(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 994 013**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2018 PCT/US2018/043917**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2019 WO19023468**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2018 E 18837151 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3658557**

(54) Título: **Inhibidores de TYK2 y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

28.07.2017 US 201762538536 P
19.09.2017 US 201762560615 P
27.04.2018 US 201862664048 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2025

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.00%)
1-1, Doshomachi 4-chomeChuo-ku
Osaka 540-8645, JP

(72) Inventor/es:

MASSE, CRAIG E.;
GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
MONDAL, SAYAN;
COWEN, SCOTT D. y
MCLEAN, THOMAS H.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de TYK2 y usos de los mismos

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles para inhibir tirosina-proteína quinasa 2 no receptor ("TYK2"), también denominada Tirosina quinasa 2. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para usar en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la familia de la proteína quinasa.

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similares. Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (p. ej., proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).

En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una vía de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. En última caso, estos eventos de fosforilación se desencadenan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros. Los ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (p. ej., choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas, y H_2O_2), citoquinas (p. ej., interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8), y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α)), y factores de crecimiento (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción de músculos, metabolismo de glucosa, control de síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por la quinasa. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de encontrar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos.

La publicación internacional WO 2011/006074 se refiere a compuestos que se dice que son inhibidores de quinasas Trk y son útiles en el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con un inhibidor de la quinasa Trk, tales como dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

La publicación internacional WO 2017/087590 se refiere a compuestos que se dice que son útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFNα, al actuar sobre Tyk-2 para producir la inhibición de la transducción de señales.

El documento US 2005/187224 se refiere a pirazolopirimidinas, a un procedimiento para preparar estos compuestos y a su uso para controlar microorganismos no deseados.

La publicación internacional WO 2004/076458 se refiere a derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina y sus sales farmacéuticamente aceptables que se dice que presentan actividad inhibidora de quinasa.

La publicación internacional WO 2010/051549 se refiere a compuestos que se dice que son inhibidores de la quinasa JAK y a métodos para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de una actividad de la quinasa JAK en un paciente.

La publicación internacional WO 2006/087120 se refiere a pirazolopirimidinas y métodos para producir dichas sustancias y a su uso para controlar microorganismos no deseables.

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de la quinasa TYK2.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con la regulación de vías de señalización que implican las quinasas TYK2. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las enzimas TYK2 en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que ocurren en los tejidos corporales; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de TYK2 u otros reguladores de quinasas, vías de señalización, y niveles de citoquinas *in vitro* o *in vivo*.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción general de ciertas realizaciones de la invención:

Los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, son útiles como inhibidores de la proteína quinasa TYK2.

El bolsillo de unión a pseudoquinasa de TYK2 contiene una pluralidad de sitios de hidratación, cada uno de los cuales está ocupado por una sola molécula de agua. Cada una de estas moléculas de agua tiene una calificación de estabilidad asociada con este. Como se usa en el presente documento, la expresión "calificación de estabilidad" se refiere a un cálculo numérico que incorpora la entalpía, entropía y valores de energía libre asociados con cada molécula de agua. Esta calificación de estabilidad permite una determinación medible de la estabilidad relativa de las moléculas de agua que ocupan los sitios de hidratación en el bolsillo de unión de TYK2.

Las moléculas de agua que ocupan los sitios de hidratación en el bolsillo de unión de TYK2 que tiene una calificación de estabilidad de >2,5 kcal/mol se denominan "aguas inestables."

Sin querer estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el desplazamiento o perturbación de una molécula de agua inestable (es decir, una molécula de agua que tiene una calificación de estabilidad de >2,5 kcal/mol), o la sustitución de un agua estable (es decir, una molécula de agua que tiene una calificación de estabilidad de <1 kcal/mol), por un inhibidor da como resultado la unión más estrecha de ese inhibidor. Por consiguiente, los inhibidores diseñados para desplazar una o más moléculas de agua inestables (es decir, aquellas moléculas de agua inestables no desplazadas por ningún inhibidor conocido) serán un ligante más fuerte y, por lo tanto, un inhibidor más potente en comparación con un inhibidor que no desplaza moléculas de agua inestables.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos proporcionados desplazan o perturban una o más moléculas de agua inestables. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado desplaza o perturba al menos dos moléculas de agua inestables.

La presente invención proporciona N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

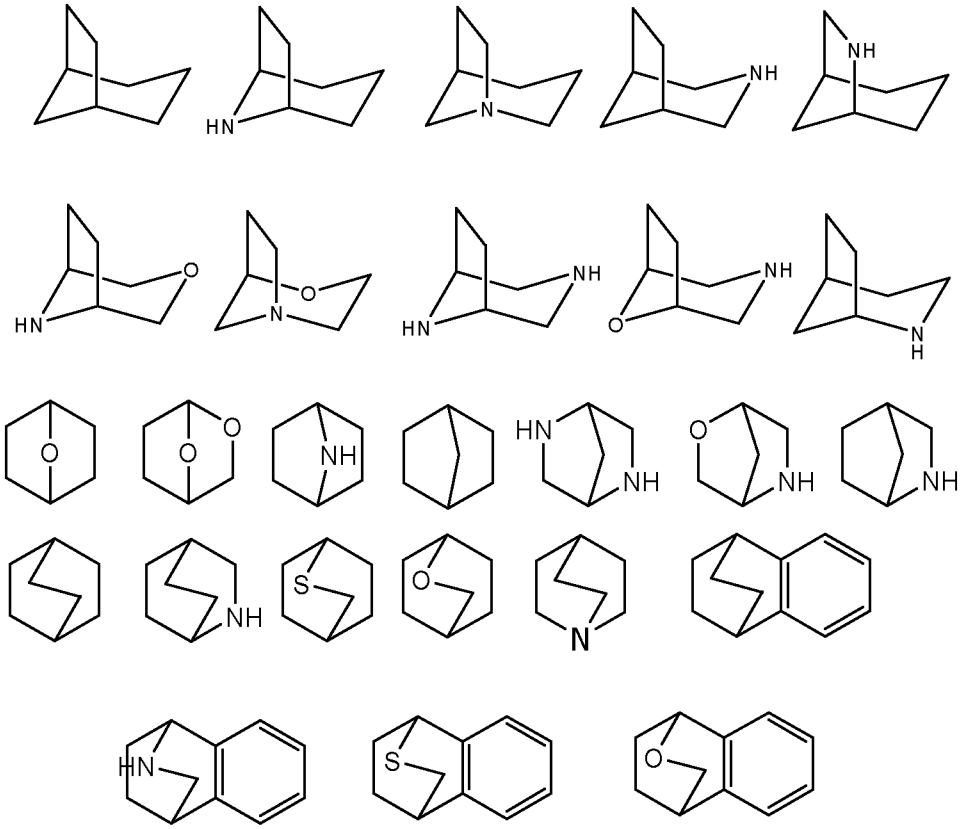
La presente invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno, o afección mediado por TYK2 que comprende administrar a un paciente que lo necesite, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la invención.

2. Compuestos y Definiciones:

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", “cicloalifático” o “cicloalquilo”), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_6 que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “bicíclico con puente” se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. De acuerdo con lo definido por la IUPAC, un “puente” es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una “cabeza de puente” es cualquier átomo del esqueleto del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos del esqueleto (excepto hidrógeno). En algunas realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Tales grupos bicíclicos con puente son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos grupos expuestos a continuación, donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique lo contrario, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se expone para grupos alifáticos. Adicional o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Los bicíclicos con puente de ejemplo incluyen:



La expresión “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los grupos alquilo inferior de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

La expresión “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está sustituido con

uno o más átomos de halógeno.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-8} (o C_{1-6}) saturada o insaturada, lineal o ramificada”, se refiere a cadenas bivalentes de alquileno, alquenileno, y alquinileno que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquileno” es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término “halógeno” significa F, Cl, Br, o I.

El término “arilo” utilizado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término “arilo” puede utilizarse de forma intercambiable con la expresión “anillo de arilo”. En ciertas realizaciones, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término “arilo”, como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tal como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, utilizados solo o como parte de un resto mayor, p. ej., “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen de 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usa en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde a menos que se especifique lo contrario, el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en uno de los anillos a los que el anillo heteroaromático está condensado. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, y tetrahidroisoquinolinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término “heteroarilo” puede utilizarse de manera intercambiable con las expresiones “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están independientemente opcionalmente sustituidas.

Como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico”, y “anillo heterocíclico” se utilizan indistintamente y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ^+NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está condensado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tal como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, los compuestos pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituido con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos no son sustancialmente alterados cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R°$; $-(CH_2)_{0-4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR°$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R°; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo que puede estar sustituido con R-NO_2; -CN; -N_3; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; $N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $-N(R°)C(NR°)N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; $-C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR°$; $-SC(S)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$; $-C(S)NR°_2$; $-C(S)SR°$; $-SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $-C(O)C(O)R°$; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0-4}SSR°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$; $-S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $-N(R°)S(O)_2R°$; $-N(OR°)R°$; $-C(NH)NR°_2$; $-P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $-OP(O)(OR°)_2$; $-SiR°_3$; -(alquilen C_{1-4} lineal o ramificado)$ON(R°)_2$; o -(alquilen C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)O-N(R°)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, consideradas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados de R° (o el anillo formado considerando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^*$, -(haloR*), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$; -O(haloR*), -CN, -N_3, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$, $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$, -NO_2, -SiR^*_3, -$OSiR^*_3$, $-C(O)SR^*$, -(alquilen C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)OR^*$, o $-SSR^*$ en donde cada R^* no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de grupo alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen = O y = S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo no sustituido de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^* no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente grupo alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, grupo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, -OPh sustituido, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, consideradas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo no sustituido de 3-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente grupo alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquil inferior)sulfonato y arilsulfonato.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E de doble enlace, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como

las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe TYK2 con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión menor que aproximadamente 50 μM, menor que aproximadamente 1 μM, menor que aproximadamente 500 nM, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 10 nM, o menor que aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de la presente invención se puede ligar a un resto detectable. Se apreciará que tales compuestos son útiles como agentes de formación de imágenes. El experto en la técnica reconocerá que un resto detectable puede estar unido a un compuesto proporcionado a través de un sustituyente adecuado. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustituyente adecuado" se refiere a un resto que es capaz de unión covalente a un resto detectable. Dichos restos son bien conocidos para un experto en la técnica e incluyen grupos que contienen, p. ej., un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol o un resto hidroxilo, por nombrar sólo algunos. Se apreciará que tales restos se pueden unir directamente a un compuesto proporcionado o a través de un grupo de unión, tal como una cadena de hidrocarburo bivalente saturada o insaturada. En algunas realizaciones, tales restos se pueden unir por medio de la química clic. En algunas realizaciones, tales restos se pueden unir por medio de una 1,3-cicloadición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de química clic se conocen en la técnica e incluyen los descritos por Rostovtsev et al., *Angew. Chem. Int.* Ed. 2002, 41, 2596-99 y Sun et al., *Bioconjugate Chem*., 2006, 17, 52-57.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto detectable" se utiliza indistintamente con el término "marcador" y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, p. ej., marcadores principales y marcadores secundarios. Los marcadores principales, tal como los radioisótopos (p. ej., tritio, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S o ^{14}C), marcadores de masa y marcadores fluorescentes son grupos indicadores de generación de señales que se pueden detectar sin más modificaciones. Los restos detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

La expresión "marcador secundario" como se usa en el presente documento se refiere a restos tales como antígenos de biotina y diversas proteínas que requieren la presencia de un segundo intermediario para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el intermediario secundario puede incluir conjugados de estreptavidina-enzima. Para marcadores de antígeno, los intermediarios secundarios pueden incluir conjugados de anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios, ya que transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía de resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

Las expresiones "marcador fluorescente", "colorante fluorescente" y "fluoróforo" como se usan en el presente documento, se refieren a restos que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcadores fluorescentes incluyen, pero no se limitan a: colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Cumarina 343, colorantes de Cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansilo, Dapoxil, Dialquilaminocumarina, 4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamine rhodamine B, Marina Blue, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, Pyrene, rodamina B, rodamina 6G, rodamina Green, rodamina Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

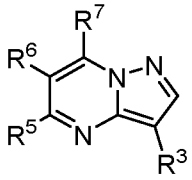
La expresión "marcador de masa" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier resto que puede ser detectado únicamente en virtud de su masa utilizando técnicas de detección de espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de marcadores de masa incluyen marcadores de liberación de electróforo tales como el ácido N-[3-[4'-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecótico, 4'-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil-acetofenona, y sus derivados. La síntesis y la utilidad de estas marcadores de masa se describen en las Patentes de los Estados Unidos 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191,

5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, y 5,650,270. Otros ejemplos de marcadores de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud y composición de bases variables, oligopéptidos, oligosacáridos, y otros polímeros sintéticos de longitud y composición de monómeros variables. Una gran variedad de moléculas orgánicas, neutras y cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa adecuado (100-2000 Daltons) también puede utilizarse como marcadores de masa.

Las expresiones “afinidad medible” e “inhibir de manera medible”, como se usa en el presente documento, significan un cambio medible en una actividad de proteína quinasa TYK2 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y una proteína quinasa TYK2, y una muestra equivalente que comprende una proteína quinasa TYK2, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de realizaciones de ejemplo:

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 es $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHR^{3A}$; $-C(O)N(R^{3A})_2$; o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B};

R^5 es hidrógeno o $-L^1-R^{5A}$;

R^6 es hidrógeno, R^A o R^B;

o R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C;

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{7A}$ o $-NHC(O)R^{7A}$;

o R^6 y R^7 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con p casos de R^C;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están sustituidas opcional e independientemente por $-C(R^{5B})_2-$, $-CH(R^{5B})-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

R^{3A} y R^{7A} son cada uno independientemente R^B, y están sustituidos cada uno con q casos de R^C;

R^{5A} y cada caso de R^{5B} son cada uno independientemente R^A o R^B, y están sustituidos cada uno con r casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente grupo alifático C_{1-6}; fenilo; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente

insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

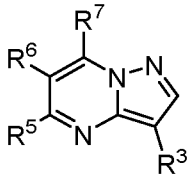
cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, o -$N(R)S(O)_2R$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde cada hidrógeno unido a carbono puede estar sustituido opcional e independientemente por deuterio; y

cada caso de m, n, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^3 es -$C(O)NH_2$; -$C(O)NHR^{3A}$; -$C(O)N(R^{3A})_2$; -C(O)OR; -C(O)NOR; o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B};

R^5 es hidrógeno, o -L^1-R^{5A};

R^6 es hidrógeno, R^A o R^B;

o R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C;

R^7 es hidrógeno, halógeno, -NH_2, -NHR^{7A} o -$NHC(O)R^{7A}$;

o R^6 y R^7 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con p casos de R^C;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están sustituidas opcional e independientemente por -$C(R^{5B})_2$-, -$CH(R^{5B})$-, -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -$N(R)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(R)$-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-;

R^{3A} y R^{7A} son cada uno independientemente R^B, y están sustituidos cada uno con q casos de R^C;

R^{5A} y cada caso de R^{5B} son cada uno independientemente R^A o R^B, y están sustituidos cada uno con r casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente grupo alifático C_{1-6}; fenilo; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

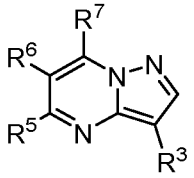
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde cada hidrógeno unido a carbono puede estar sustituido opcional e independientemente por deuterio; y

cada caso de m, n, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I'**:



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^3 es $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHR^{3A}$; $-C(O)N(R^{3A})_2$; -C(O)OR; -C(O)NHOR; o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B};

R^5 es hidrógeno, o $-L^1-R^{5A}$;

R^6 es hidrógeno, R^A o R^B;

o R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C;

R^7 es hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{7A}$ o $-NHC(O)R^{7A}$;

o R^6 y R^7 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros

parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; donde dicho anillo está sustituido con p casos de R^C;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están sustituidas opcional e independientemente por $-C(R^{5B})_2-$, $-CH(R^{5B})-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

R^{3A} y R^{7A} son cada uno independientemente R^B, y están sustituidos cada uno con q casos de R^C, en donde dos sustituyentes de R^C en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos sustituyentes R^C en carbonos adyacentes opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado condensado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^{5A} y cada caso de R^{5B} son cada uno independientemente R^A o R^B, y están sustituidos cada uno con r casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente grupo alifático C_{1-6}; fenilo; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dos sustituyentes opcionales en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos sustituyentes opcionales en carbonos adyacentes se consideran opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado condensado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en donde cada hidrógeno unido a carbono puede estar sustituido opcional e independientemente por deuterio; y

cada caso de m, n, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

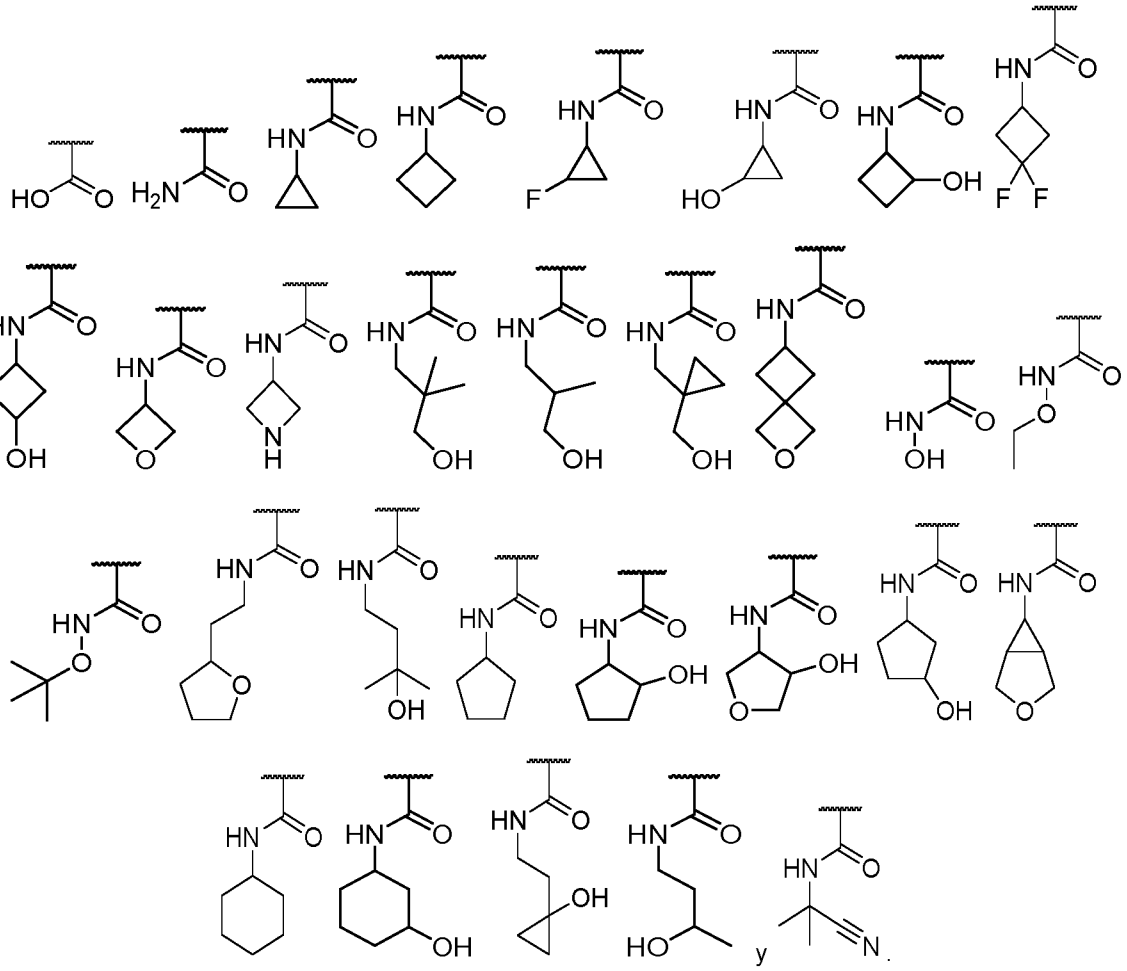
Como se define en general anteriormente, R^3 es $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHR^{3A}$; $-C(O)N(R^{3A})_2$; $-C(O)OR$; $-C(O)NOR$; $-C(O)NHOR$; o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B}. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$; $-C(O)NHR^{3A}$; $-C(O)N(R^{3A})_2$; o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de

nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B}. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$ o $-C(O)NHR^{3A}$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)NOR. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)OR.

