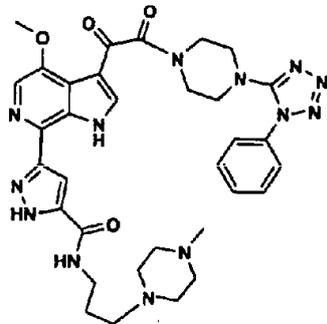
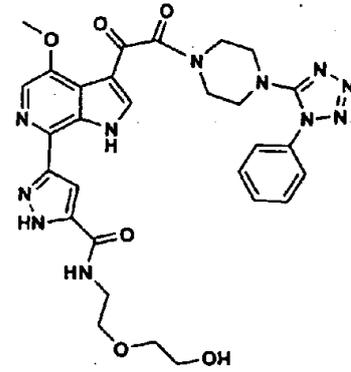
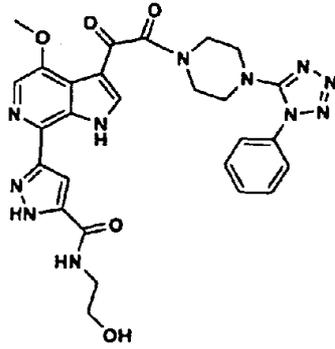


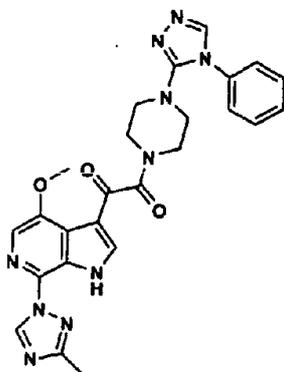
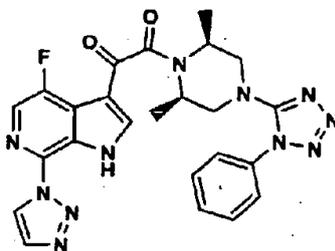
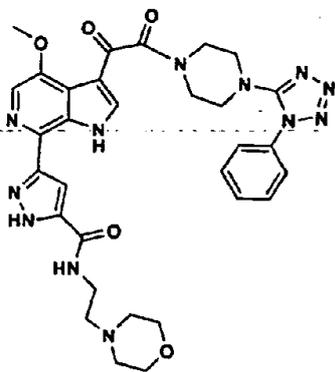
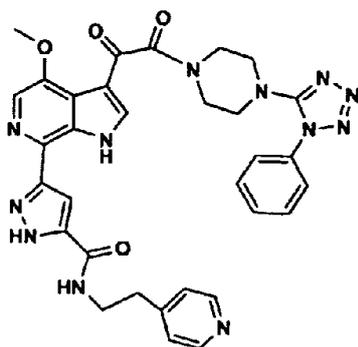


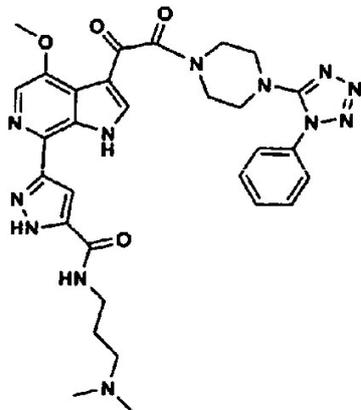
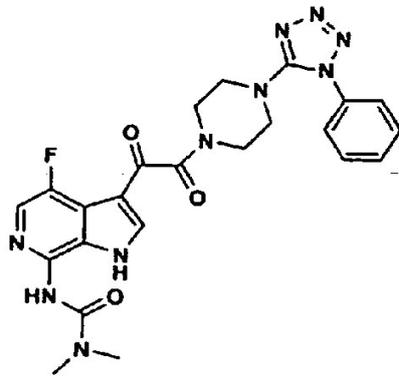
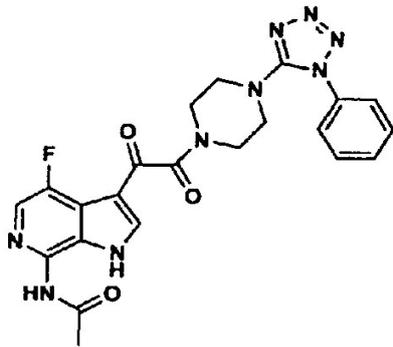
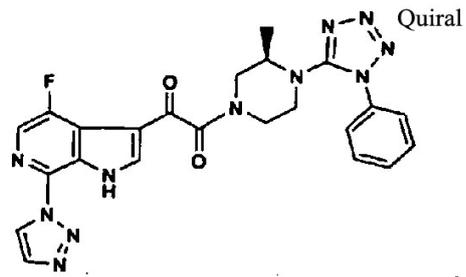


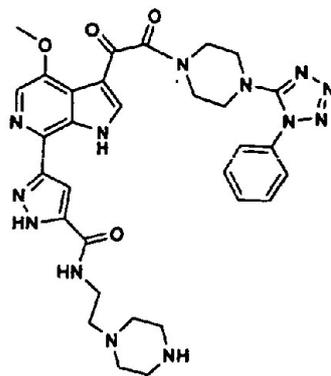
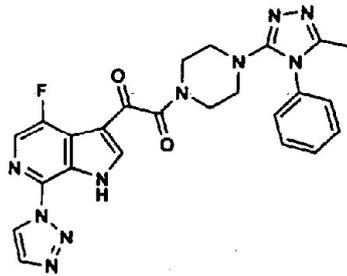
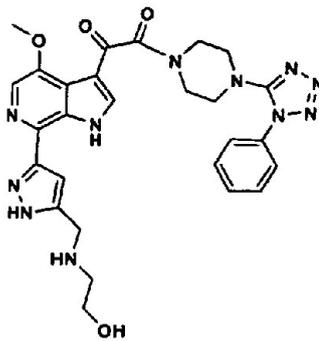
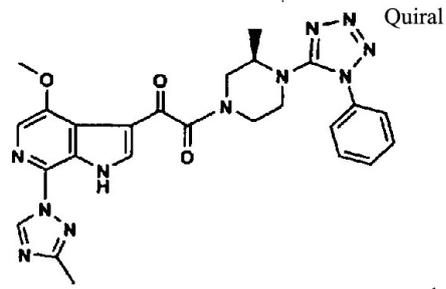


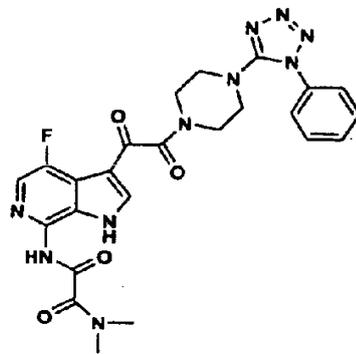
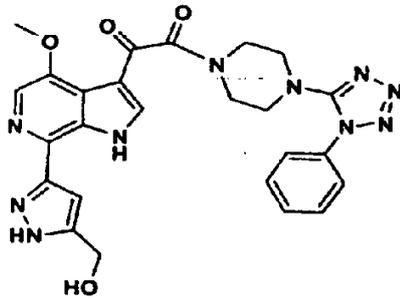
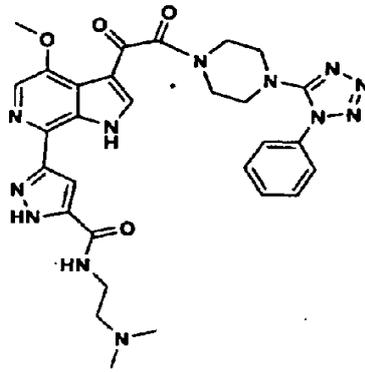
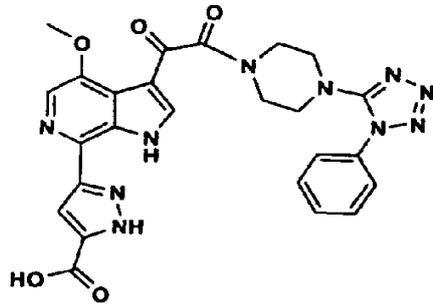


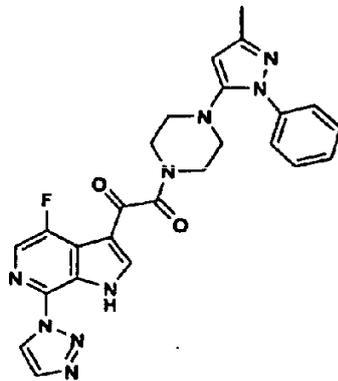
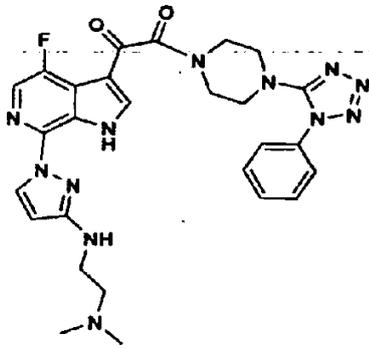
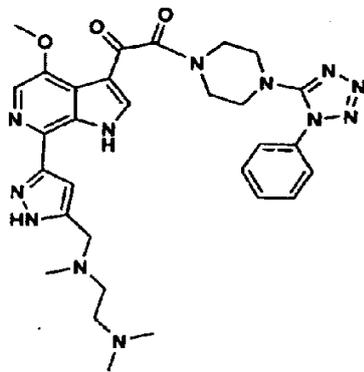
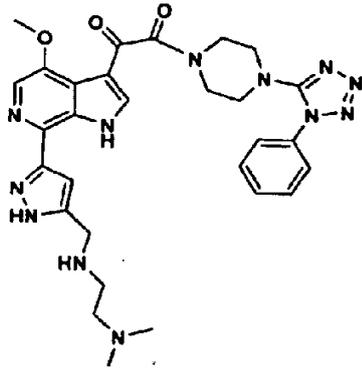