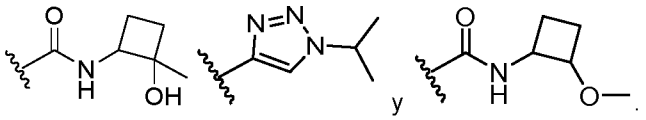
En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)N(R^{3A})_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)NHOR. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^{3B}.

En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NHR^{3A}$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)NHOR o -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{3A}$, -C(O)NHOR o -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{3A}$ o -C(O)NHOR.

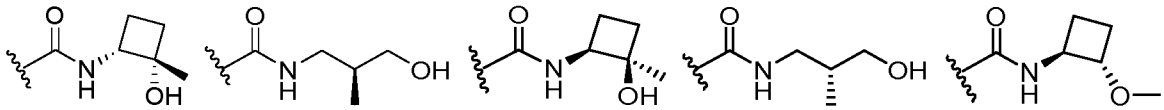
En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de los siguientes:

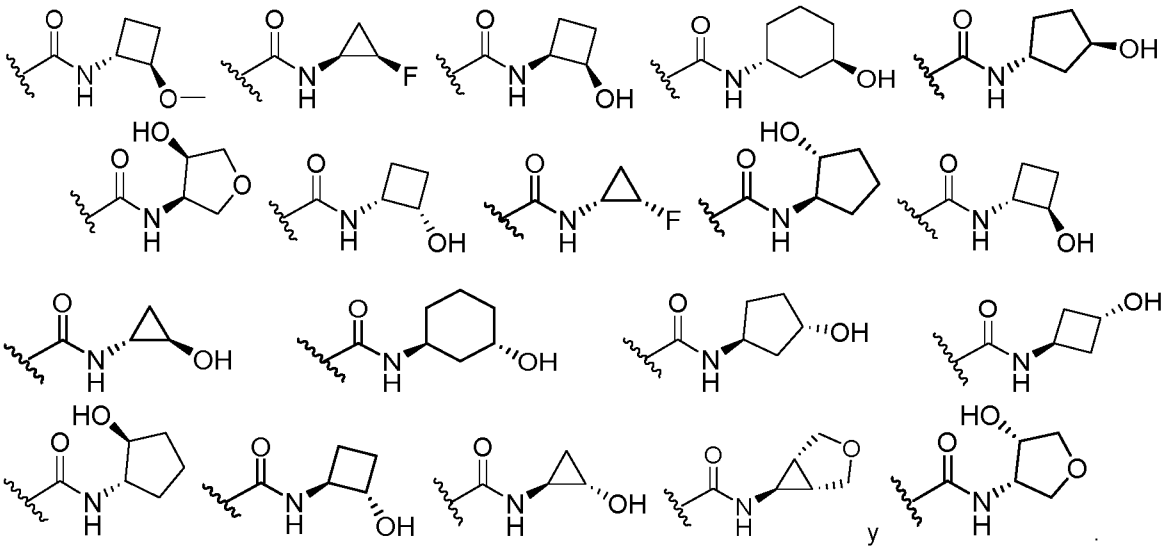


En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de los siguientes:



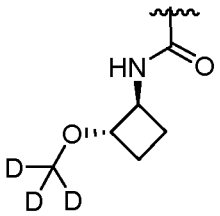
En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de los siguientes:

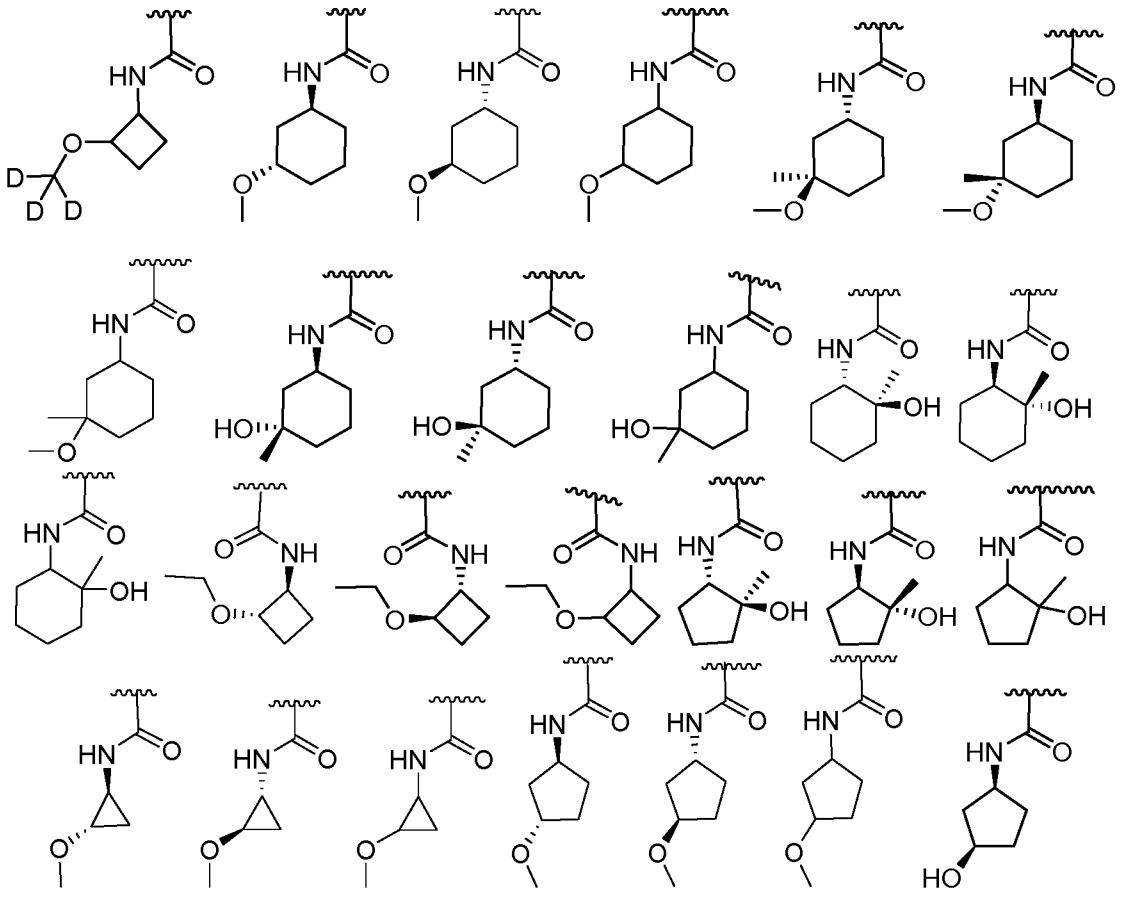


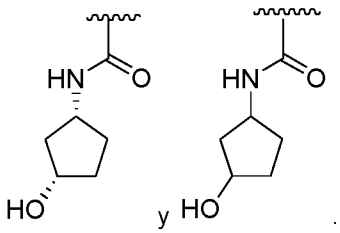


y

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de los siguientes:





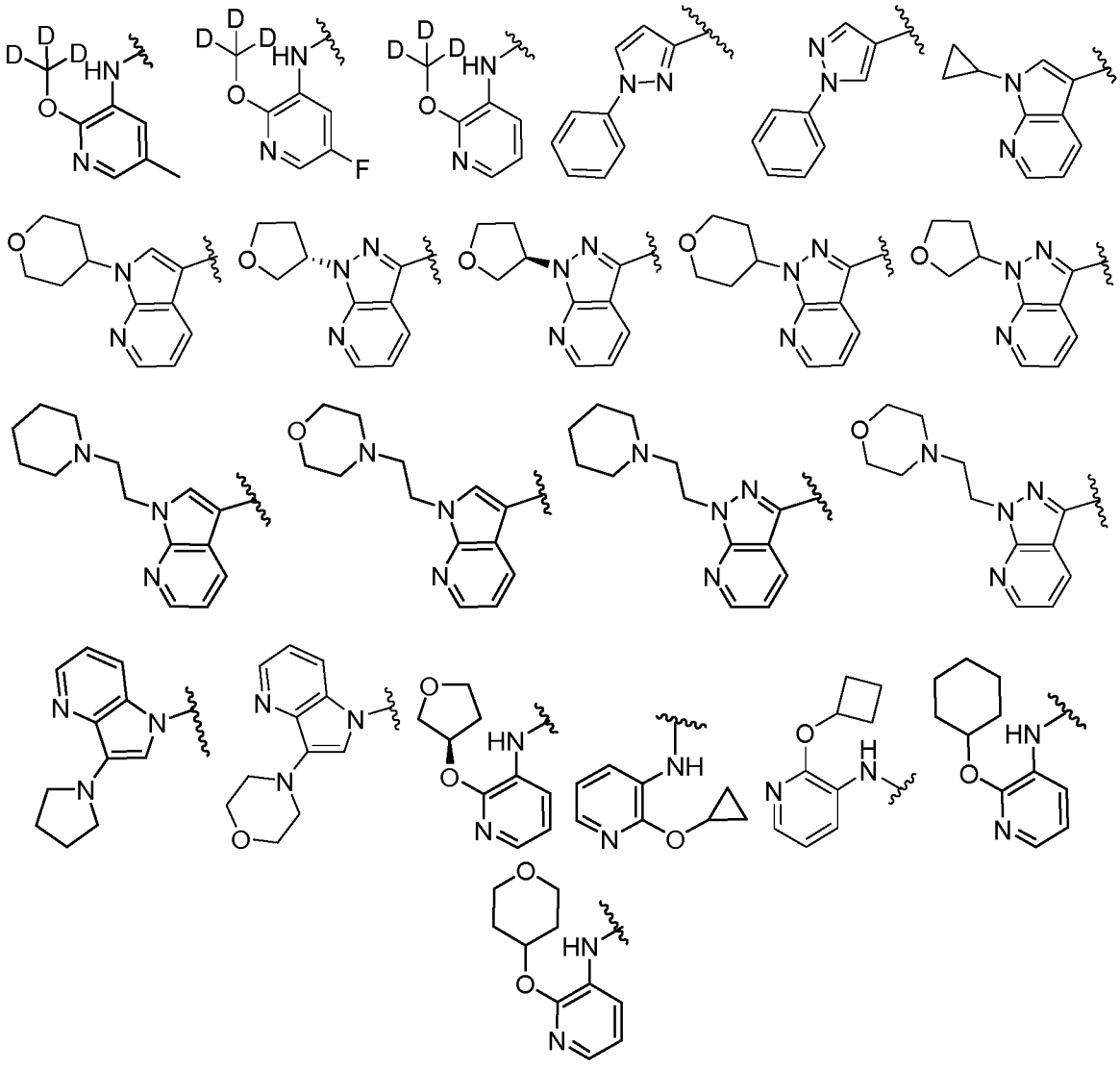


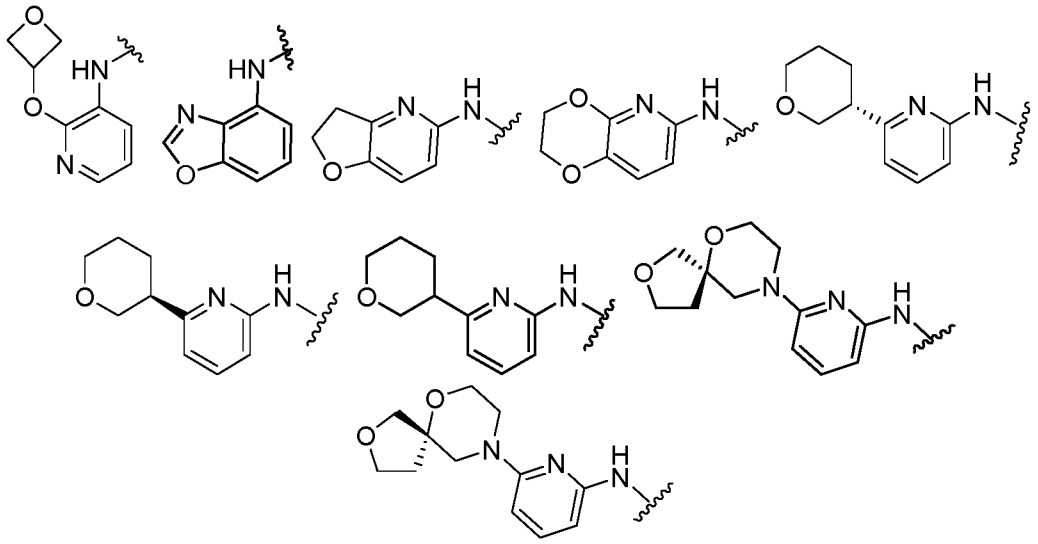
En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

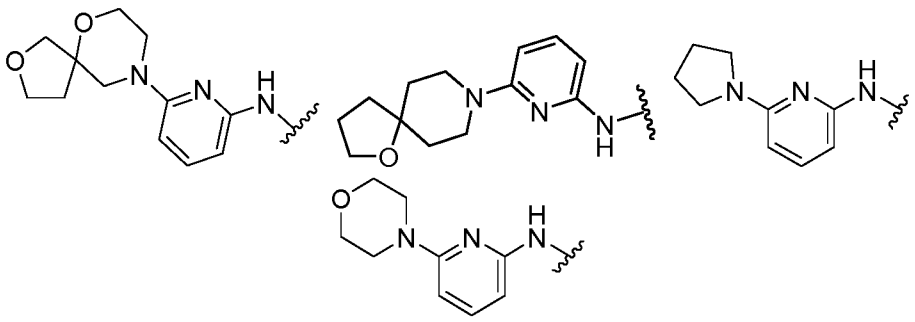
Como se define en general anteriormente, R^5 es hidrógeno, o $-L^1-R^{5A}$; o R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^5 es $-L^1-R^{5A}$.

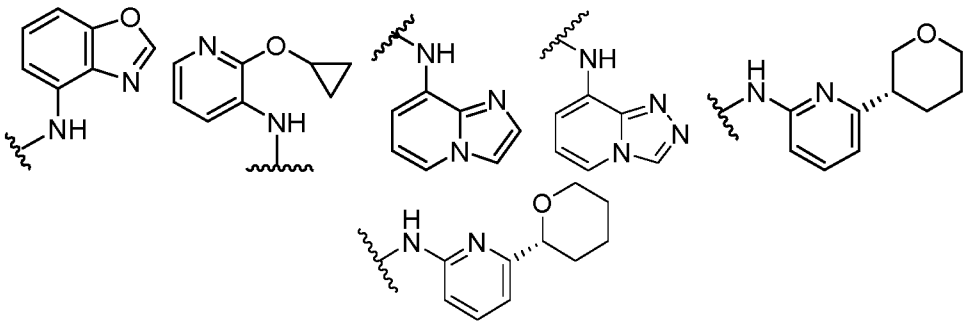
En algunas realizaciones, R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o $-L^1-R^{5A}$.

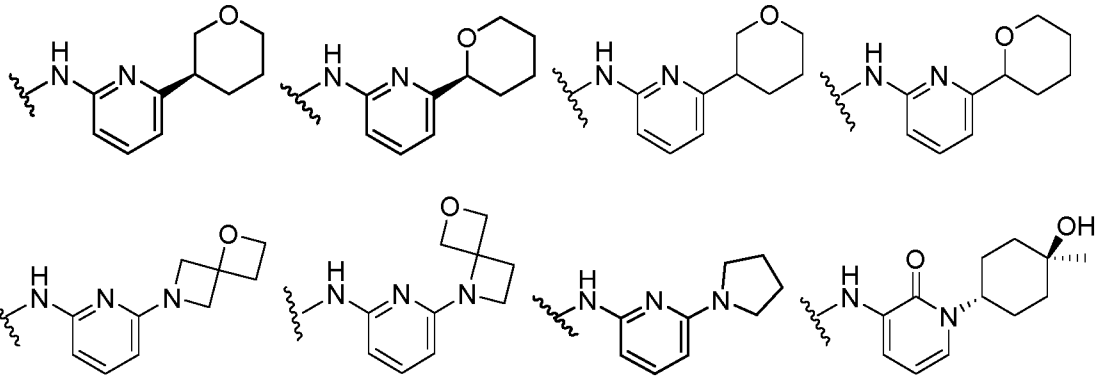
En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de los siguientes:

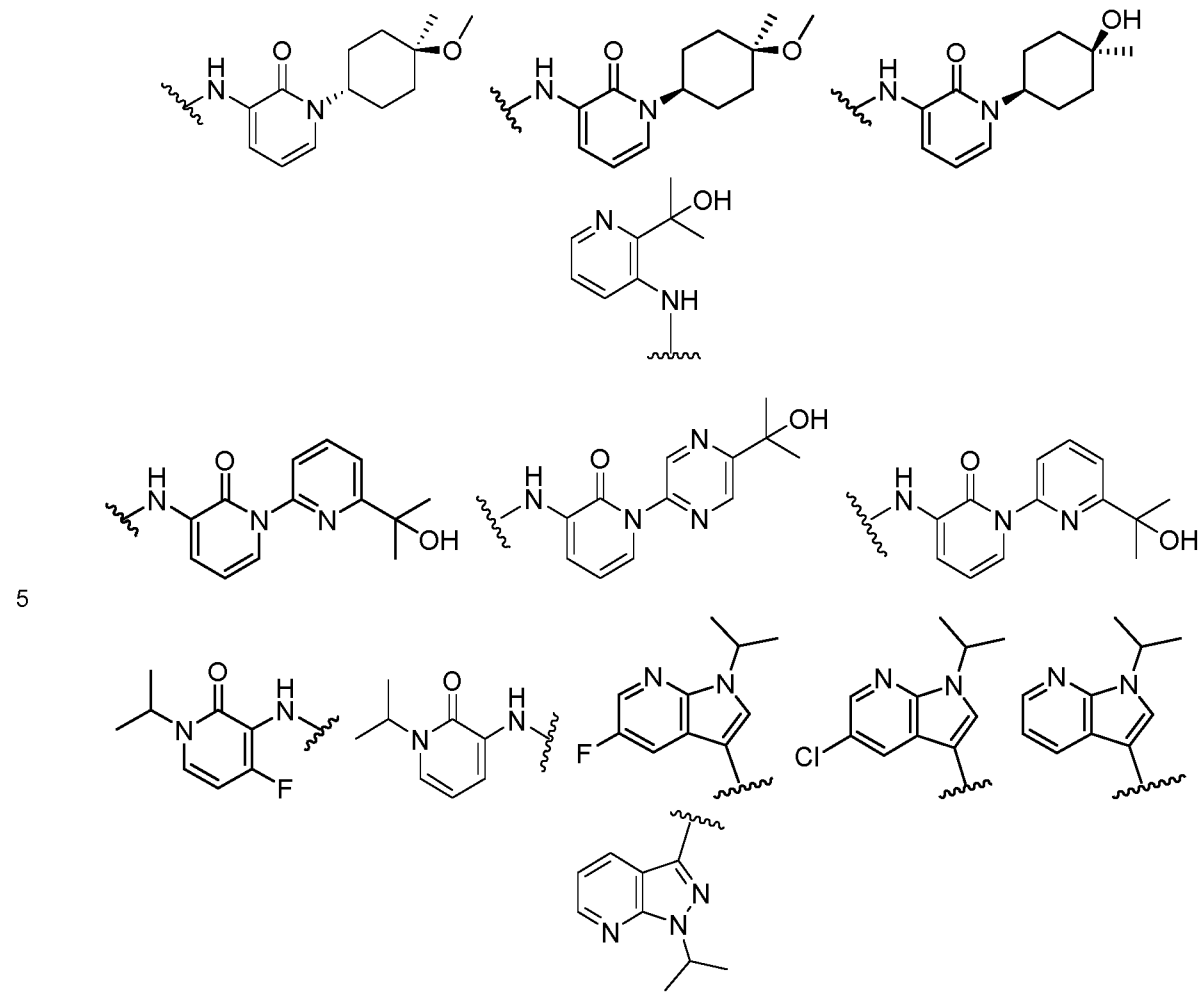


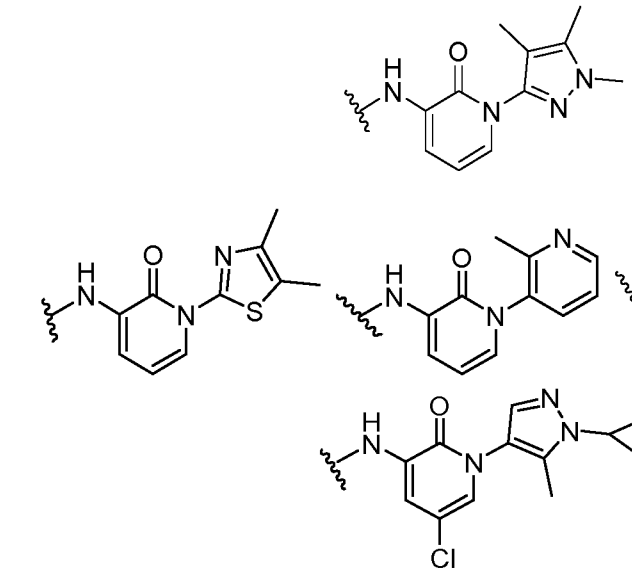


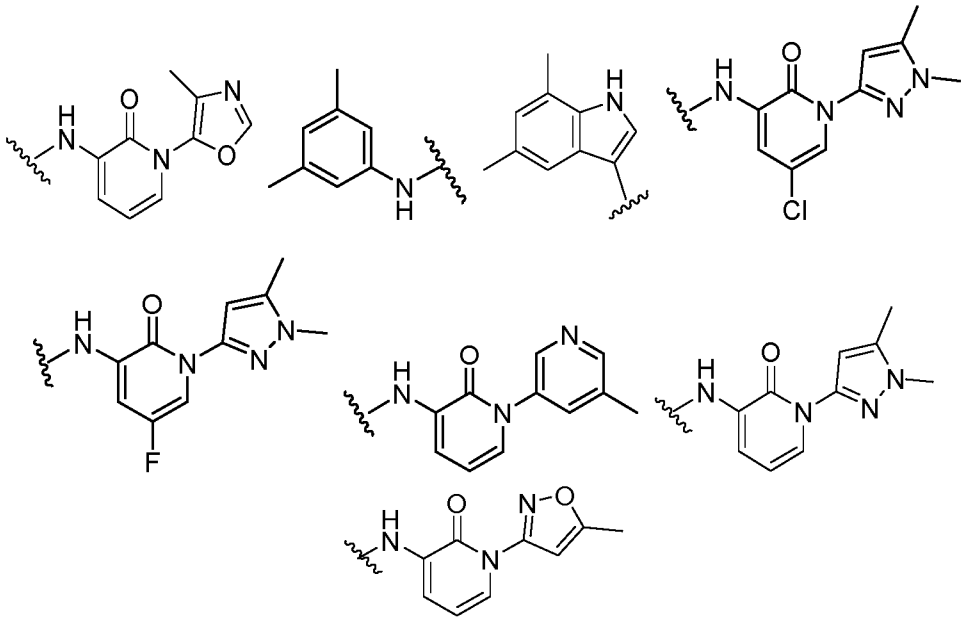


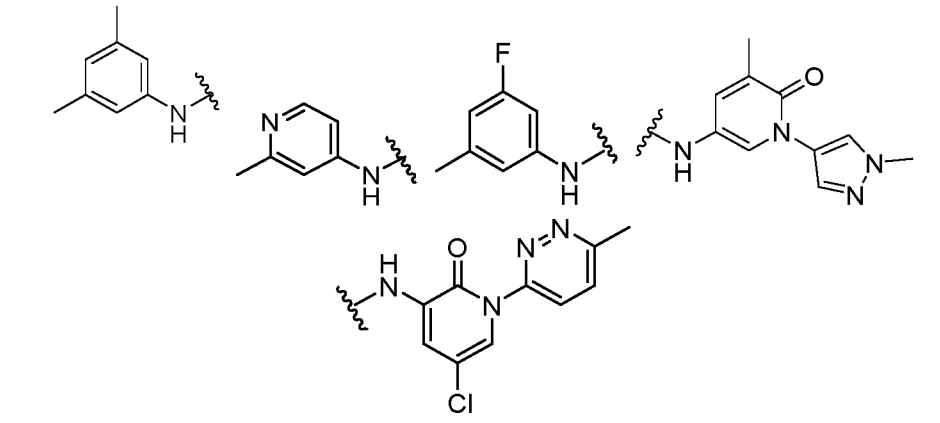


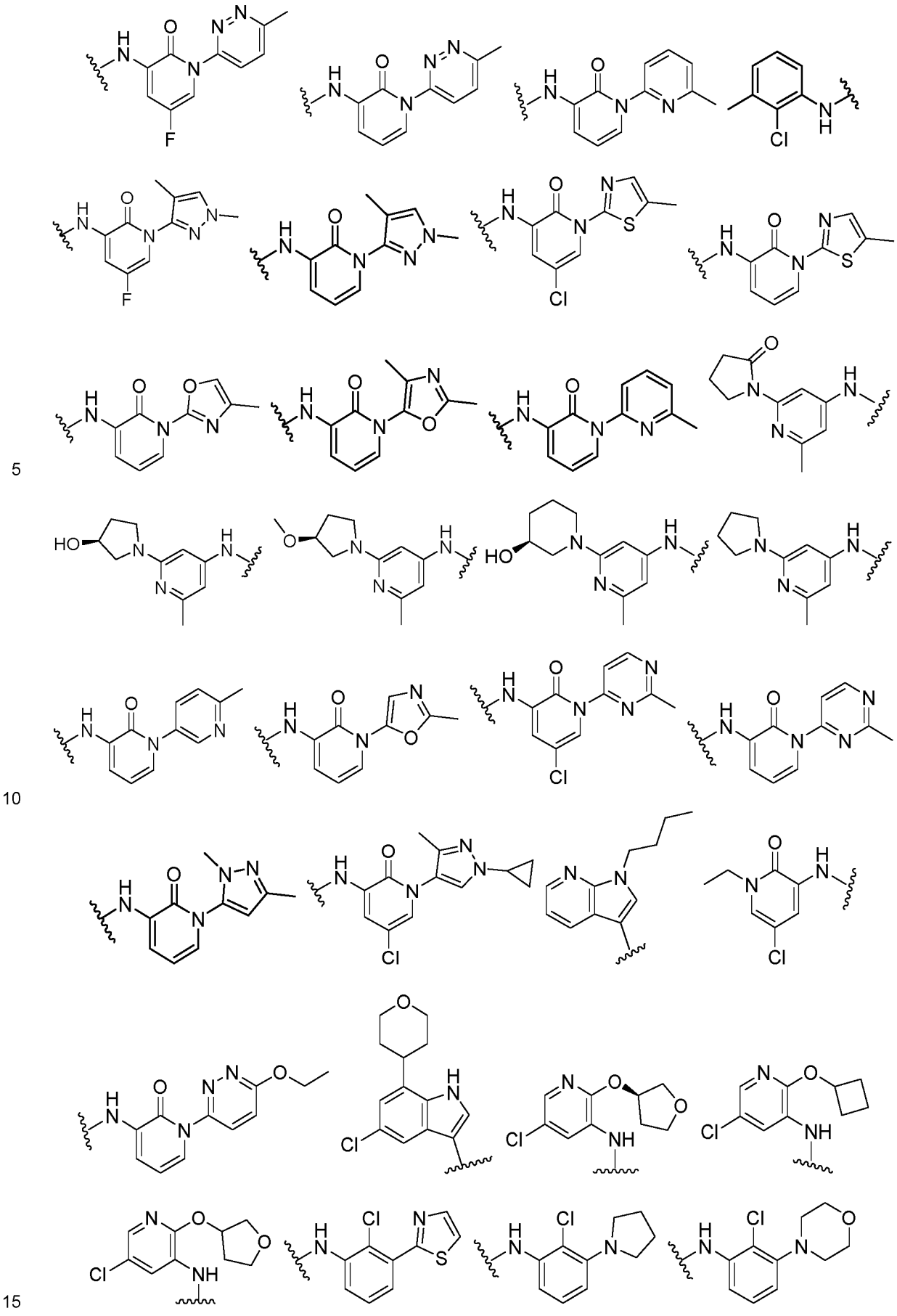


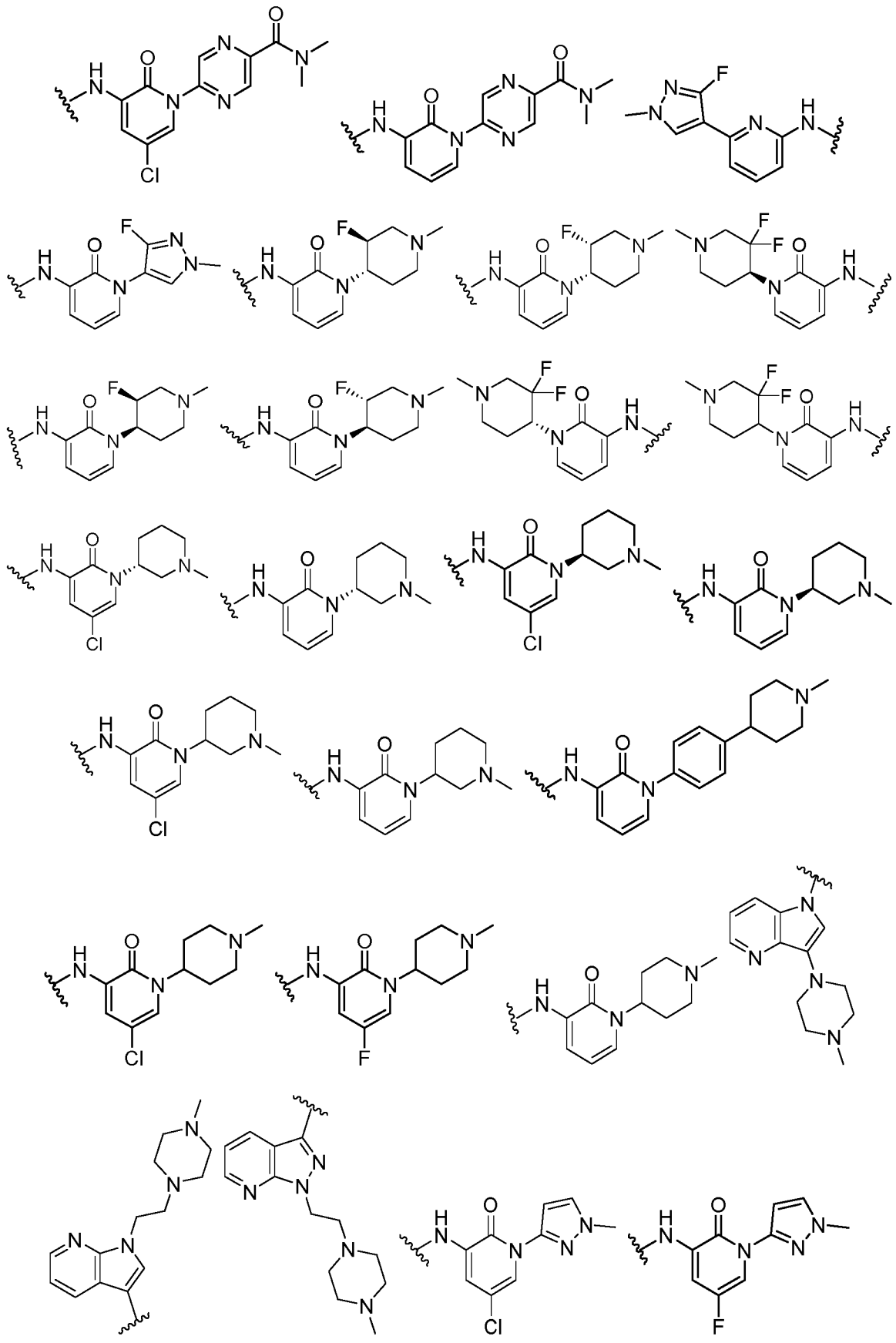


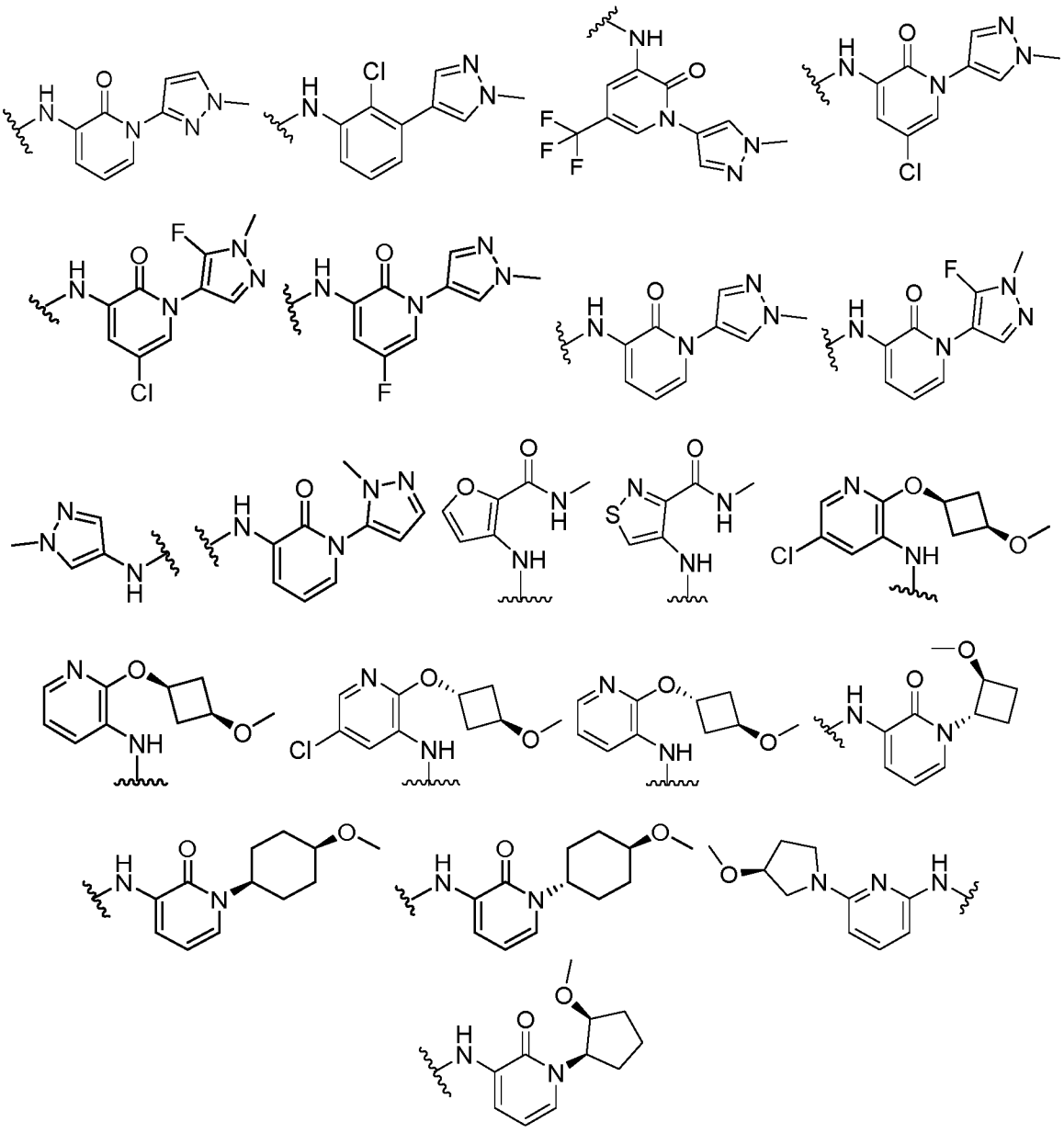


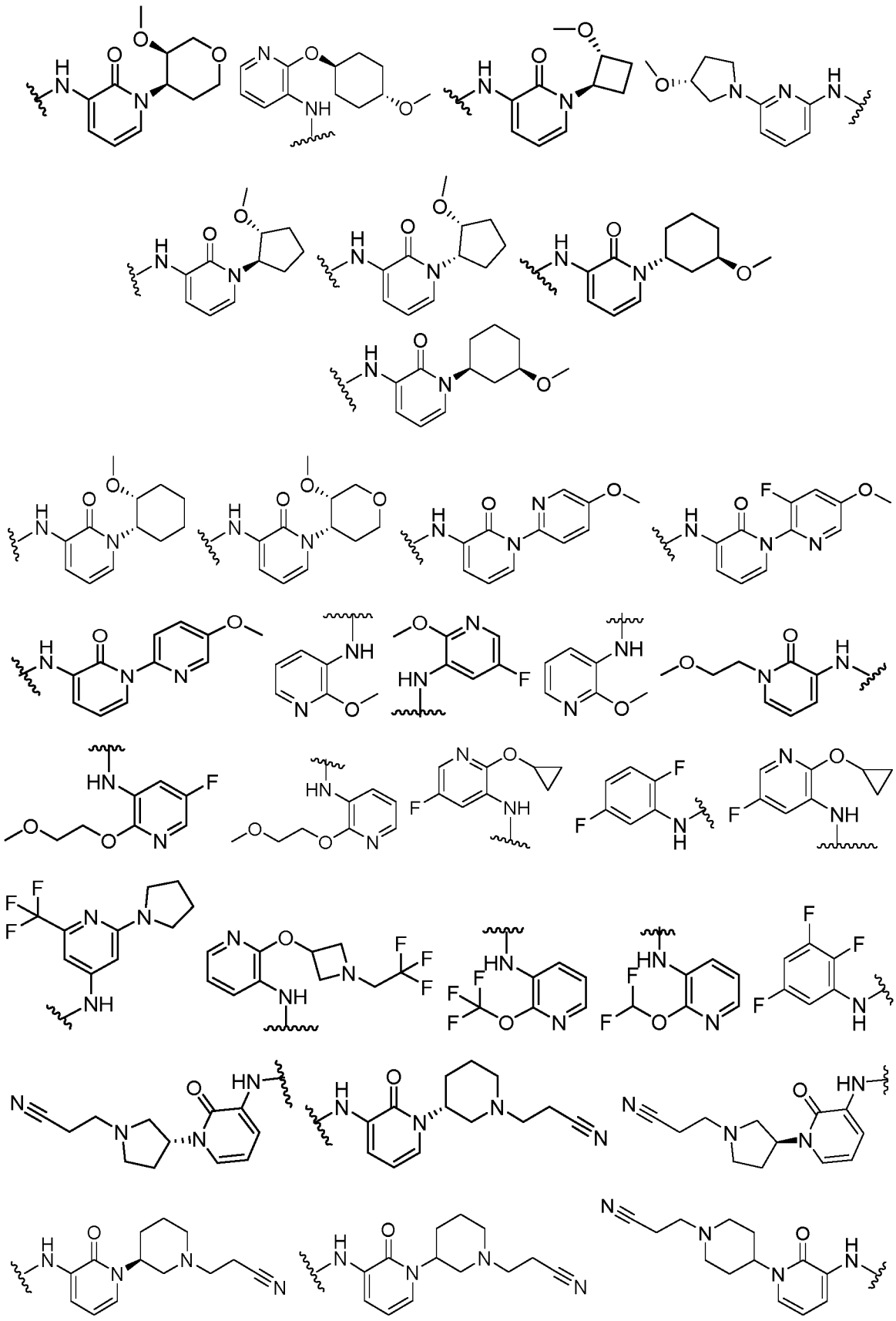


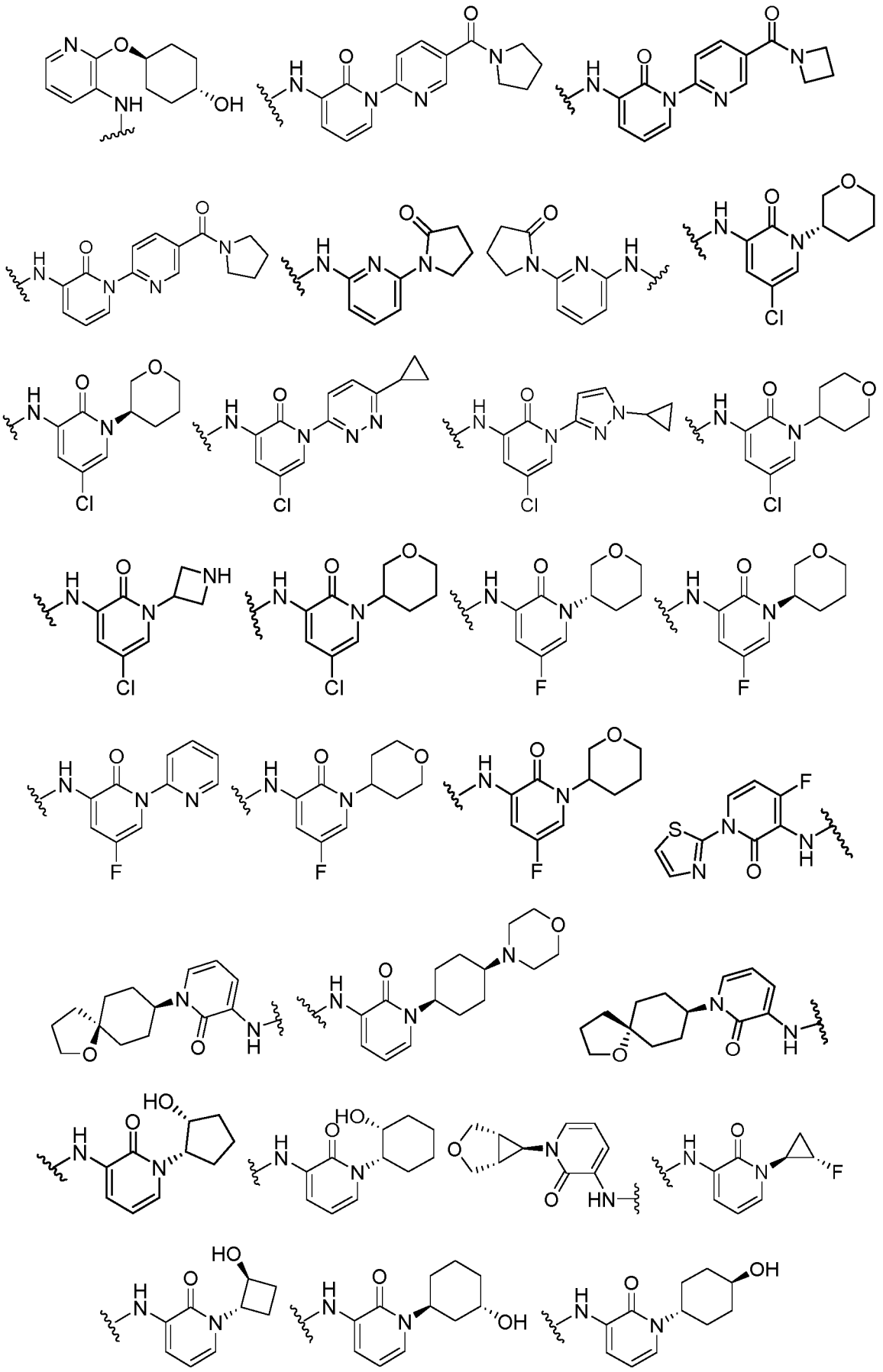


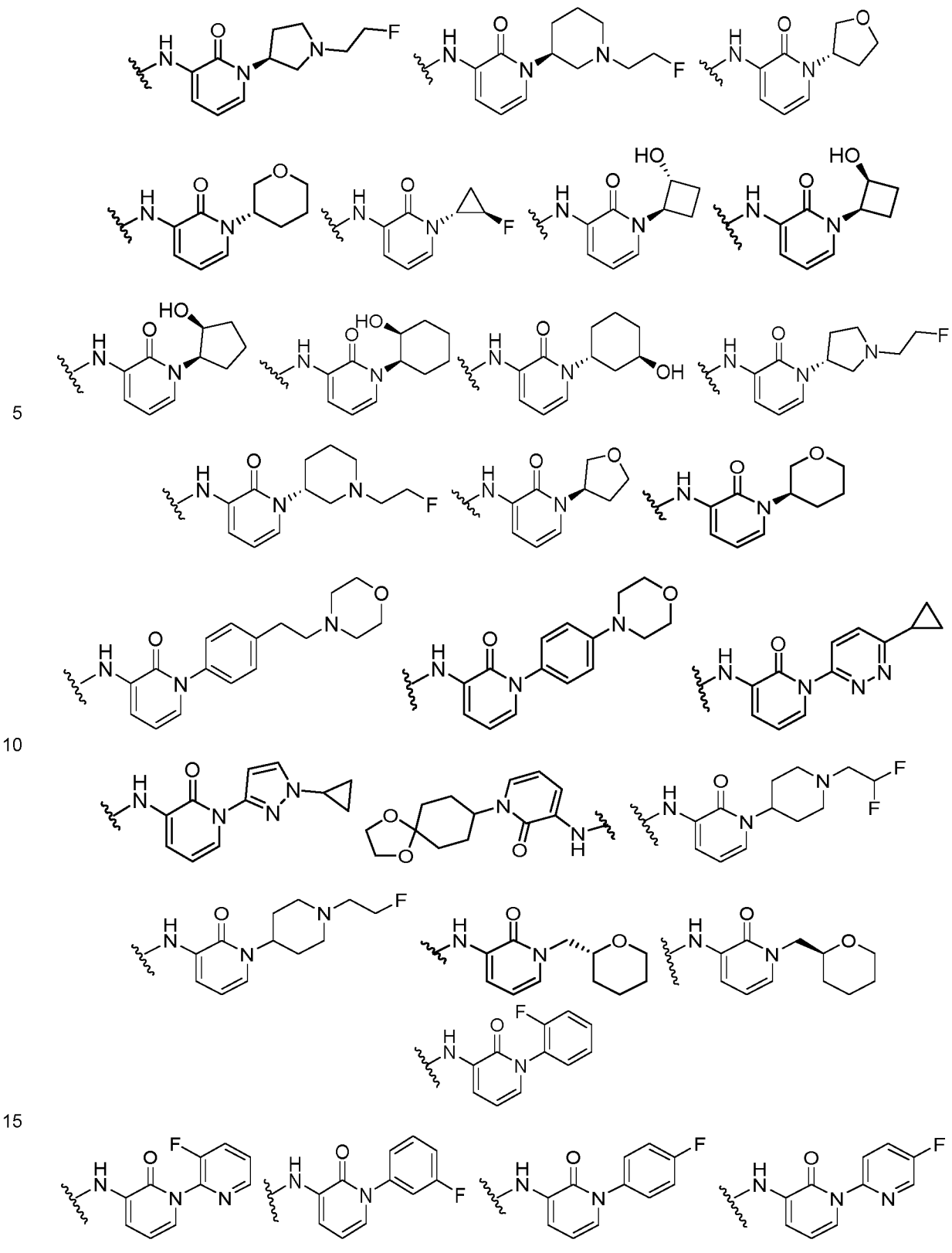


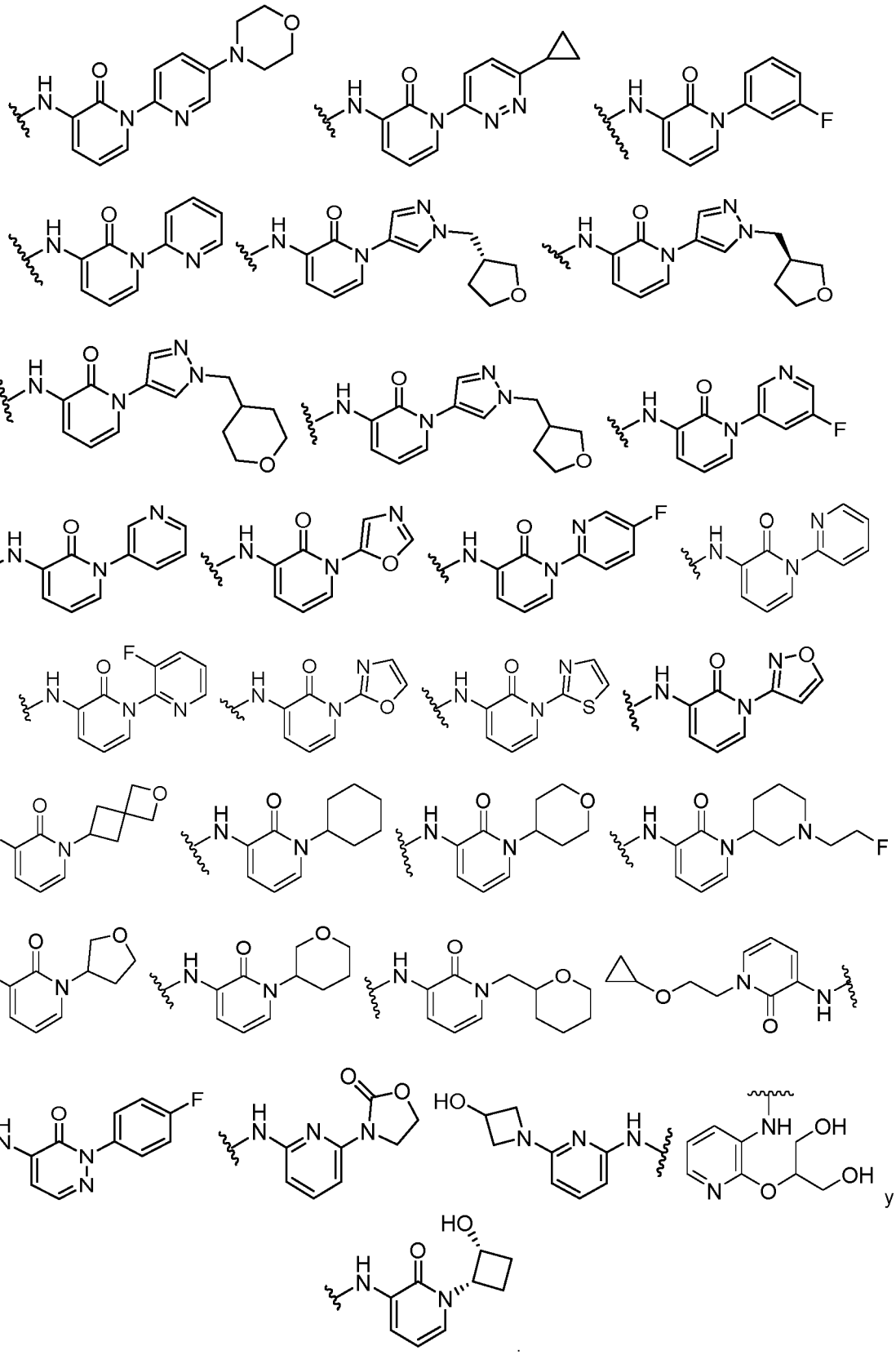




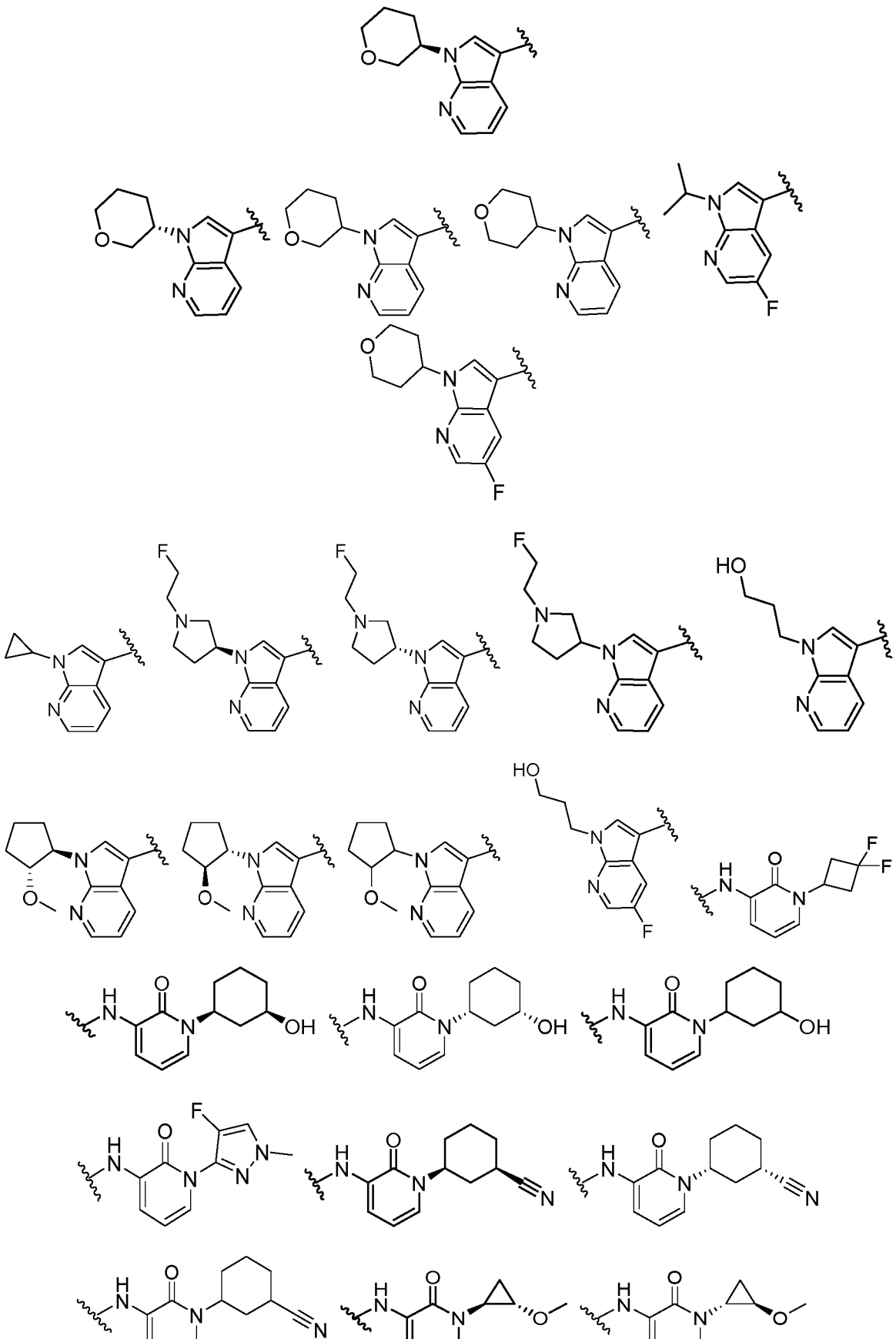




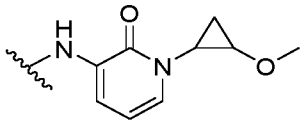




En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de los siguientes:



y



En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, R^6 es hidrógeno, R^A, o R^B, o R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C. En algunas realizaciones, R^6 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^6 es R^A. En algunas realizaciones, R^6 es R^B. En algunas realizaciones, R^5 y R^6 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho anillo está sustituido con R^{5A} y n casos de R^C. En algunas realizaciones R^6 es hidrógeno, R^A o R^B.