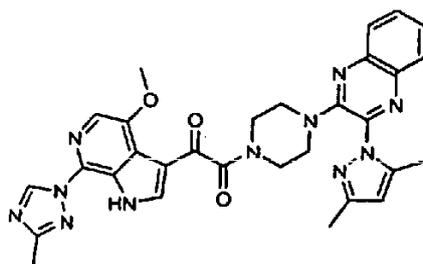
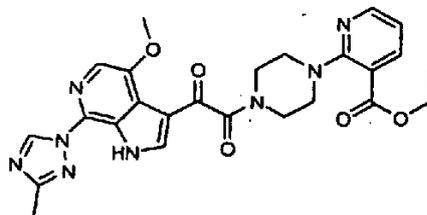
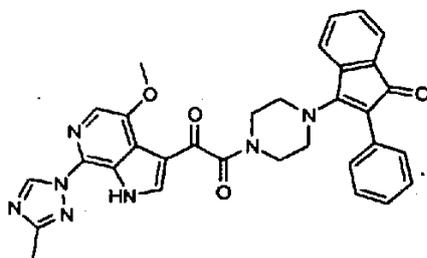
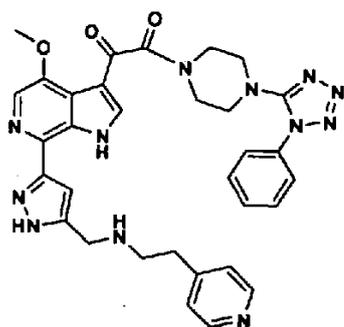
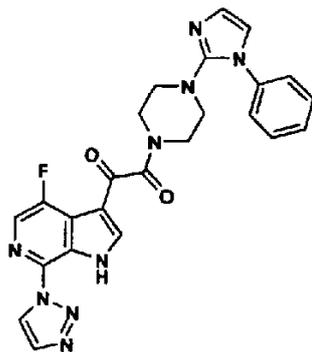


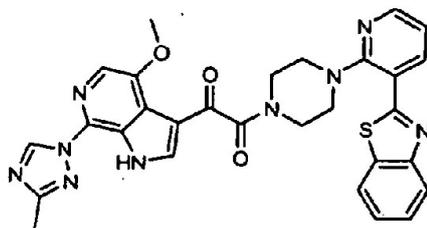
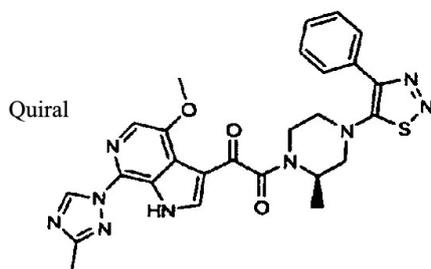
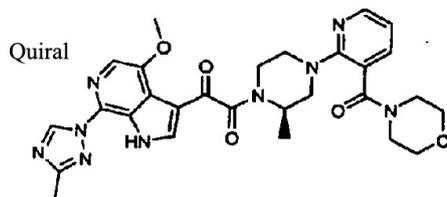
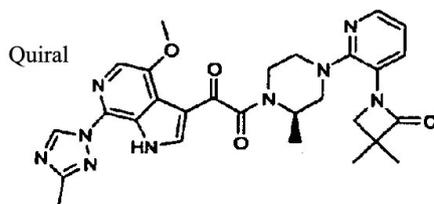
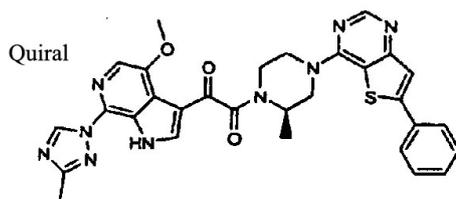
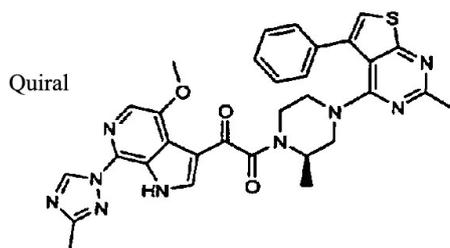


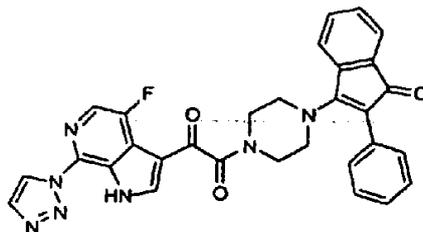
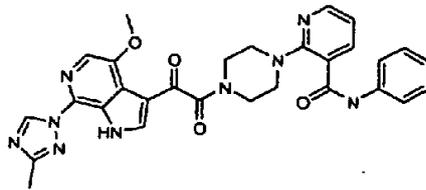
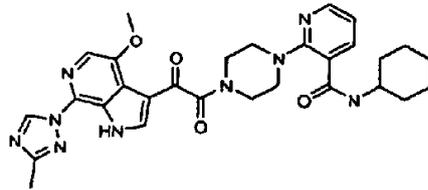
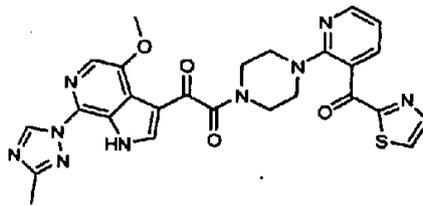
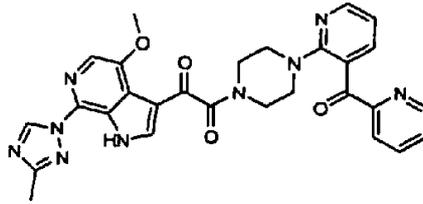
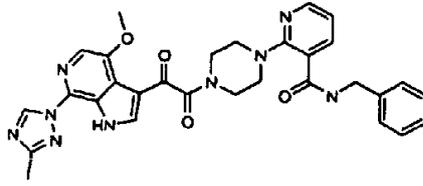


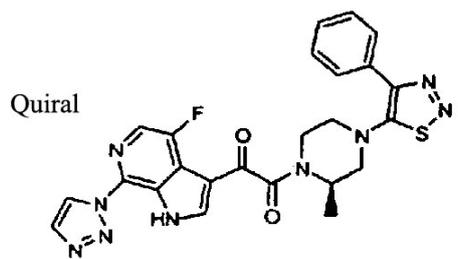
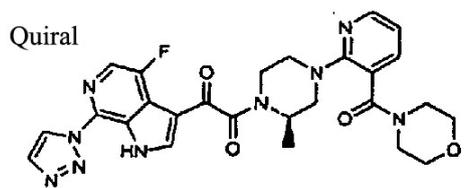
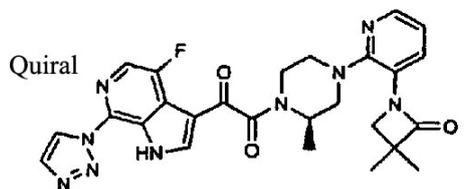
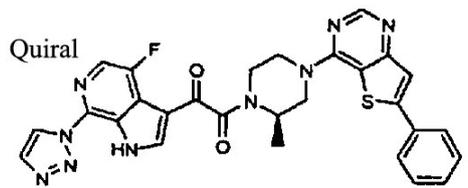
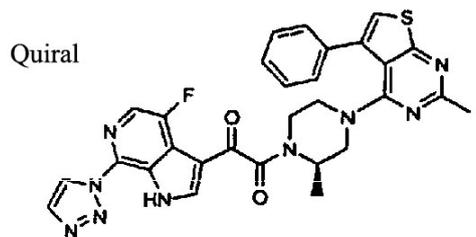
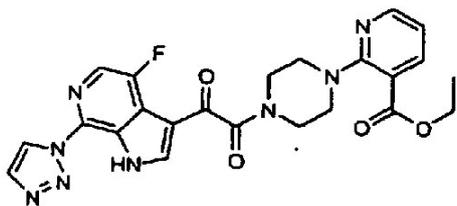


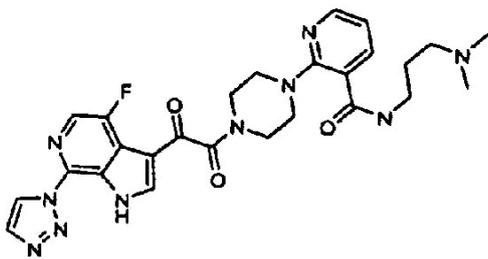
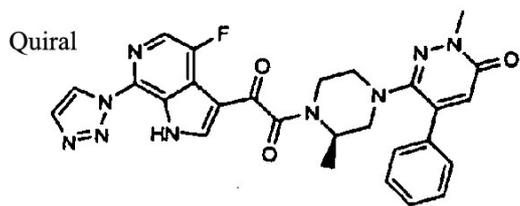
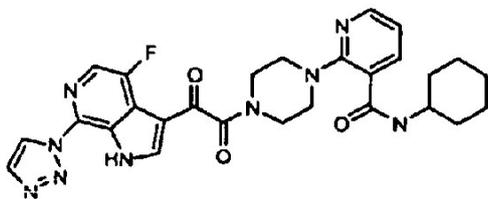
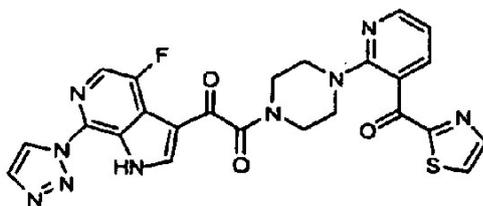
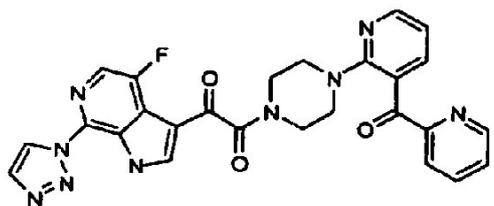
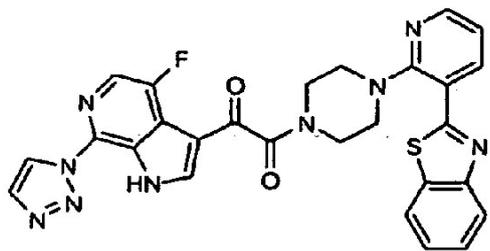


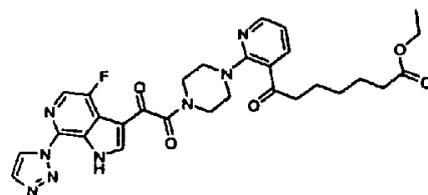
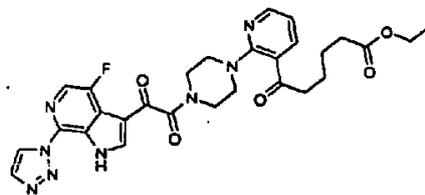
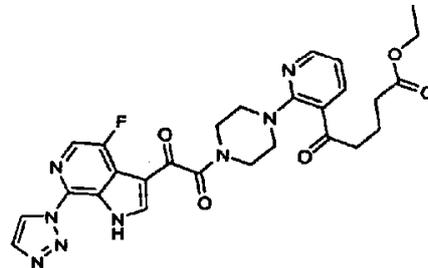
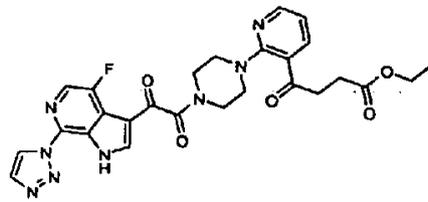
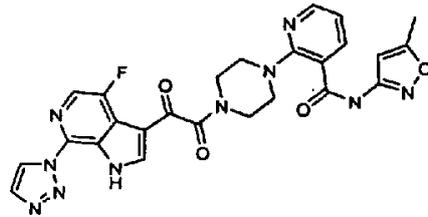
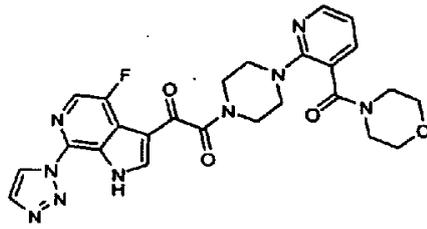


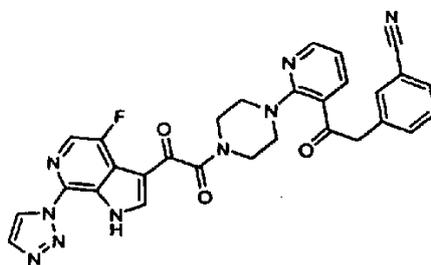
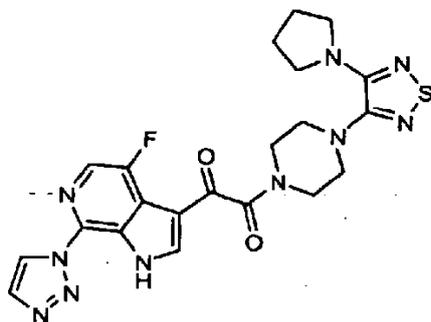
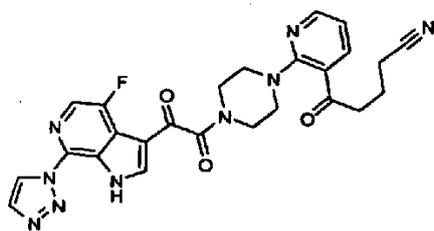
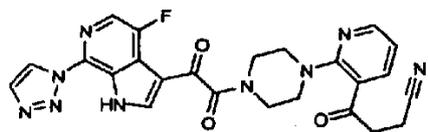
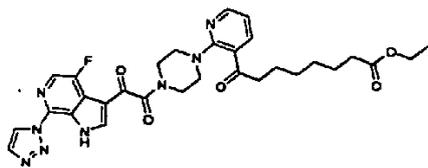


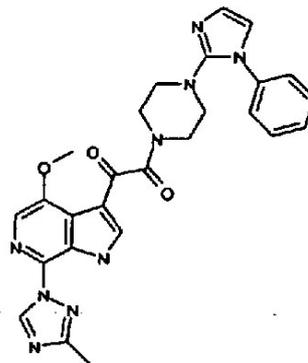
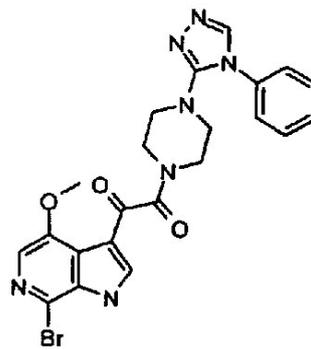
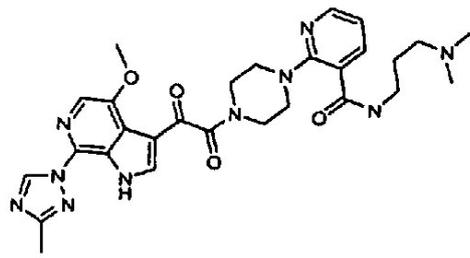
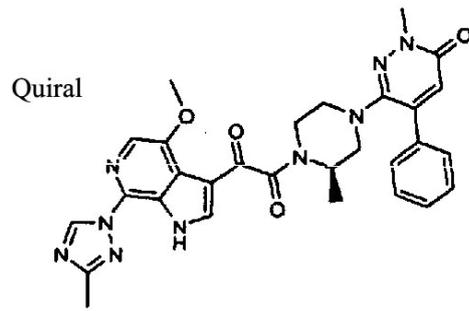


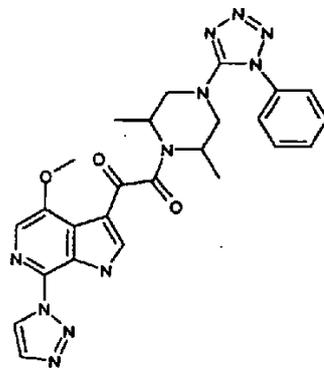
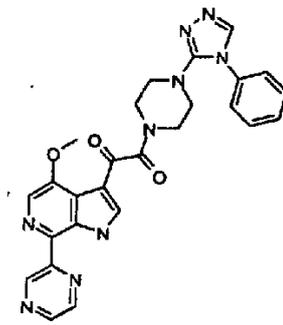
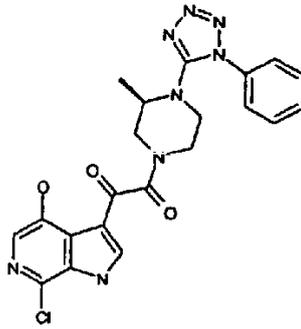
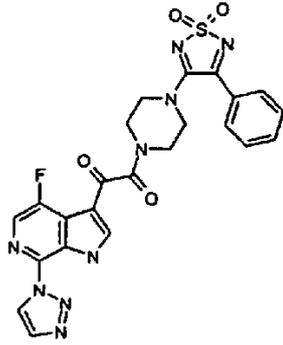


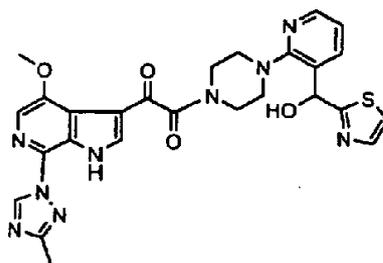
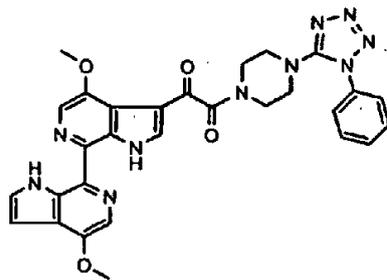
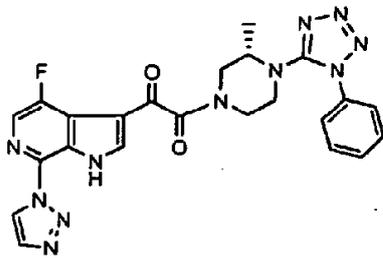
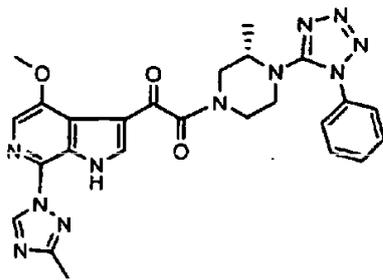
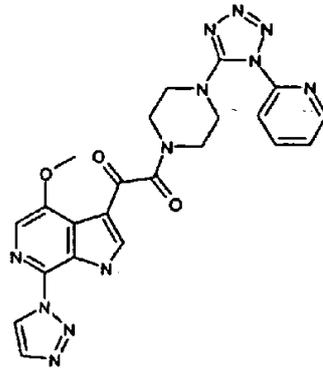


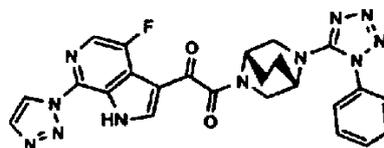
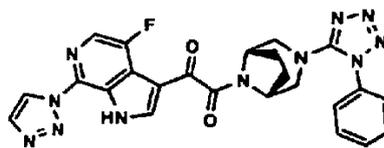
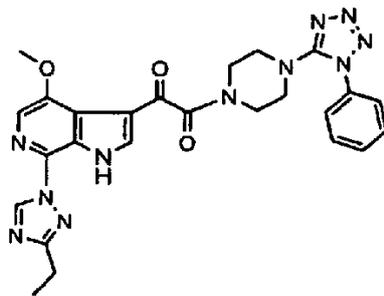
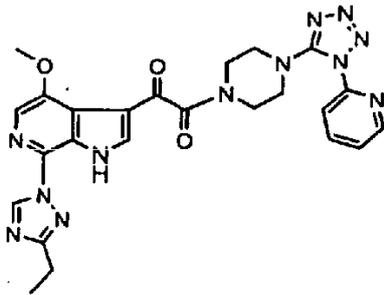
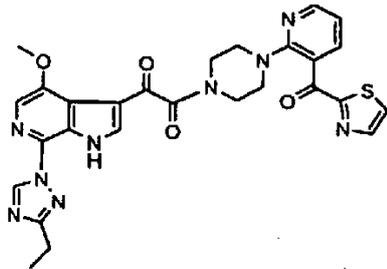
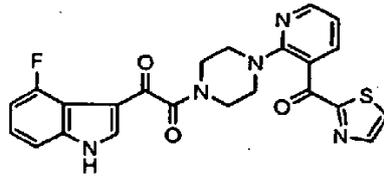