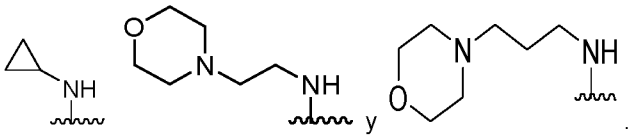
En algunas realizaciones, R^6 es metilo.

En algunas realizaciones, R^6 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, R^7 es hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{7A}$ o $-NHC(O)R^{7A}$; o R^6 y R^7 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con p casos de R^C. En algunas realizaciones, R^7 es $-NH_2$ o $-NHR^{7A}$. En algunas realizaciones, R^7 es -NHMe. En algunas realizaciones, R^7 es $-NHCD_3$.

En algunas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^7 es halógeno. En algunas realizaciones, R^7 es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^7 es $-NHR^{7A}$. En algunas realizaciones, R^7 es $-NHC(O)R^{7A}$. En algunas realizaciones, R^6 y R^7 se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con p casos de R^C.

En algunas realizaciones, R^7 se selecciona de los siguientes:



En algunas realizaciones, R^7 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están sustituidas opcional e independientemente por $-C(R^{5B})_2-$, $-CH(R^{5B})-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-N(R)-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-N(H)-$.

En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están sustituidas opcional e independientemente por $-C(R^{5B})_2-$, $-CH(R^{5B})-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$.

En algunas realizaciones, L^1 es $-N(R)-$ o un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es $-N(H)-$ o un enlace covalente.

En algunas realizaciones, L^1 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

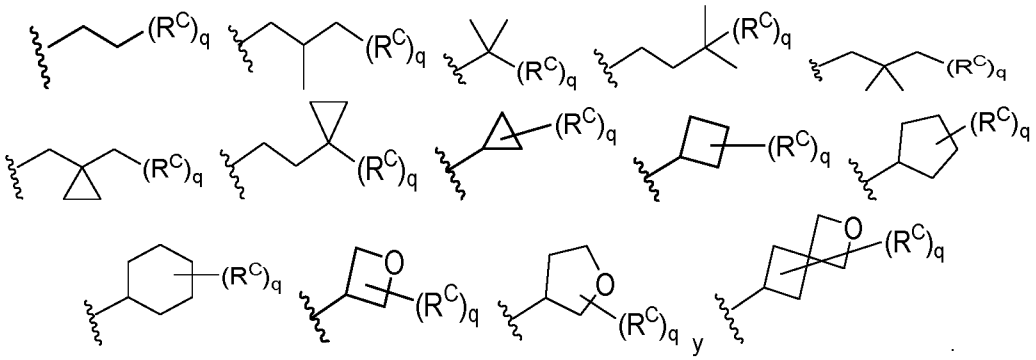
Como se define en general anteriormente, R^{3A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, en donde dos sustituyentes de R^C en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos

sustituyentes R^C en carbonos adyacentes opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado condensado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{3A} es grupo alifático C_{1-6} sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{3A} es un anillo carbocíclico de 3-7 miembros, saturado o parcialmente insaturado sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{3A} es ciclopropilo o ciclobutilo; cada uno sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{3A} es ciclopropilo sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{3A} es ciclobutilo sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{3A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, con la condición de que R^{3A} no es fenilo.

En algunas realizaciones, R^{3A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, en donde dos sustituyentes R^C en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos sustituyentes R^C en carbonos adyacentes se consideran opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^{3A} es grupo alifático C_{1-6} sustituido con q casos de R^C o un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado sustituido con q casos de R^C.

En algunas realizaciones, R^{3A} se selecciona de los siguientes:



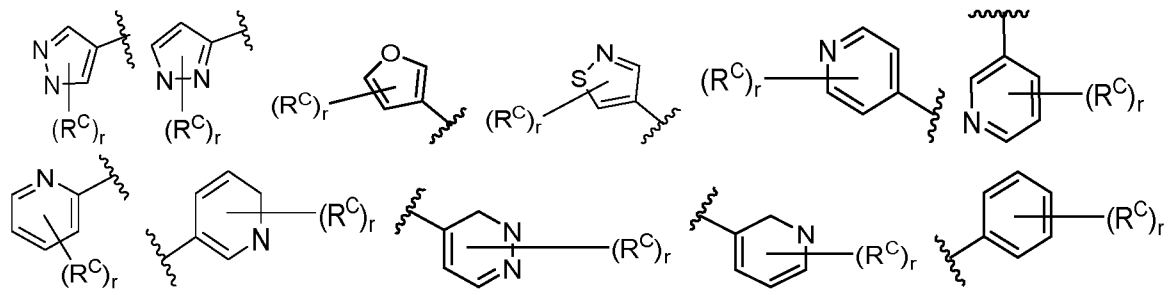
y

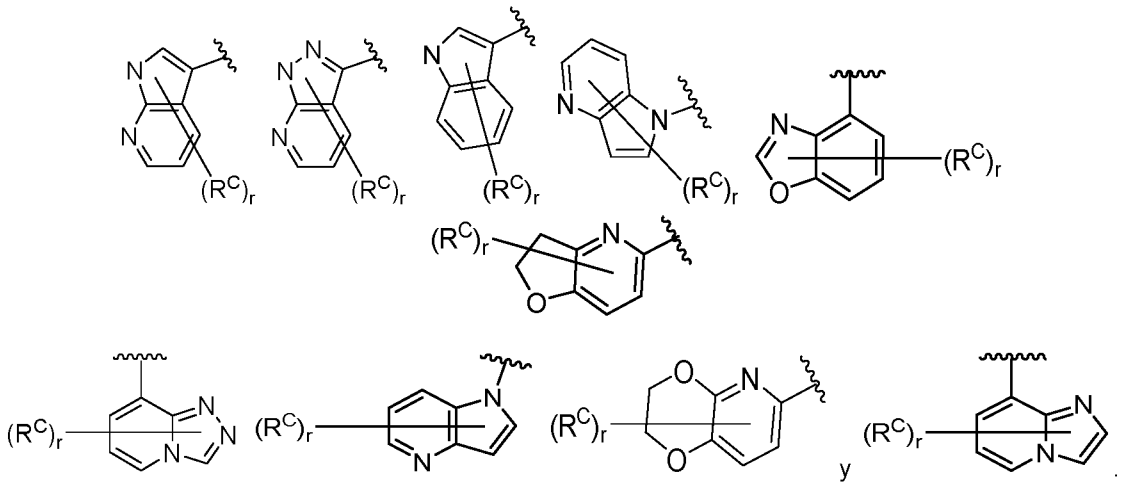
En algunas realizaciones, R^{3A} se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, R^{5A} es R^A o R^B, y está sustituido con r casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{5A} es fenilo o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y está sustituido con r casos de R^C.

En algunas realizaciones, R^{5A} es R^A sustituido con r casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{5A} es R^B sustituido con r casos de R^C.

En algunas realizaciones, R^{5A} se selecciona de los siguientes:





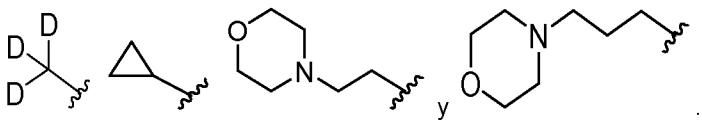
En algunas realizaciones, R^{5A} se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, R^{7A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{7A} es grupo alifático C_{1-6} sustituido con q casos de R^C. En algunas realizaciones, R^{7A} es metilo. En algunas realizaciones, R^{7A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, con la condición de que R^{7A} no es aromático. En algunas realizaciones, R^{7A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, con la condición de que R^{7A} no es fenilo.

En algunas realizaciones, R^{7A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C.

En algunas realizaciones, R^{7A} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{7A} es metilo.

En algunas realizaciones, R^{7A} se selecciona de los siguientes:



En algunas realizaciones, R^{7A} se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$ o -$N(R)S(O)_2R$.

En algunas realizaciones, R^A es oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$ o -$N(R)S(O)_2R$.

En algunas realizaciones, R^A se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, cada caso de R^B es independientemente grupo alifático C_{1-6}; fenilo; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^B es grupo alifático C_{1-6}; fenilo; un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado; un anillo heterocíclico monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente

insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^B es metilo.

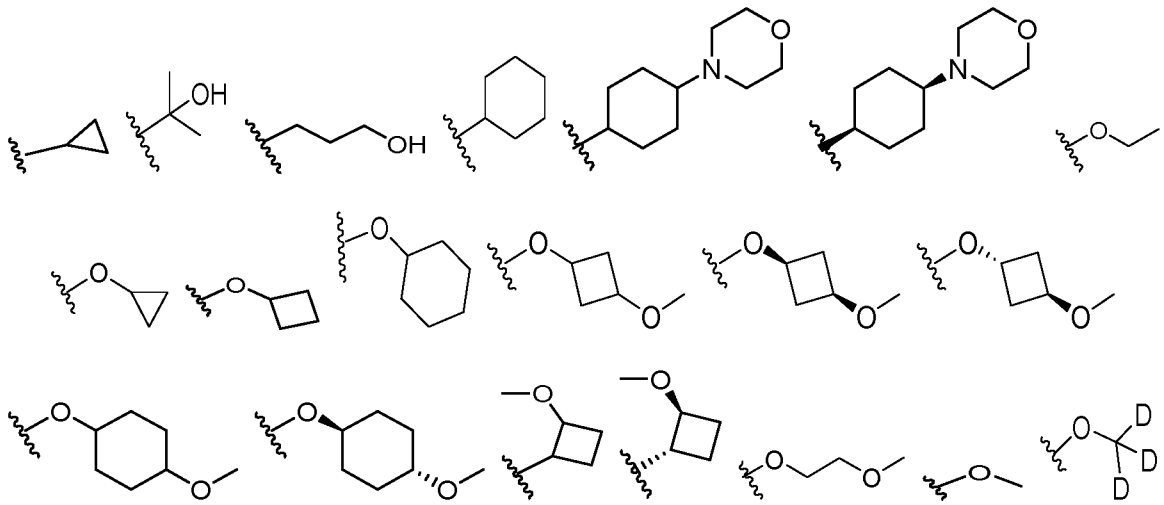
En algunas realizaciones, R^B se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

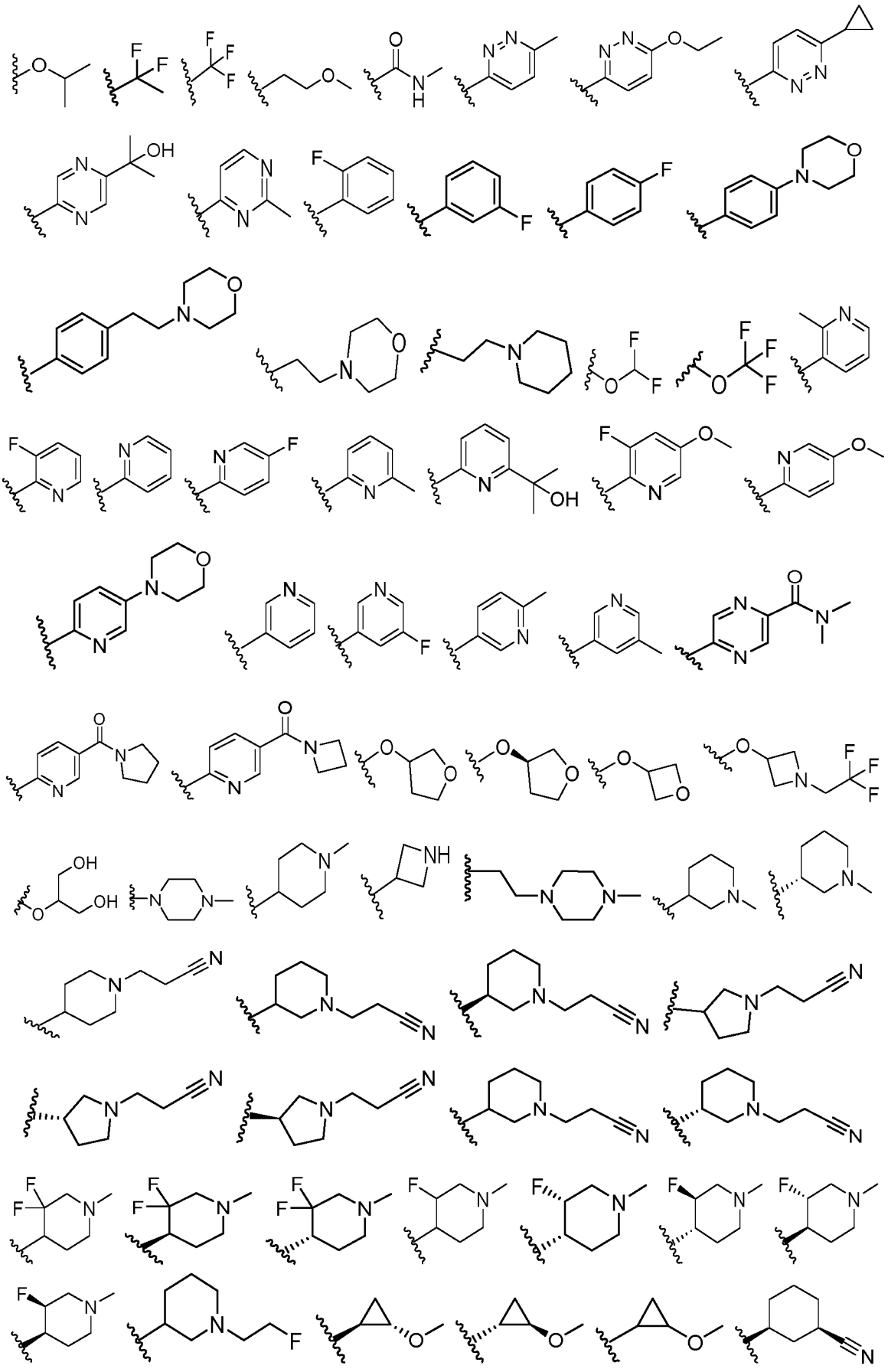
Como se define en general anteriormente, cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$ o -$N(R)S(O)_2R$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dos sustituyentes opcionales en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos sustituyentes opcionales en carbonos adyacentes se consideran opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

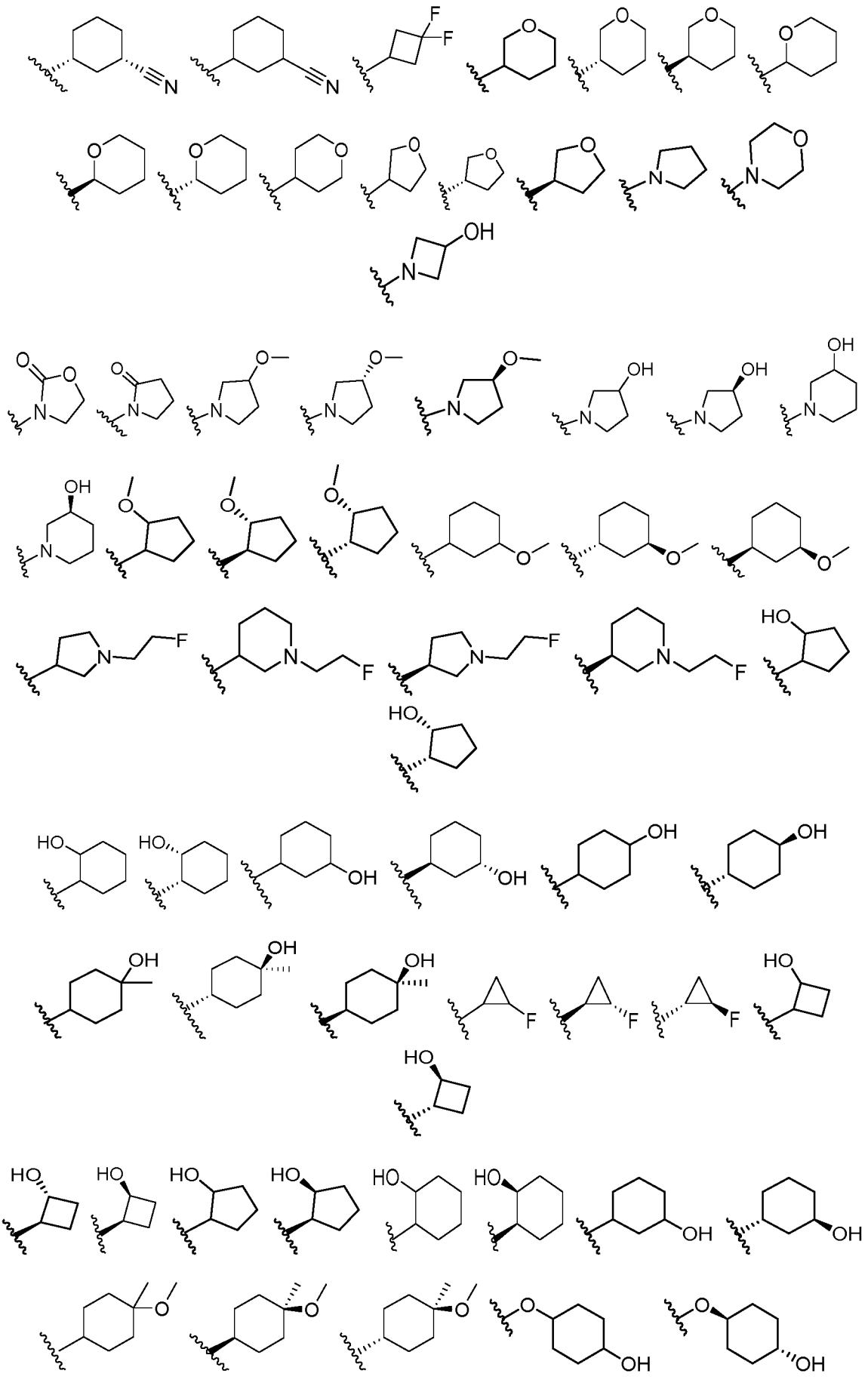
En algunas realizaciones, R^C es oxo, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, --NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$ o -$N(R)S(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1- 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dos sustituyentes opcionales en el mismo carbono opcionalmente se consideran juntos para formar un anillo heterocíclico espiro-condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o en donde dos sustituyentes opcionales en carbonos adyacentes se consideran opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico condensado de 3-6 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