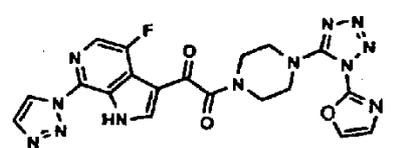
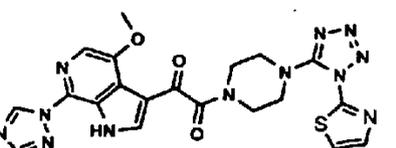
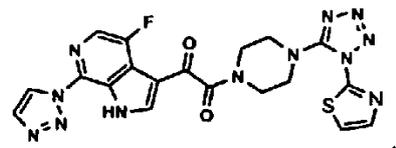
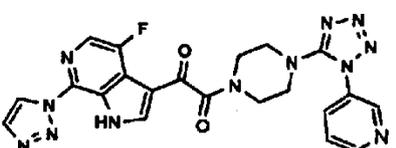
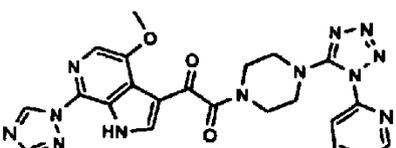
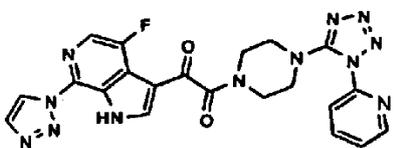
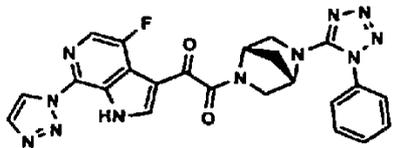
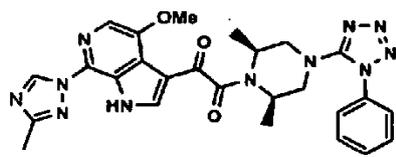


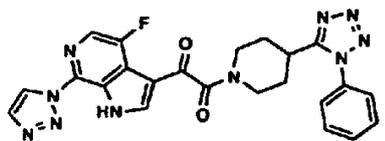
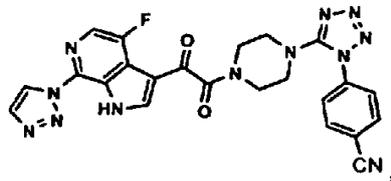
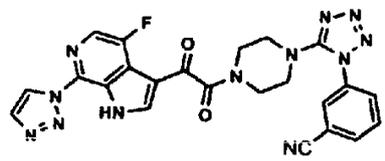
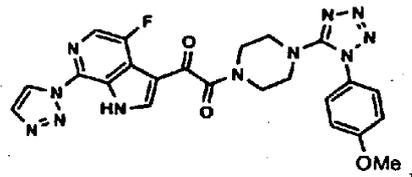
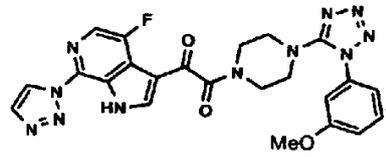
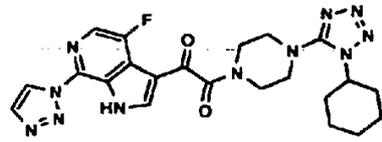
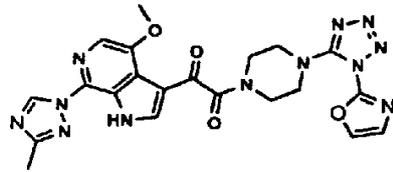


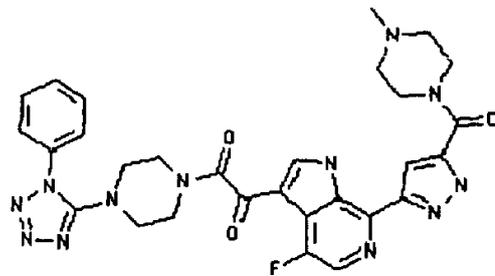
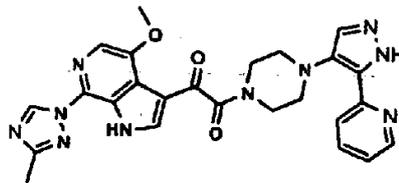
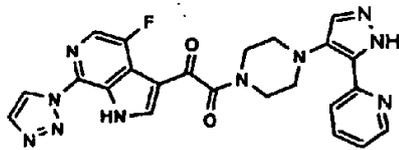
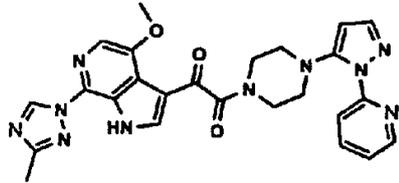
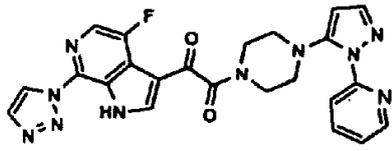


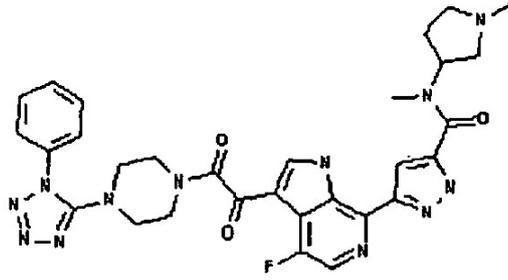




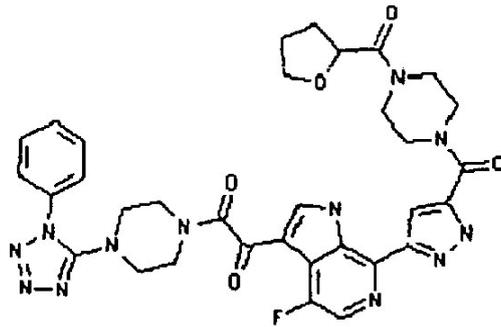
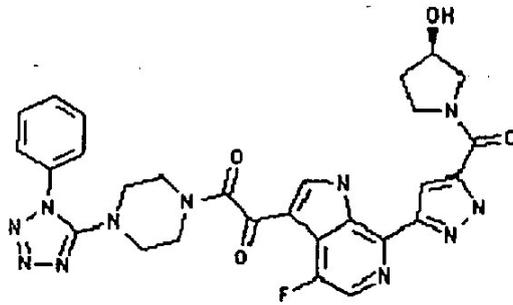


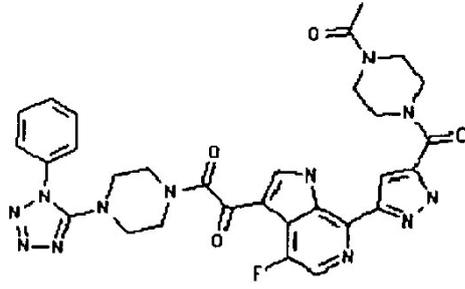




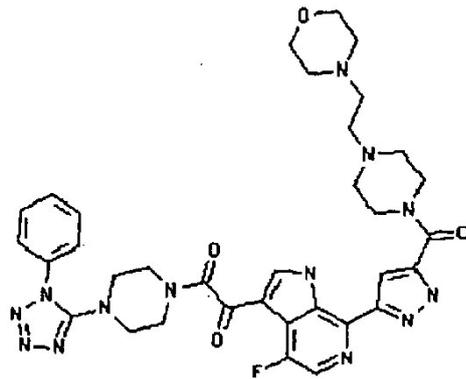
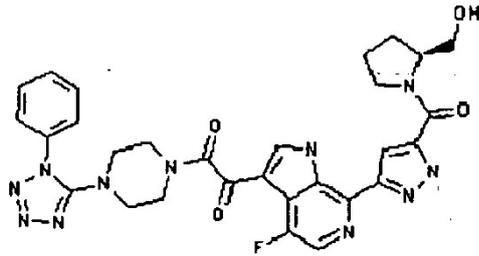


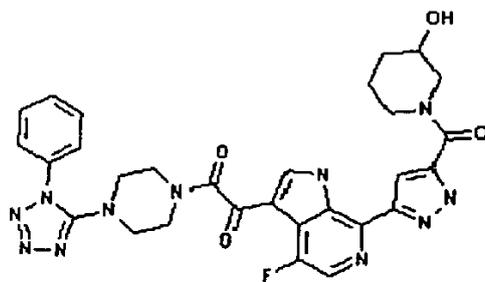
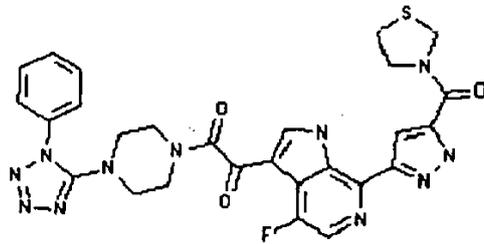
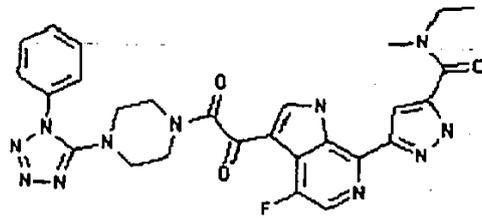
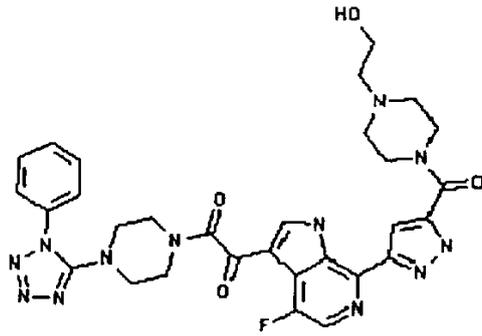
Quiral

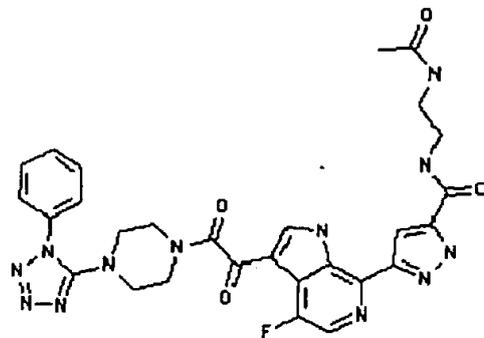
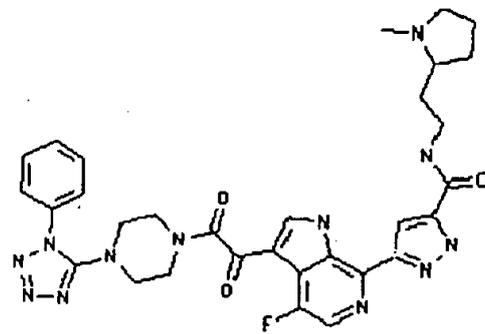
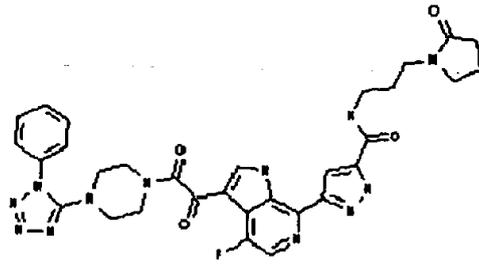


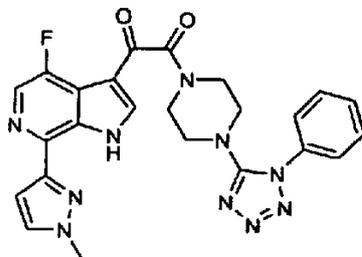
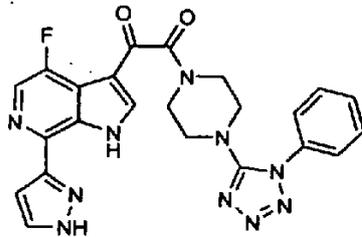
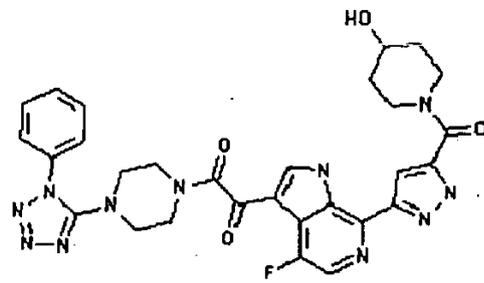
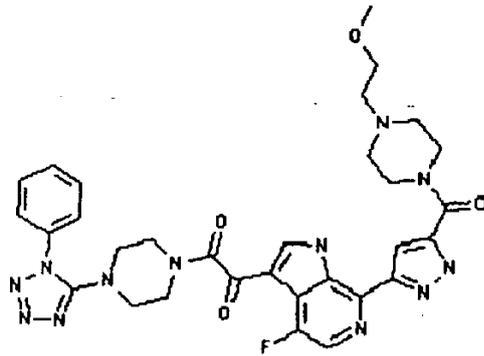


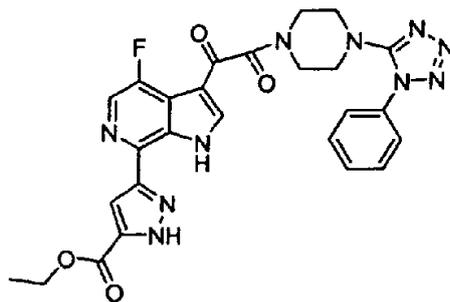
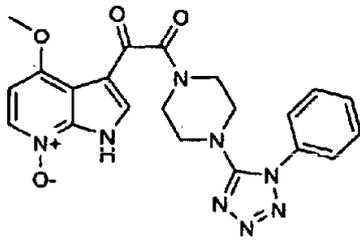
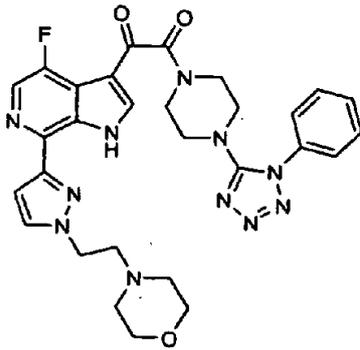
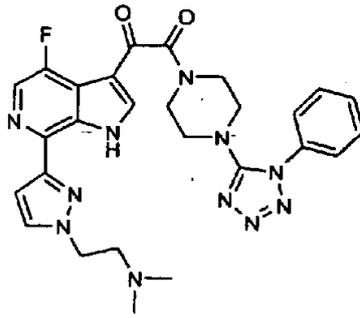
Quiral

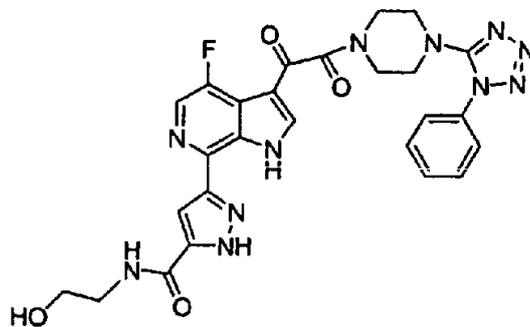
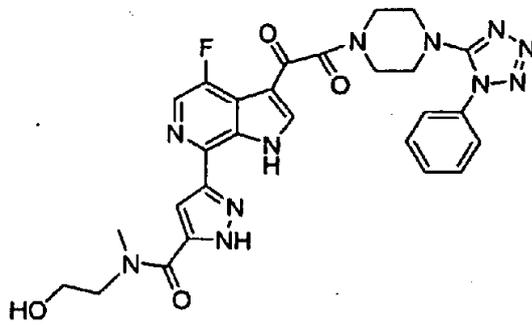
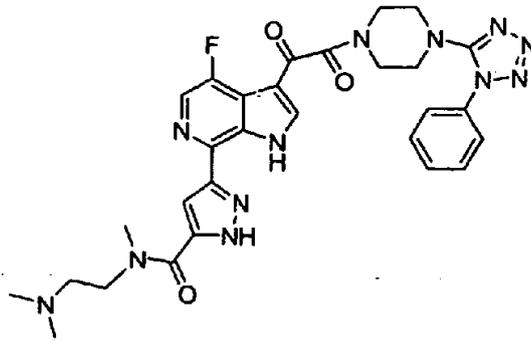
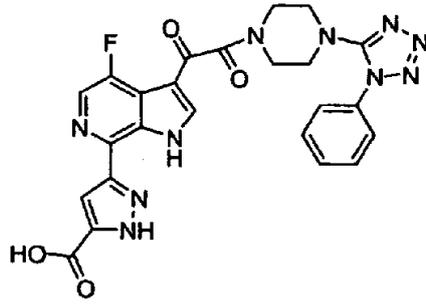


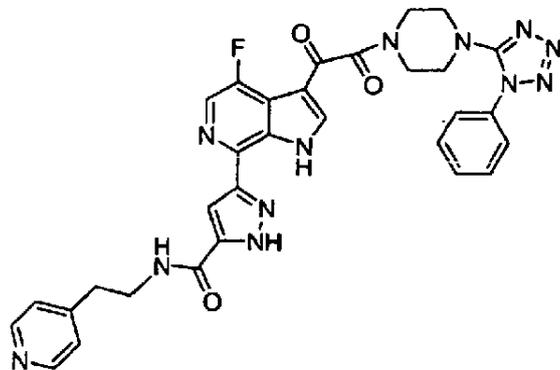
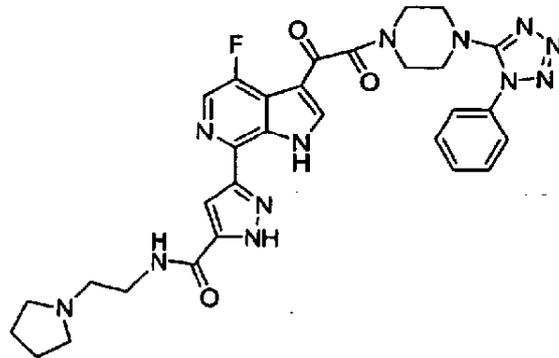
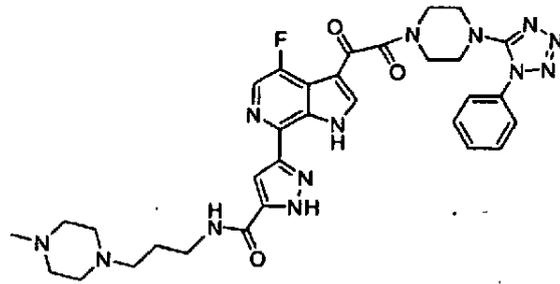
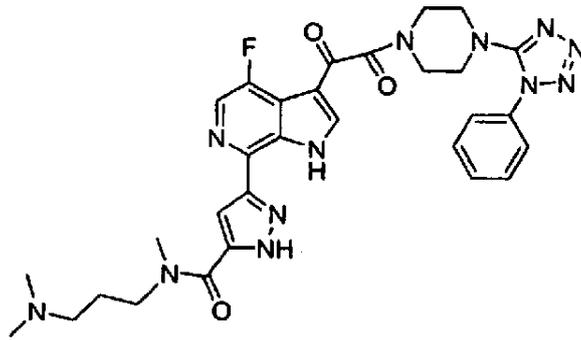