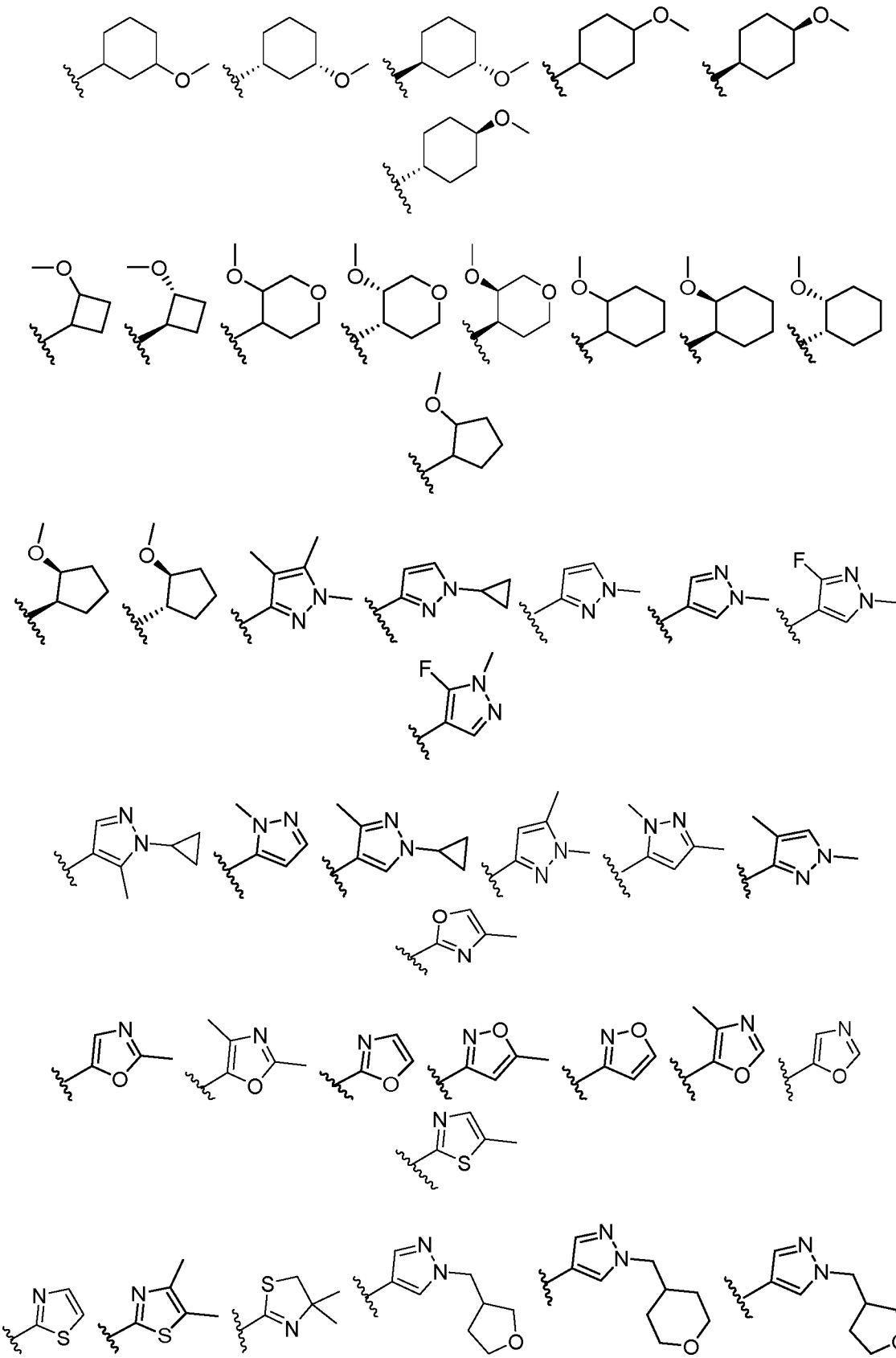
En algunas realizaciones, R^C es oxo. En algunas realizaciones, R^C es metilo, etilo, isopropilo o n-butilo. En algunas realizaciones, R^C es fluoro. En algunas realizaciones, R^C es cloro. En algunas realizaciones, R^C es fenilo.

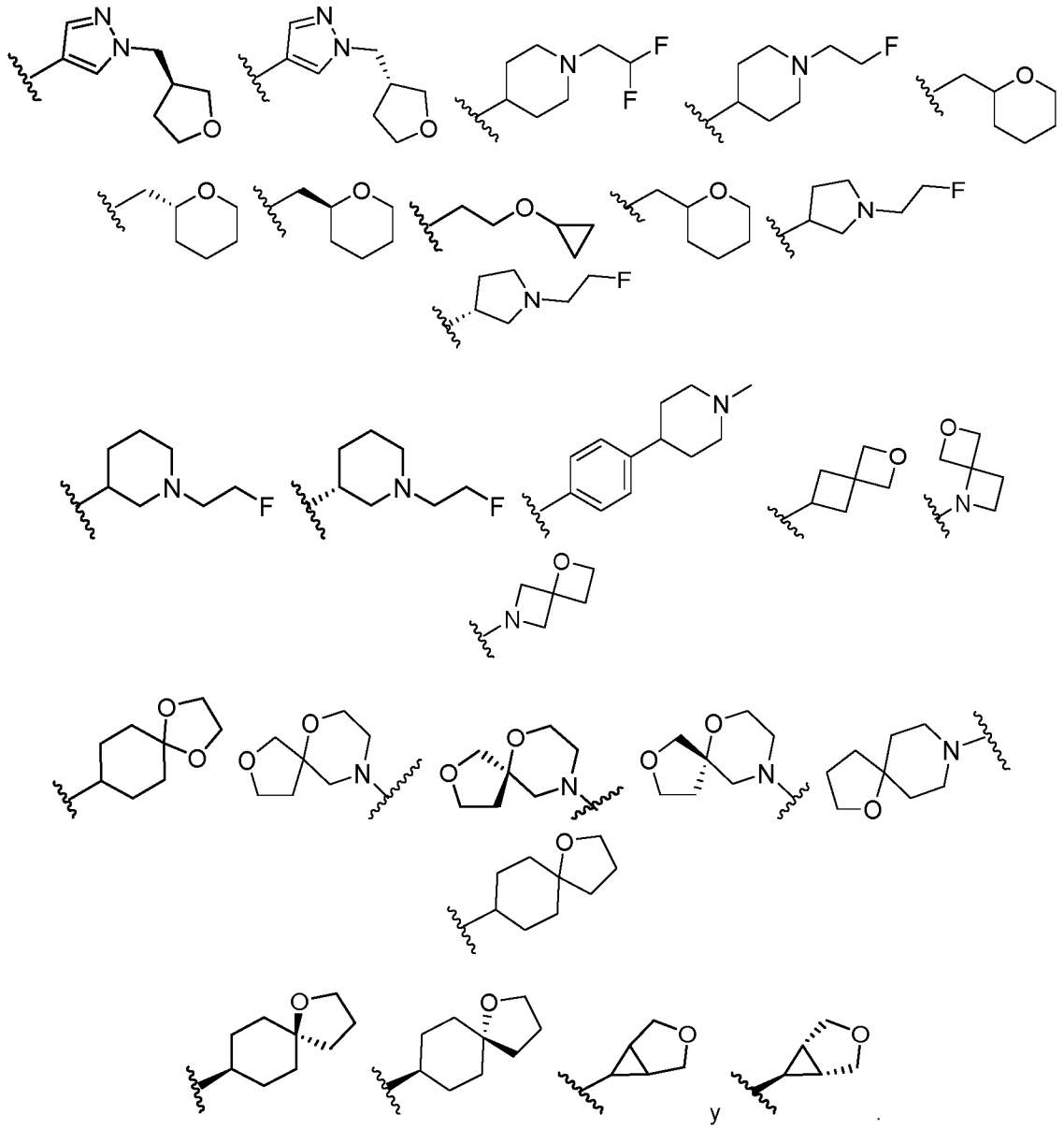
En algunas realizaciones, R^C se selecciona entre los siguientes:











y

En algunas realizaciones, R^C se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o: dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros, saturado, parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de grupo alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo nitrógeno se consideran junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o de heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, cada hidrógeno unido a carbono puede estar sustituido opcional e independientemente por deuterio.

En algunas realizaciones, un hidrógeno unido a carbono está sustituido por deuterio.

Como se define en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4.

En algunas realizaciones, m es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1 o 3. En algunas realizaciones, m es 2 o 3. En algunas realizaciones, m es 2 o 4. En algunas realizaciones, m es 1, 2 o 4. En algunas realizaciones, m es 1, 3 o 4. En algunas realizaciones, m es 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, m se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4.

En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 1 o 2. En algunas realizaciones, n es 1 o 3. En algunas realizaciones, n es 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 2 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 2 o 4. En algunas realizaciones, n es 1, 3 o 4. En algunas realizaciones, n es 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, n se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4.

En algunas realizaciones, p es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 1 o 2. En algunas realizaciones, p es 1 o 3. En algunas realizaciones, p es 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 2 o 4. En algunas realizaciones, p es 1, 2 o 4. En algunas realizaciones, p es 1, 3 o 4. En algunas realizaciones, p es 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, p se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, q es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4.

En algunas realizaciones, q es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, q es 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 1 o 3. En algunas realizaciones, q es 2 o 3. En algunas realizaciones, q es 2 o 4. En algunas realizaciones, q es 1, 2 o 4. En algunas realizaciones, q es 1, 3 o 4. En algunas realizaciones, q es 2, 3 o 4.

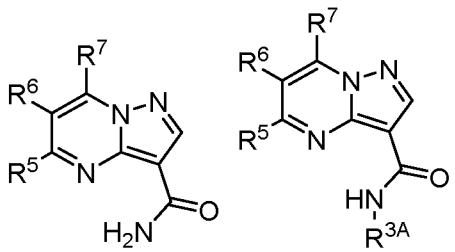
En algunas realizaciones, q se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

Como se define en general anteriormente, r es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, r es 0. En algunas realizaciones, r es 1, 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, r es 1. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, r es 4.

En algunas realizaciones, r es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, r es 1 o 2. En algunas realizaciones, r es 1 o 3. En algunas realizaciones, r es 2 o 3. En algunas realizaciones, r es 2 o 4. En algunas realizaciones, r es 1, 2 o 4. En algunas realizaciones, r es 1, 3 o 4. En algunas realizaciones, r es 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, r se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

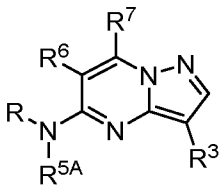
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I** o **I'** en donde R^3 es $-C(O)NH_2$ o $-C(O)NHR^{3A}$, formando de este modo un compuesto de fórmulas **II** o **III**:



II III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^{3A}, R^5, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

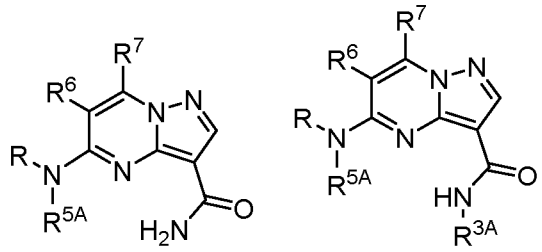
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I** o **I'**, en donde L^1 es -N(R)-, formando de este modo un compuesto de fórmula **IV**:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^3, R^{5A}, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

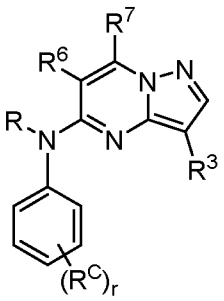
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **II** o **III**, en donde L^1 es -N(R)-, formando de este modo un compuesto de fórmula **V** o **VI**, respectivamente:



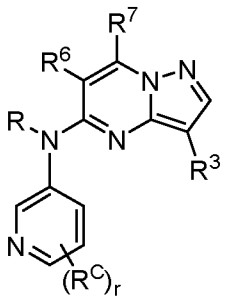
V VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R^{3A}, R^{5A}, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **IV** en donde R^{5A} es fenilo o piridin-3-ilo, cada uno sustituido con r casos de R^C, formando de este modo un compuesto de fórmula **VII** u **VIII** respectivamente:



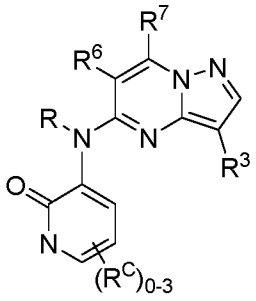
VII



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

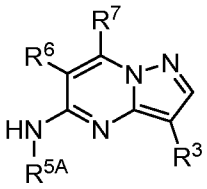
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **VIII** en donde un caso de R^C en R^{5A} es oxo, formando de este modo un compuesto de fórmula **IX**:



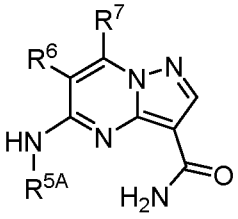
IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

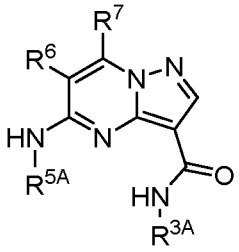
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII** o **IX**, en donde R es hidrógeno, formando de este modo un compuesto de fórmula **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, respectivamente:



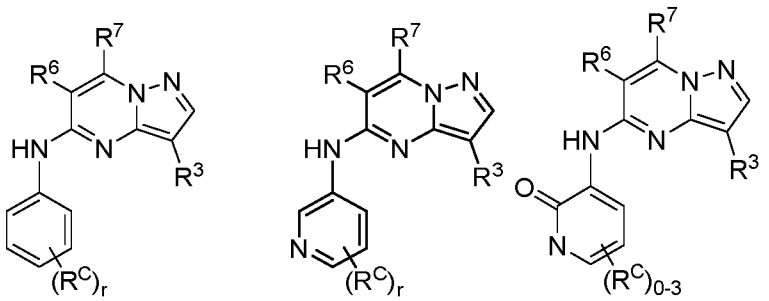
X



XI



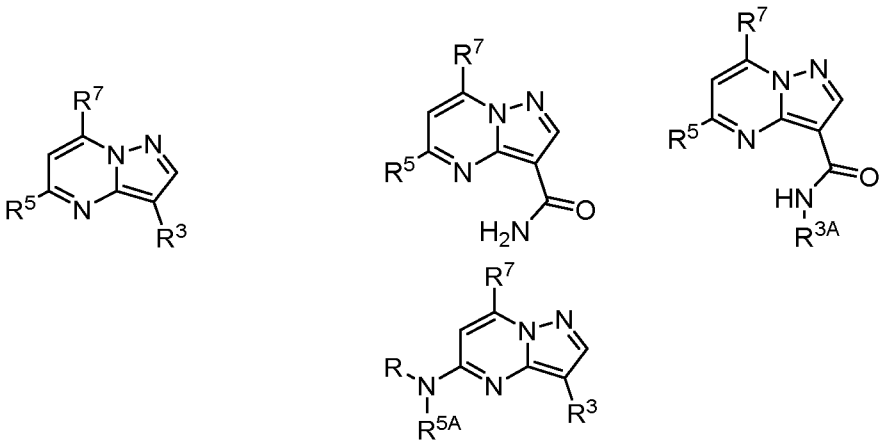
XII



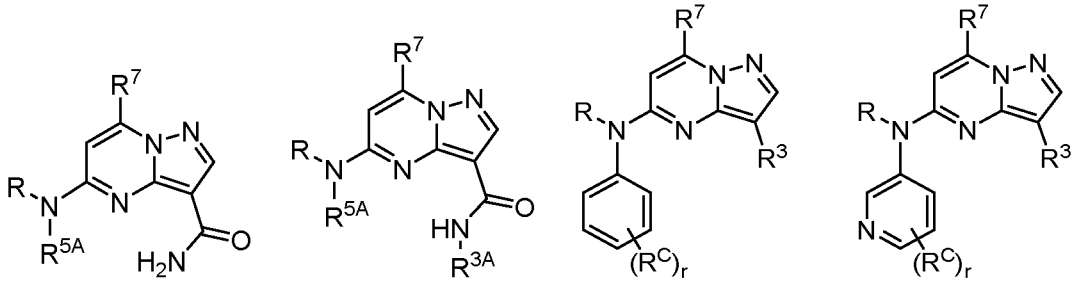
XIII **XIV** **XV**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^{3A}, R^{5A}, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

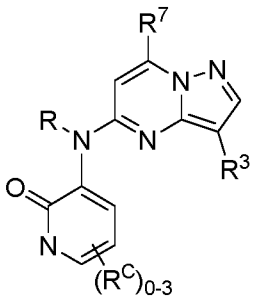
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I**, **I'**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV** o **XV**, en donde R^6 es hidrógeno, formando de este modo un compuesto de fórmula **I-a**, **II-a**, **III-a**, **IV-a**, **V-a**, **VI-a**, **VII-a**, **VIII-a**, **IX-a**, **X-a** **XI-a**, **XII-a**, **XIII-a**, **XIV-a** o **XV-a** respectivamente:



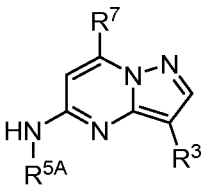
I-a **II-a** **III-a** **IV-a**



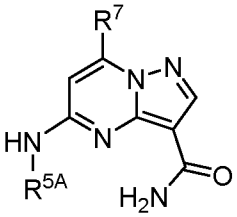
V-a **VI-a** **VII-a** **VIII-a**



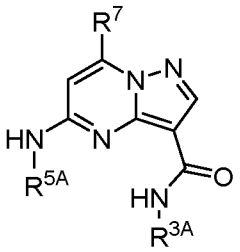
IX-a



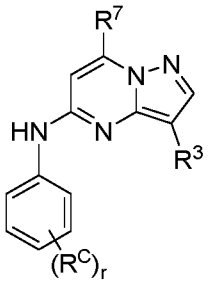
X-a



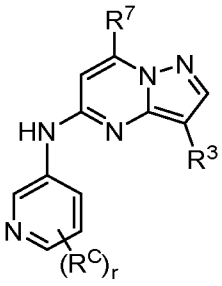
XI-a



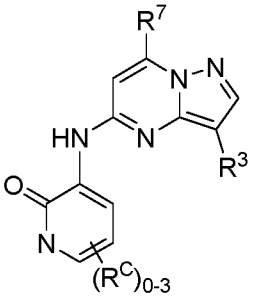
XII-a



XIII-a



XIV-a

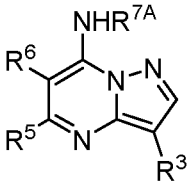


XV-a

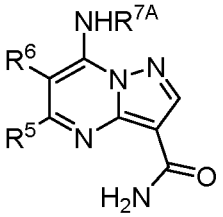
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^{3A}, R^5, R^{5A} y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I**, **I'**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **I-a**, **II-a**, **III-a**, **IV-a**, **V-a**, **VI-a**, **VII-a**, **VIII-a**, **IX-a**, **X-a** **XI-a**, **XII-a**, **XIII-a**, **XIV-a** o **XV-a** en donde R^7 es $-NH_2$ o $-NHR^{7A}$.