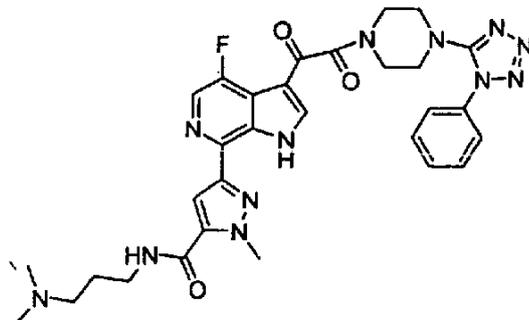
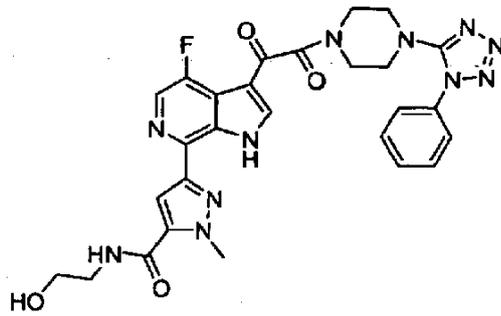
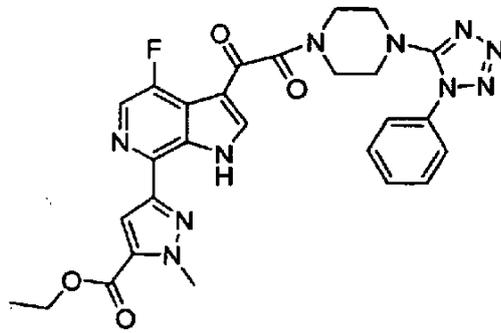
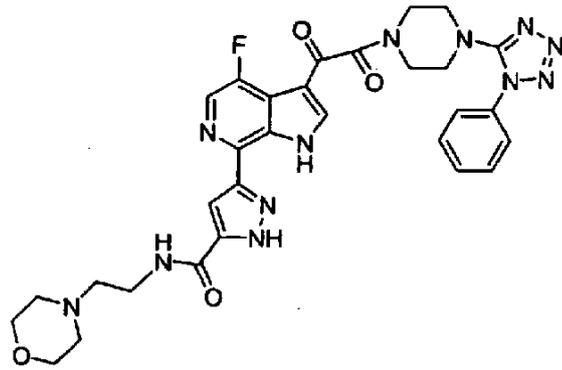


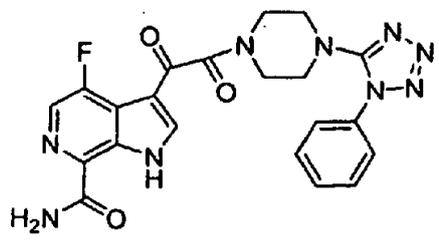
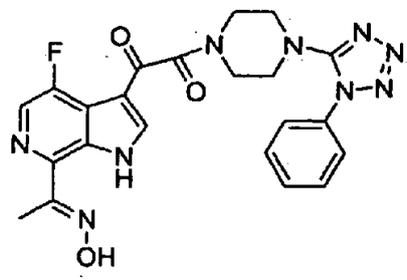
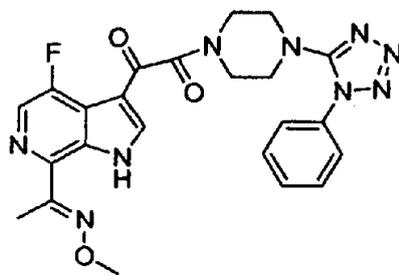
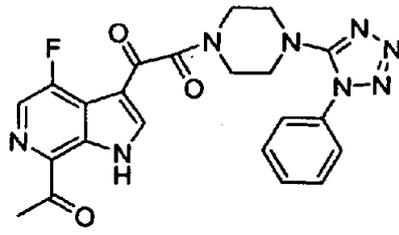
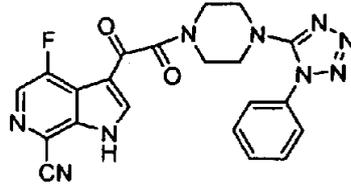


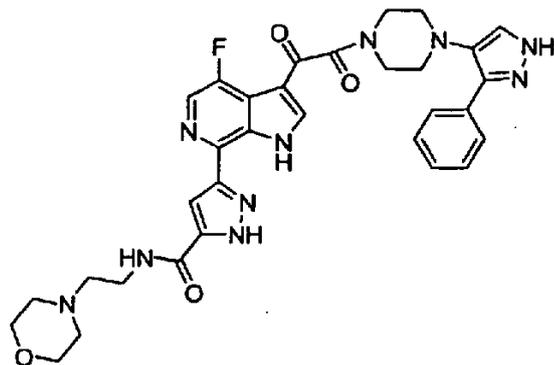
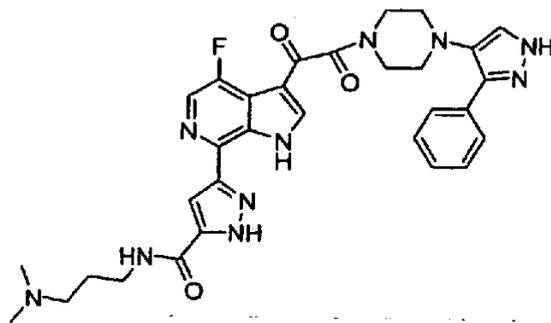
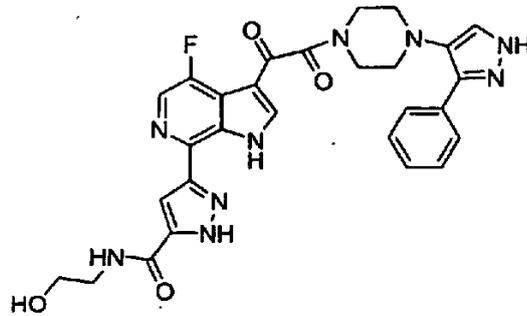
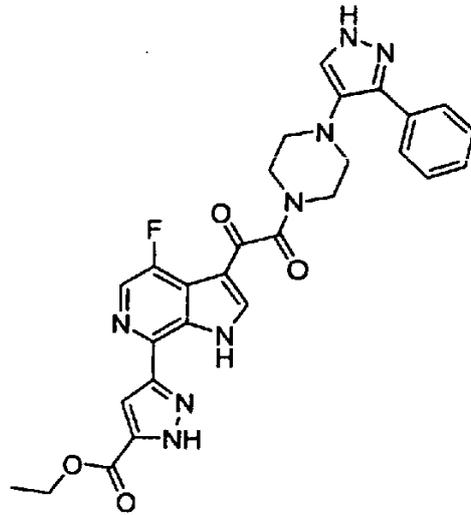


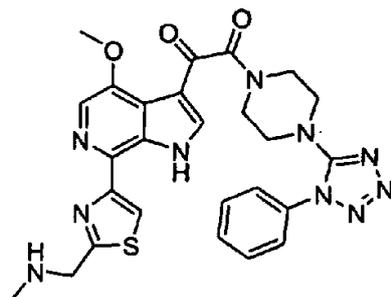
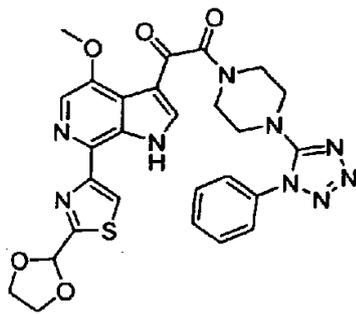
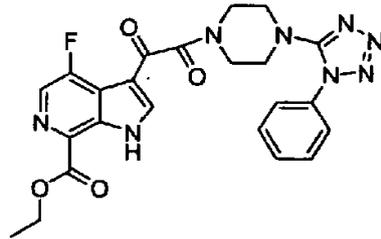
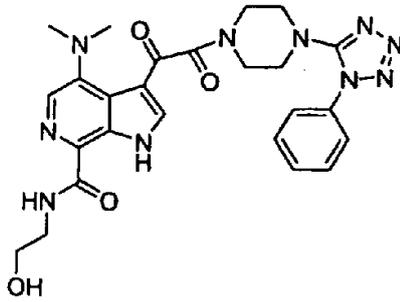
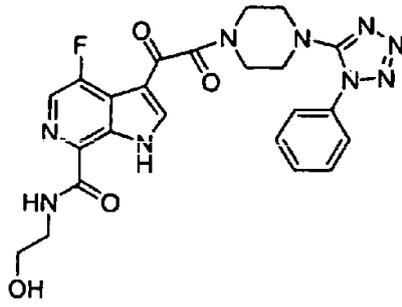


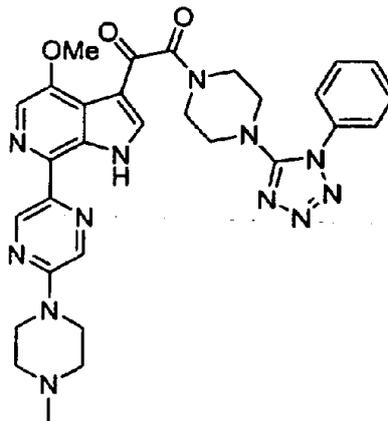
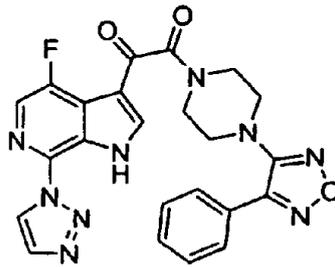
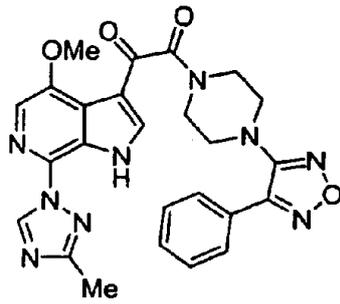
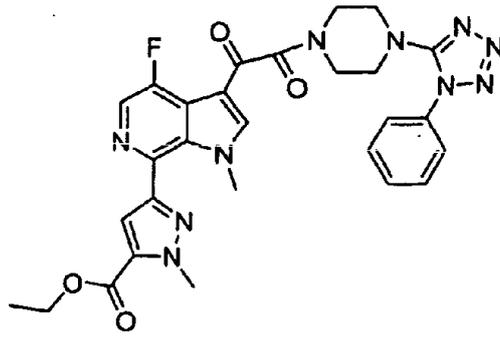


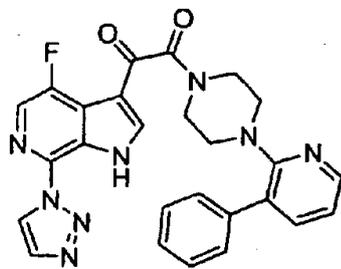
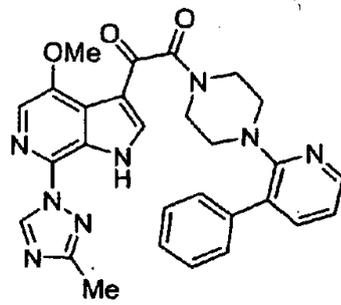
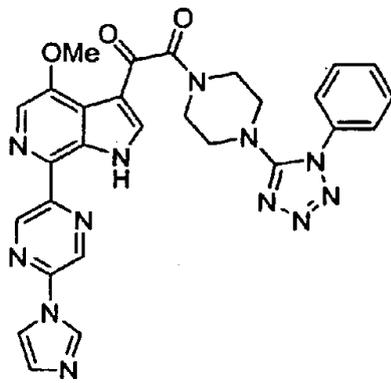
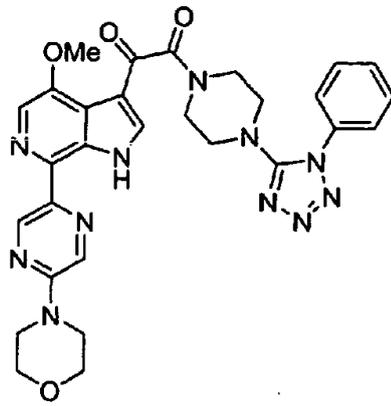


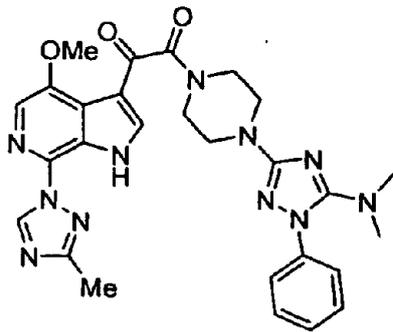
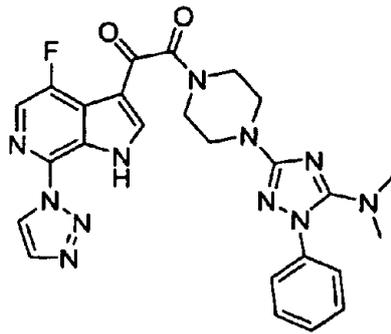
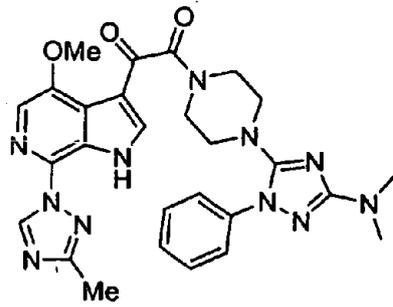
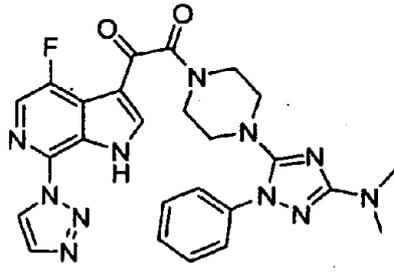


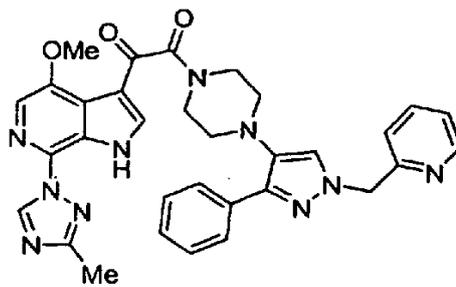
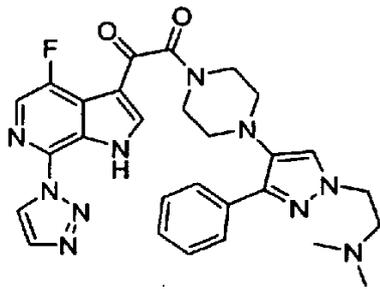
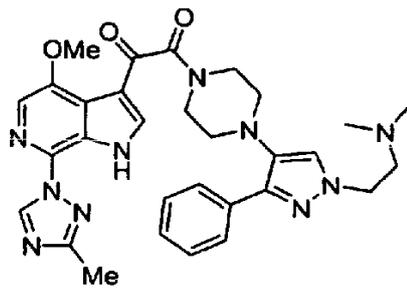
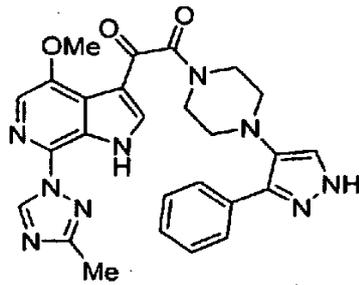
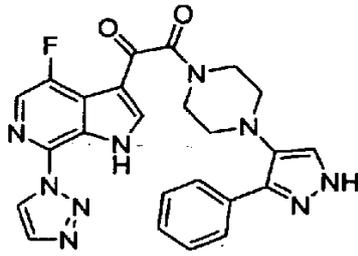


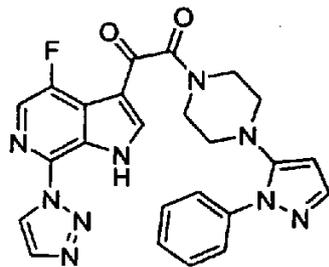
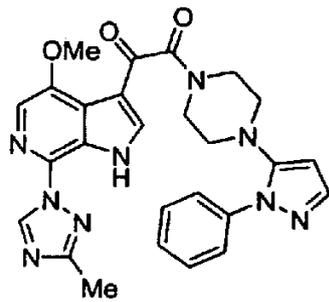
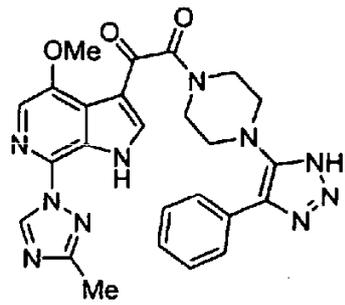
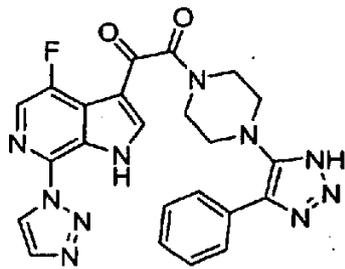
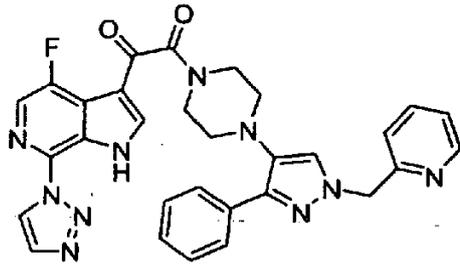


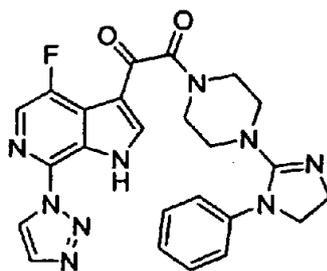
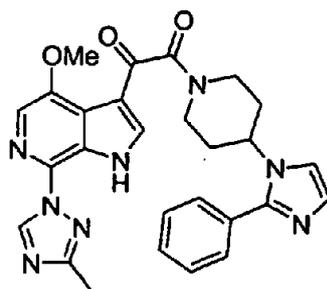
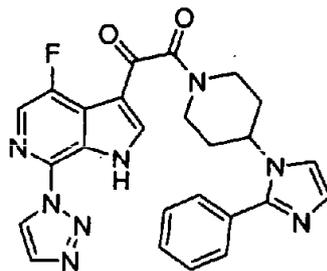
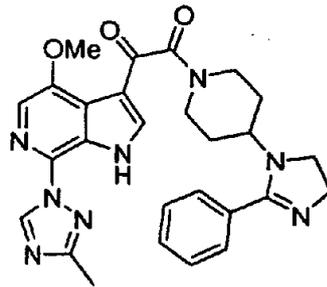
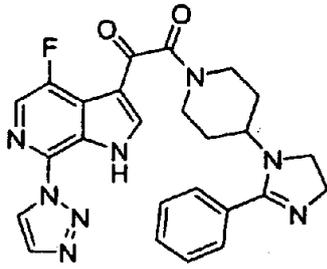


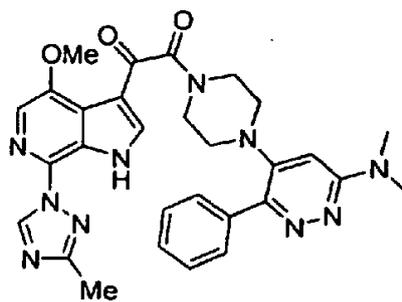
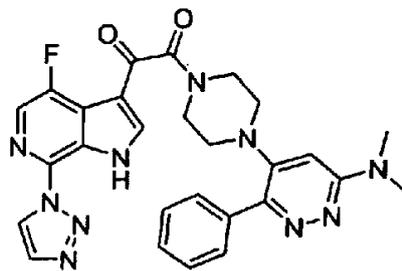
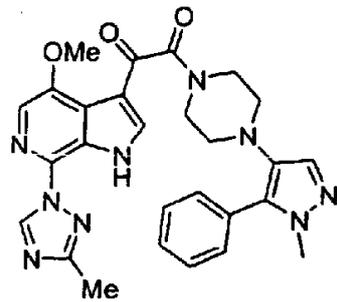
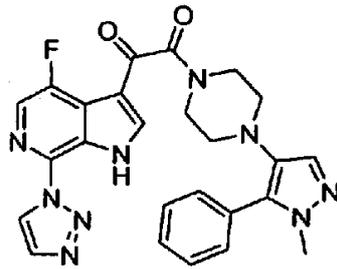
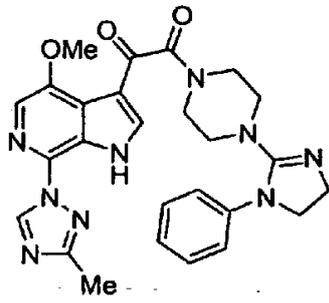