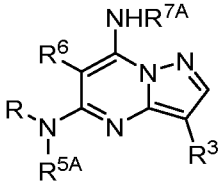
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I**, **I'**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **I-a**, **II-a**, **III-a**, **IV-a**, **V-a**, **VI-a**, **VII-a**, **VIII-a**, **IX-a**, **X-a** **XI-a**, **XII-a**, **XIII-a**, **XIV-a** o **XV-a** en donde R^7 es $-NHR^{7A}$, formando de este modo un compuesto de fórmula **I-b**, **II-b**, **III-b**, **IV-b**, **V-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XI-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **II-c**, **III-c**, **IV-c**, **V-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c** **XI-c**, **XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c** respectivamente:



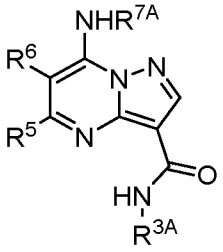
I-b



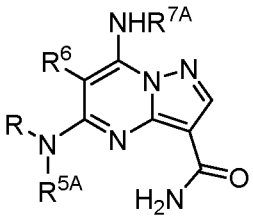
II-b



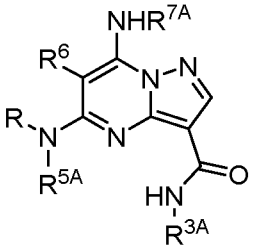
III-b



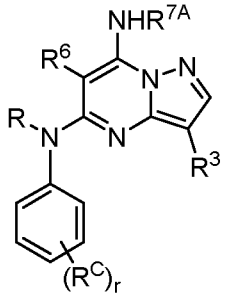
IV-b



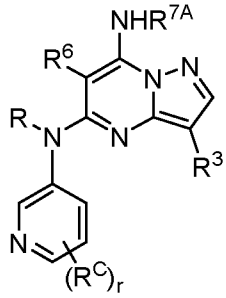
V-b



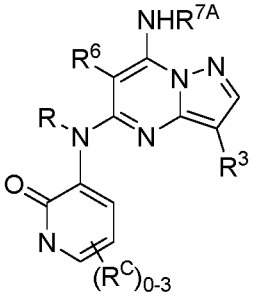
VI-b



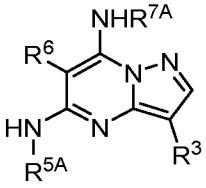
VII-b



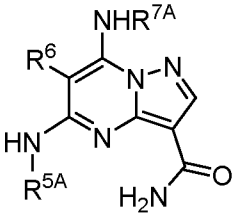
VIII-b



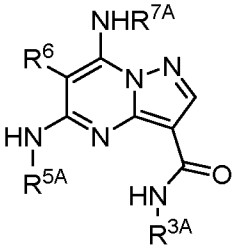
IX-b



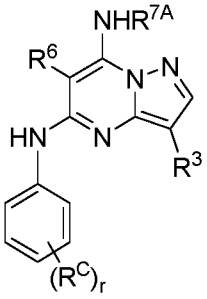
X-b



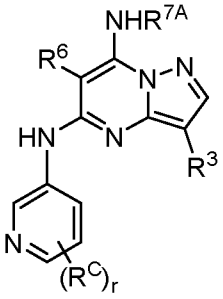
XI-b



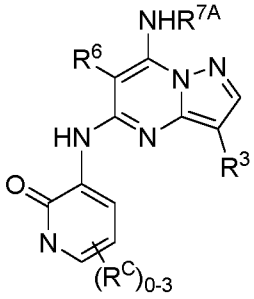
XII-b



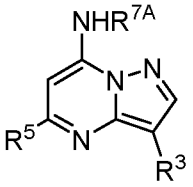
XIII-b



XIV-b

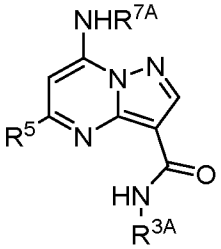


XV-b

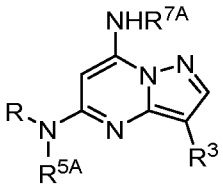


I-c

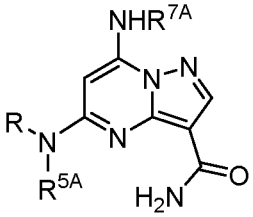
II-c



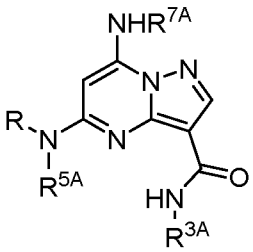
III-c

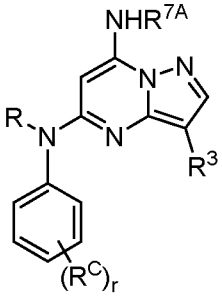


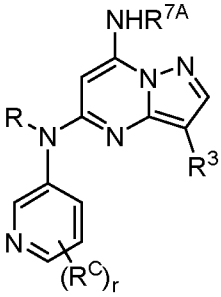
IV-c

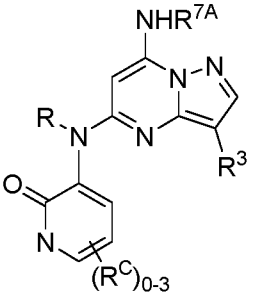


V-c

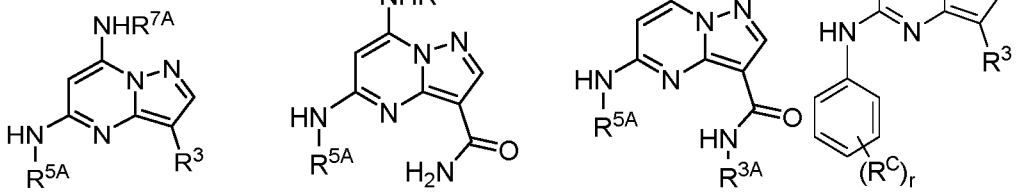




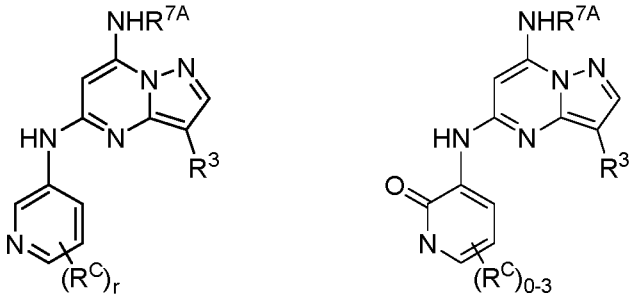




VI-c **VII-c** **VIII-c** **IX-c**



X-c **XI-c** **XII-c** **XIII-c**



XIV-c **XV-c**

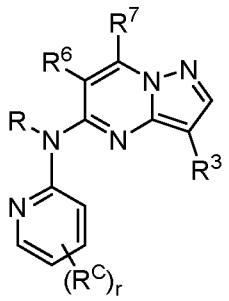
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^{3A}, R^5, R^{5A}, R^6 y R^{7A} es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I-b**, **II-b**, **III-b**, **IV-b**, **V-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XI-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **II-c**, **III-c**, **IV-c**, **V-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c XI-c**, **XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c**, en donde R^{7A} es R^B, sustituido con q casos de R^C, en donde R^{7A} no es fenilo. También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I-b**, **II-b**, **III-b**, **IV-b**, **V-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XI-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **II-c**, **III-c**, **IV-c**, **V-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c XI-c**, **XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c**, en donde R^{7A} es metilo. También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I-b**, **II-b**, **III-b**, **IV-b**, **V-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XI-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **II-c**, **III-c**, **IV-c**, **V-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c XI-c**, **XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c**, en donde R^{7A} es $-CD_3$.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I-b**, **III-b**, **IV-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **III-c**, **IV-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c, XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c**, en donde R^{3A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, con la condición de que R^{3A} no es fenilo.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I-b**, **III-b**, **IV-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **IX-b**, **X-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b**, **XV-b**, **I-c**, **III-c**, **IV-c**, **VI-c**, **VII-c**, **VIII-c**, **IX-c**, **X-c, XII-c**, **XIII-c**, **XIV-c** o **XV-c**, en donde cada uno de R^{3A} y R^{7A} es R^B, y está sustituido con q casos de R^C, con la condición de que ni R^{3A} ni R^{7A} es fenilo.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **IV** en donde R^{5A} es piridin-2-ilo sustituido con r casos de R^C, formando de este modo un compuesto de fórmula **XVI**:

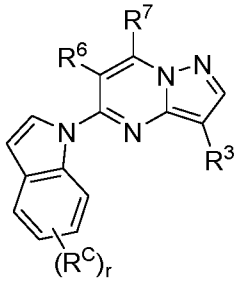


XVI

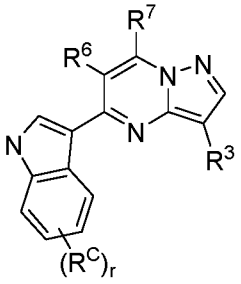
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R, R^C, R^3, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I** o **I'**, en donde R^5 es $-L^1-R^{5A}$, L^1 es un enlace covalente, y R^{5A} es un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I** o **I'**, en donde R^5 es $-L^1-R^{5A}$, L^1 es un enlace covalente, y R^{5A} es un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

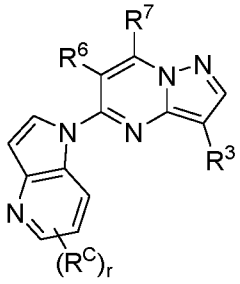
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **I** o **I'**, en donde R^5 es $-L^1-R^{5A}$, L^1 es un enlace covalente, y R^{5A} es indol-1-ilo, indol-3-ilo, 4-azaindol-1-ilo, 7-azaindol-3-ilo o 7-azaindazol-3-ilo, cada R^{5A} sustituido con r casos de R^C, proporcionando de este modo un compuesto de fórmulas **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX** o **XXI** respectivamente:



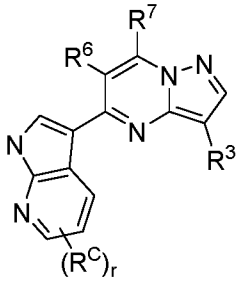
XVII



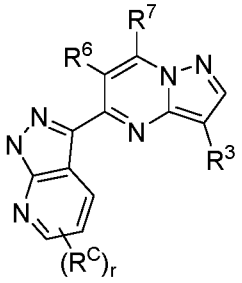
XVIII



XIX



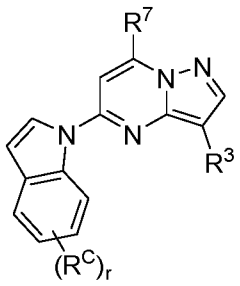
XX



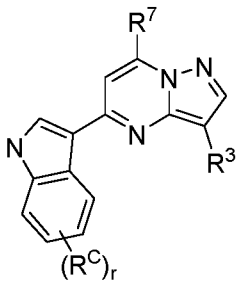
XXI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R^C, R^3, R^6 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

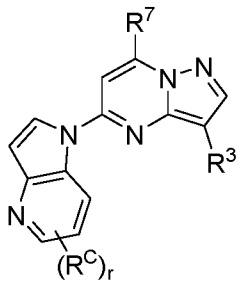
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX** o **XXI** en donde R^6 es hidrógeno, proporcionando de este modo un compuesto de fórmulas **XVII-a**, **XVIII-a**, **XIX-a**, **XX-a** o **XXI-a** respectivamente:



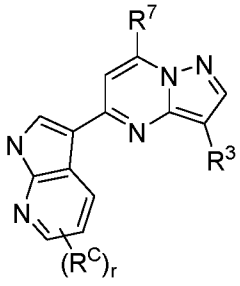
XVII-a



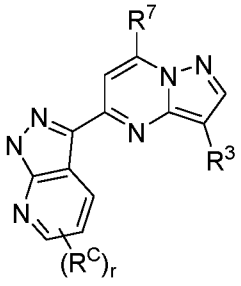
XVIII-a



XIX-a



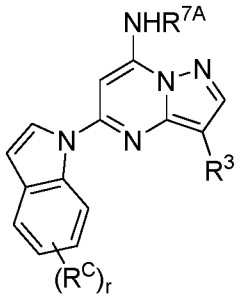
XX-a



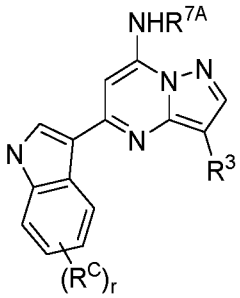
XXI-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R^C, R^3 y R^7 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

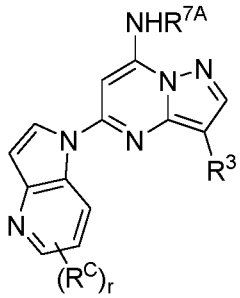
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **XVII-a**, **XVIII-a**, **XIX-a**, **XX-a** o **XXI-a** en donde R^7 es $-NHR^{7A}$, proporcionando de este modo un compuesto de fórmulas **XVII-b**, **XVIII-b**, **XIX-b**, **XX-b** o **XXI-b**, respectivamente:



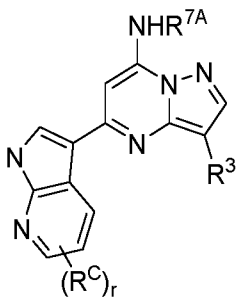
XVII-b



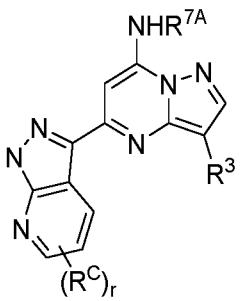
XVIII-b



XIX-b



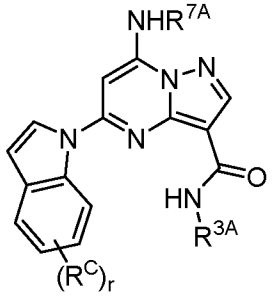
XX-b



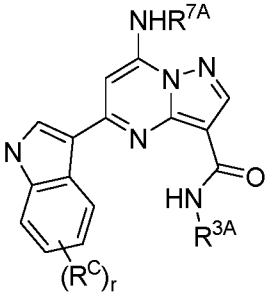
XXI-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R^C, R^3 y R^{7A} es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

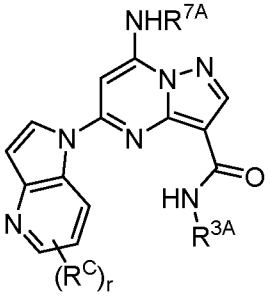
También se describe en el presente documento (pero no se reivindica) un compuesto de fórmula **XVII-b**, **XVIII-b**, **XIX-b**, **XX-b** o **XXI-b** en donde R^3 es -C(O)NHR^{3A}, proporcionando de este modo un compuesto de fórmulas **XVII-c**, **XVIII-c**, **XIX-c**, **XX-c** o **XXI-c** respectivamente:



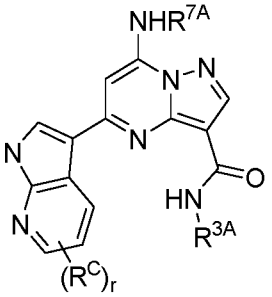
XVII-c



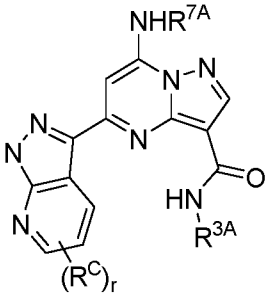
XVIII-c



XIX-c



XX-c

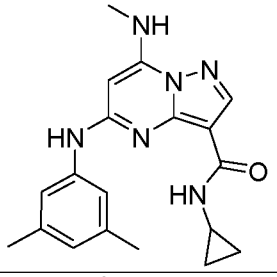
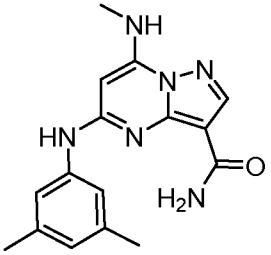


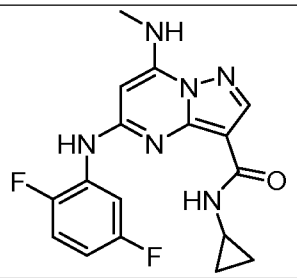
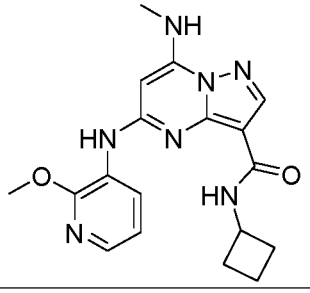
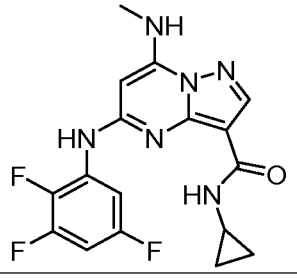
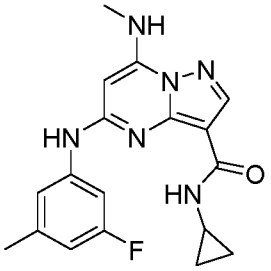
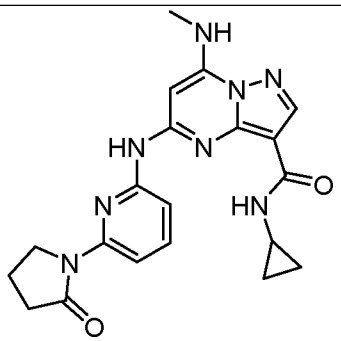
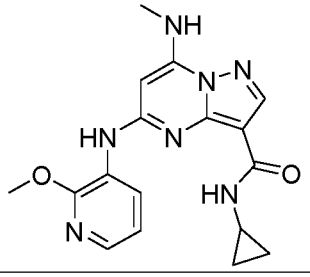
XXI-c