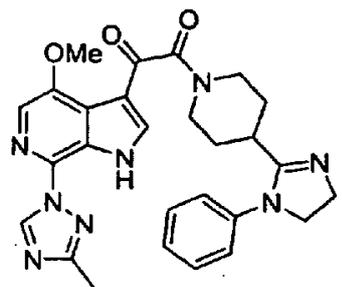
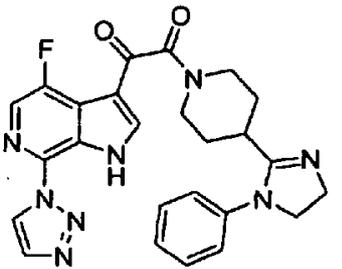
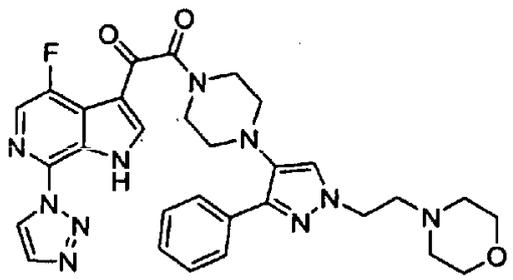
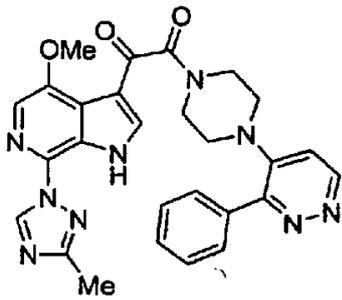
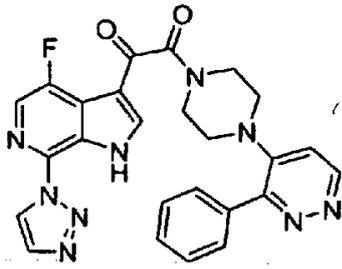


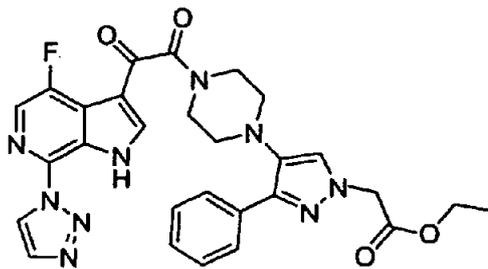
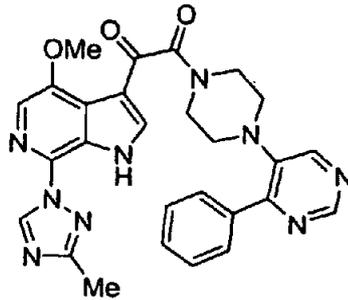
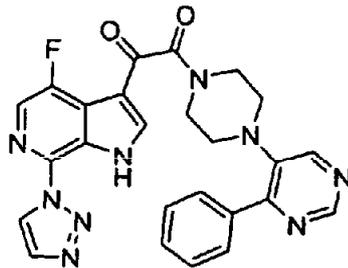
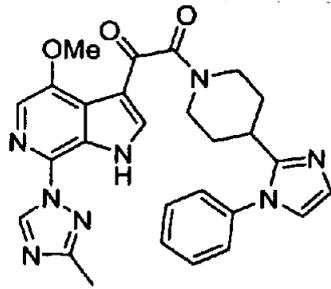
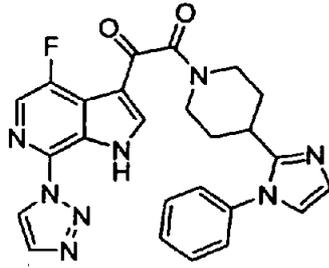


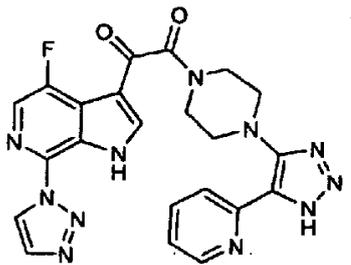
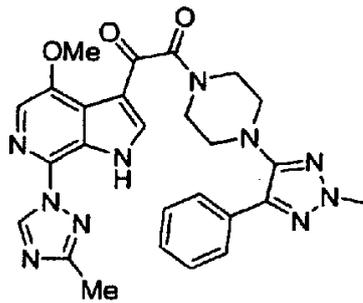
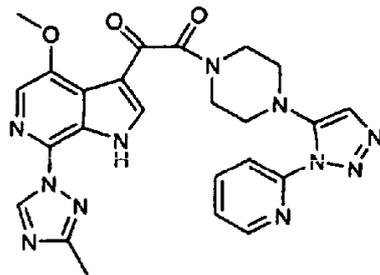
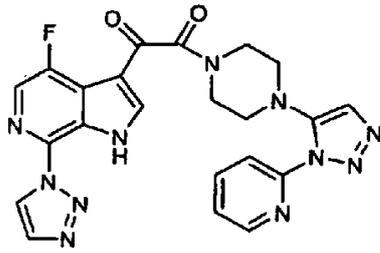
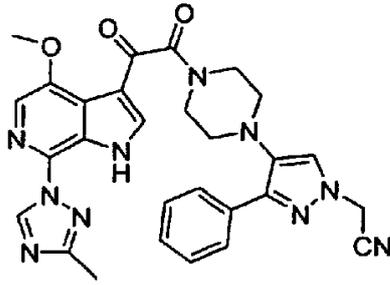


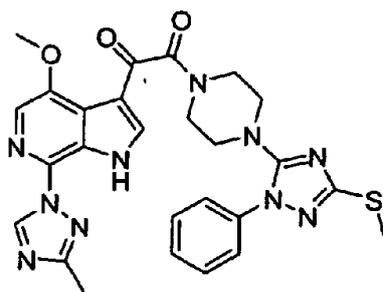
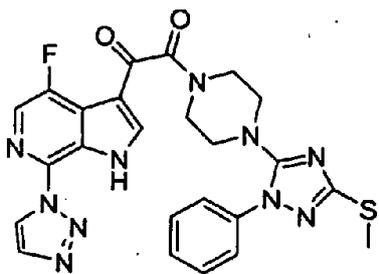
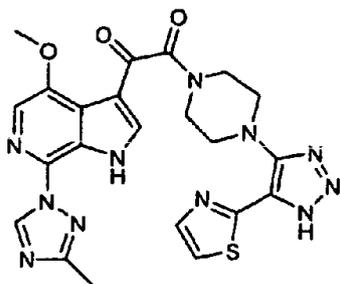
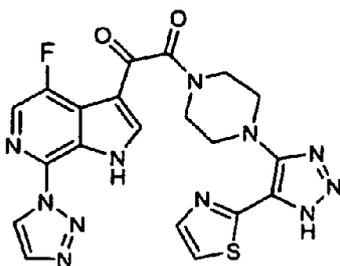
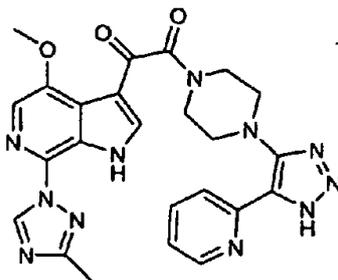


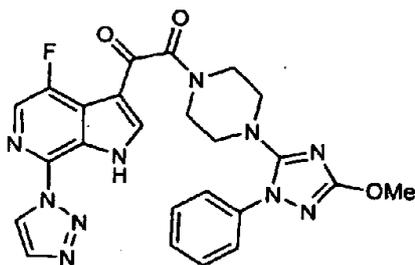
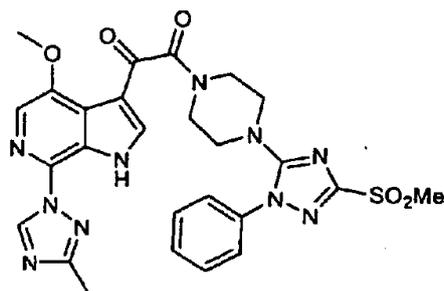
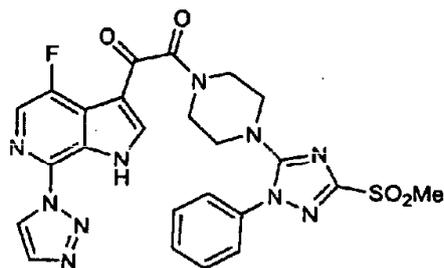
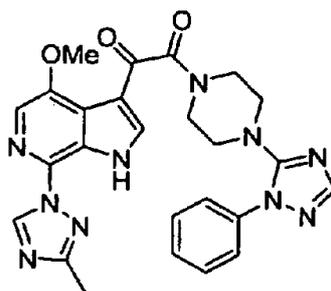
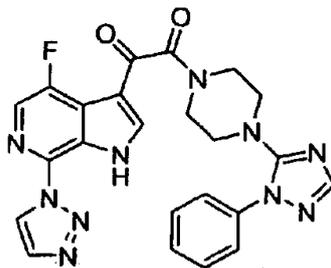


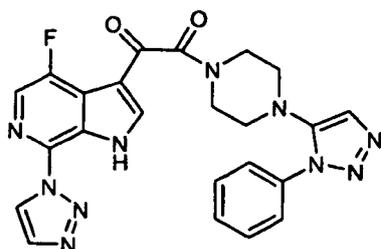
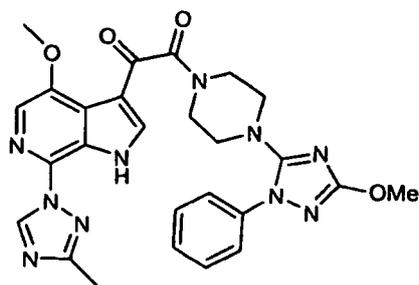




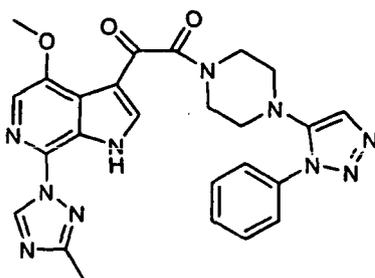








y



- 5 **10.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 11.** La composición de la reivindicación 10, que además comprende un segundo compuesto que tiene actividad anti-VIH.
- 10 **12.** La composición farmacéutica de la reivindicación 10, útil para tratar una infección por VIH, que adicionalmente comprende una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico contra el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador y (d) inhibidores de la entrada del VIH.
- 13.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.
- 14.** Un compuesto según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con un virus.
- 15 **15.** El compuesto de la reivindicación 14, en el que el compuesto de Fórmula I es administrado en combinación con una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antivírico contra el SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador y un inhibidor de la entrada del VIH.
- 16.** El compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho virus es el VIH.