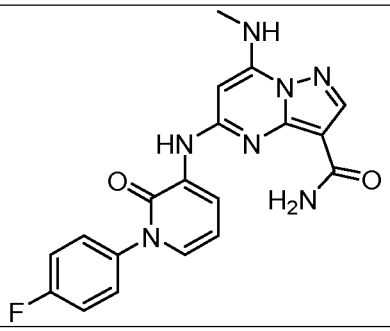
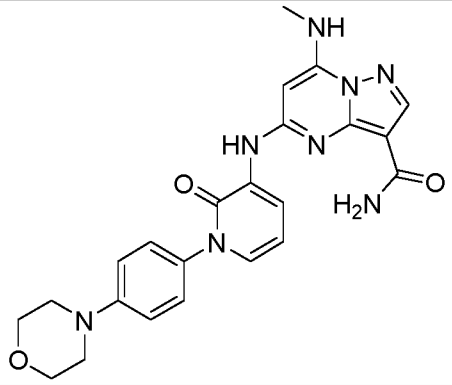
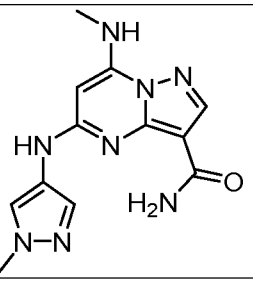
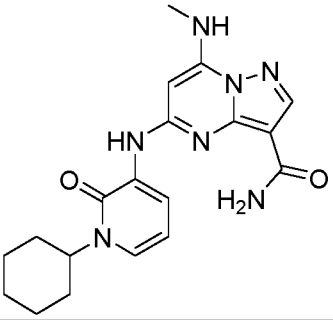
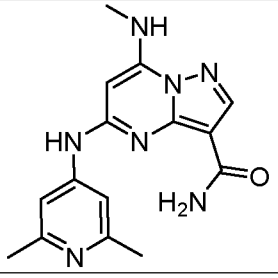
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de r, R^C, R^3 y R^{7A} es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

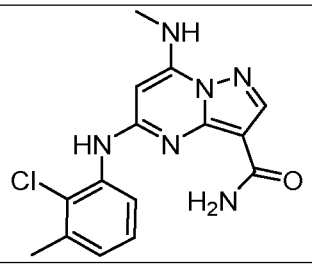
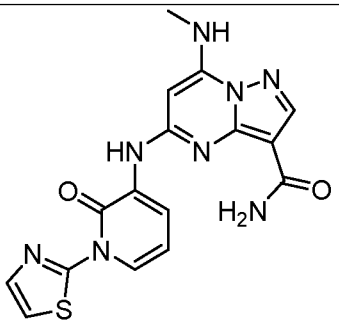
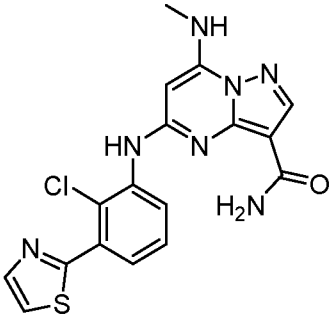
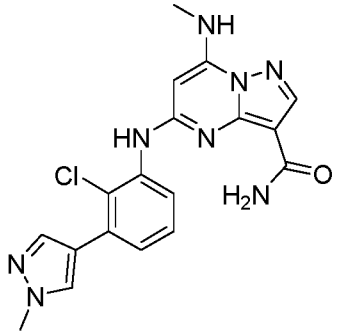
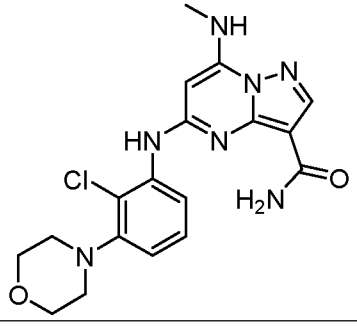
Determinados compuestos se exponen en la Tabla 1, a continuación. Los compuestos descritos en las reivindicaciones están marcados.

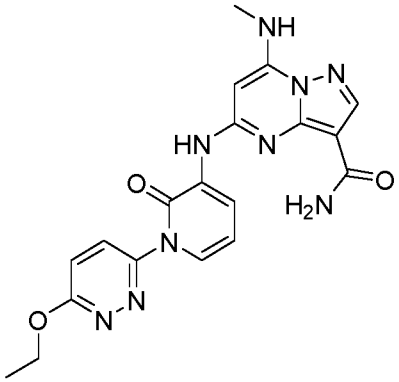
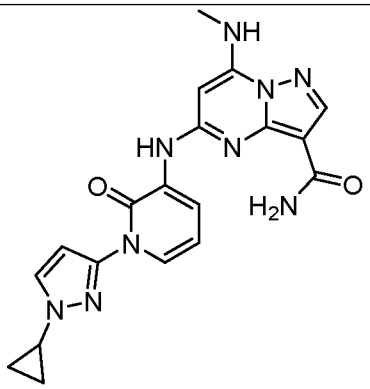
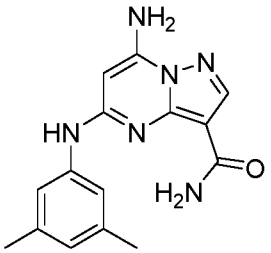
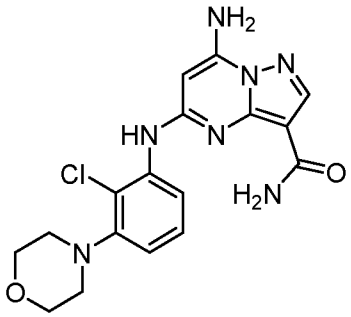
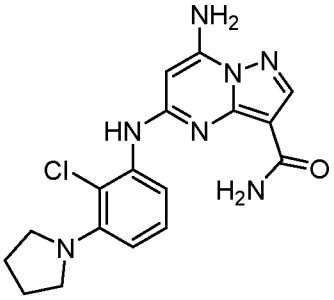
Tabla 1. Compuestos seleccionados (los compuestos descritos en las reivindicaciones están marcados

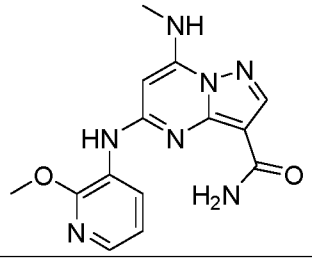
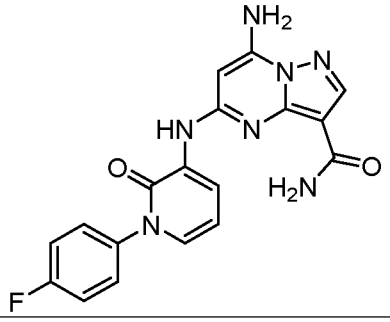
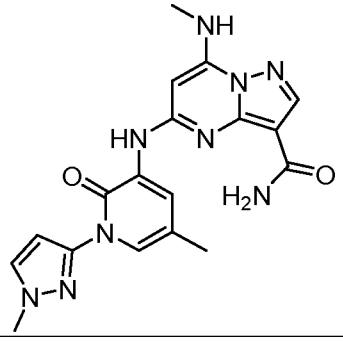
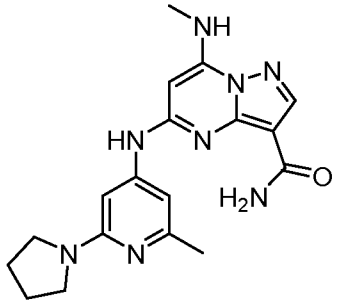
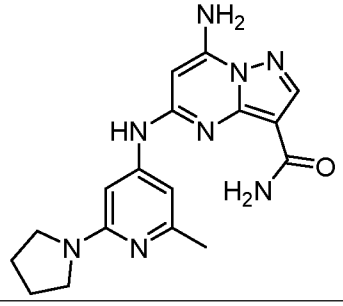
Compuesto	Estructura
I-1	
I-2	

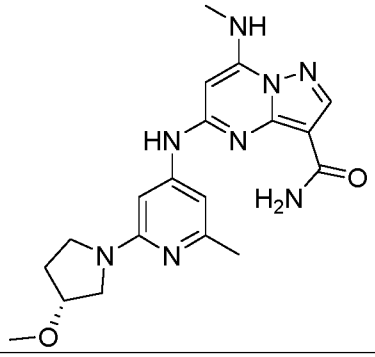
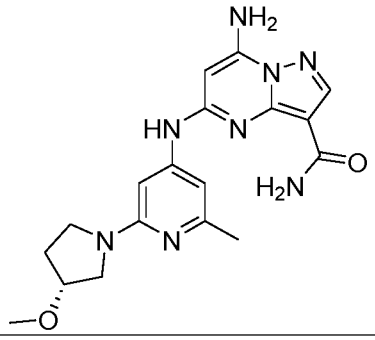
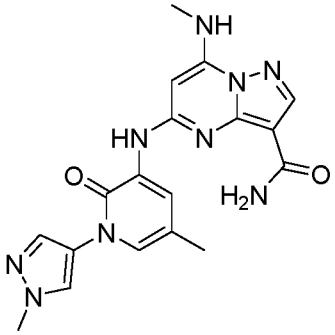
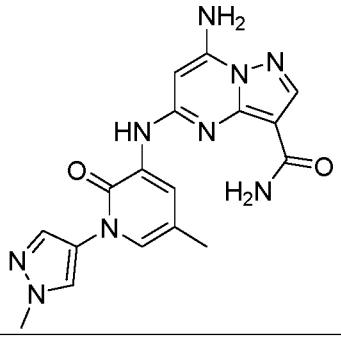
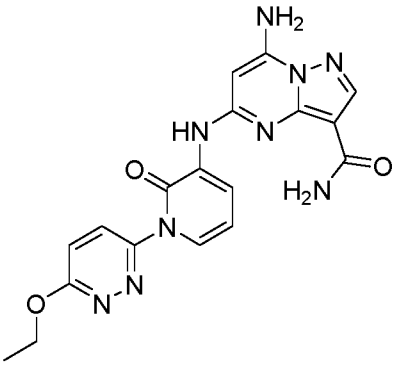
Compuesto	Estructura
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

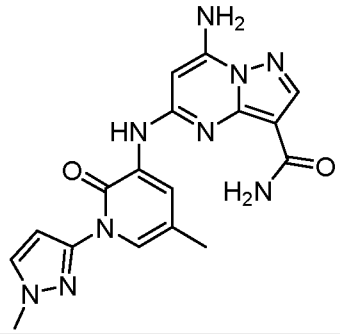
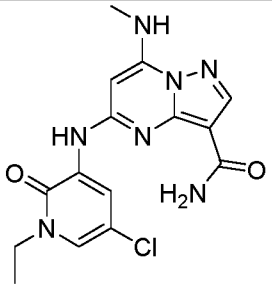
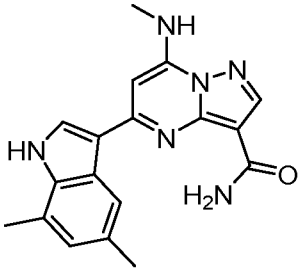
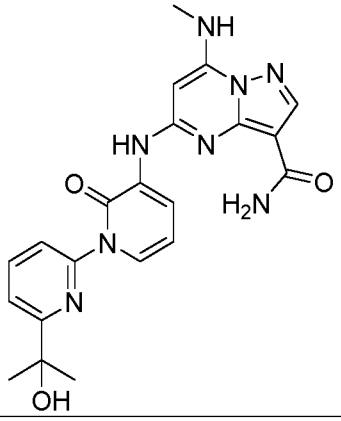
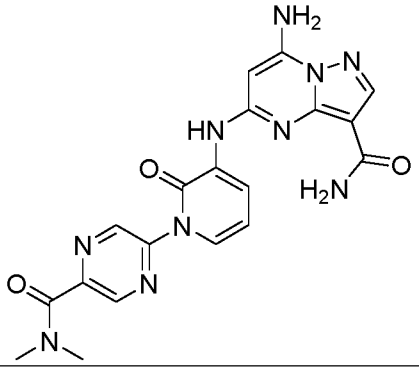
Compuesto	Estructura
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

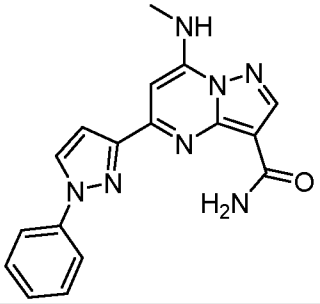
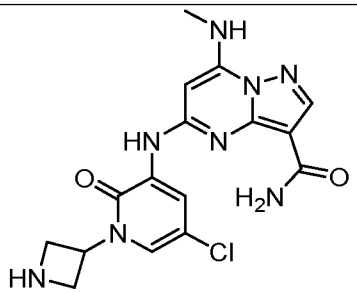
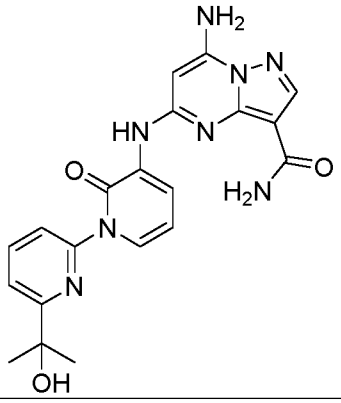
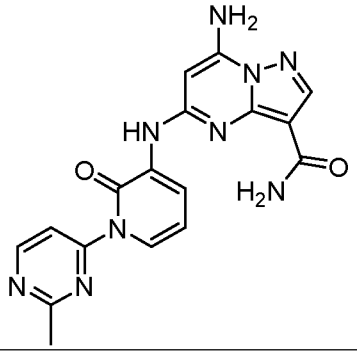
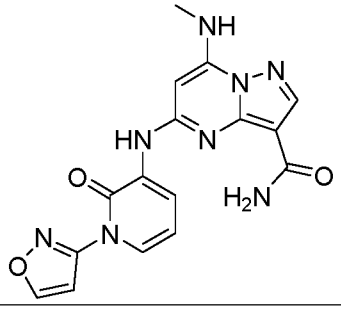
Compuesto	Estructura
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

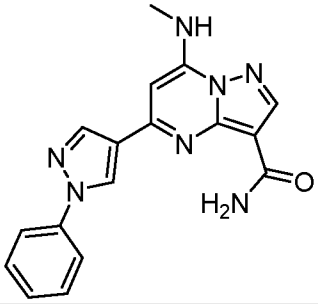
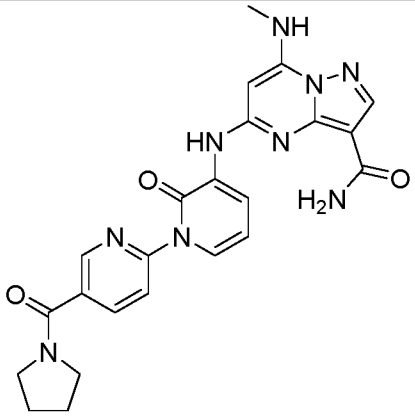
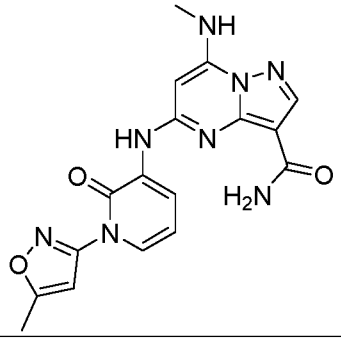
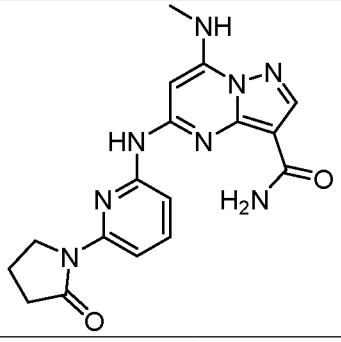
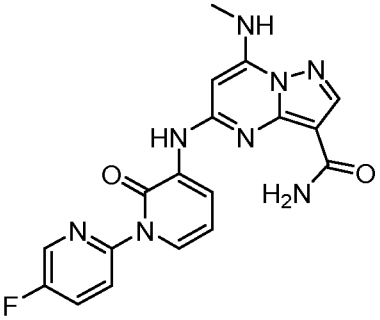
Compuesto	Estructura
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

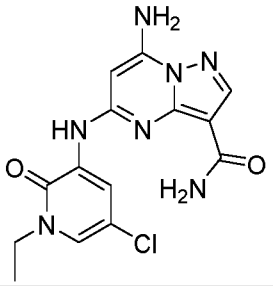
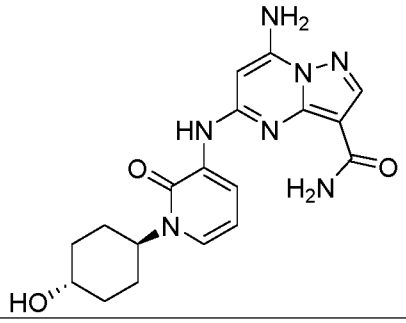
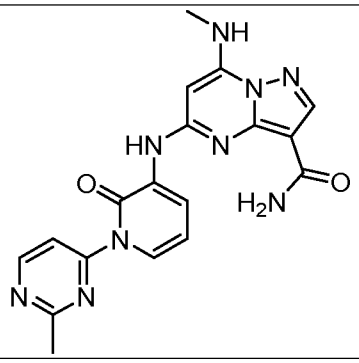
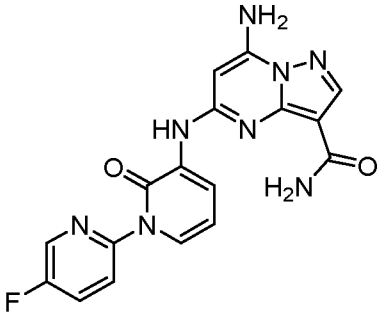
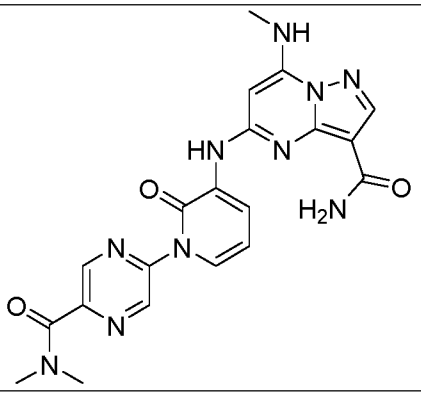
Compuesto	Estructura
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

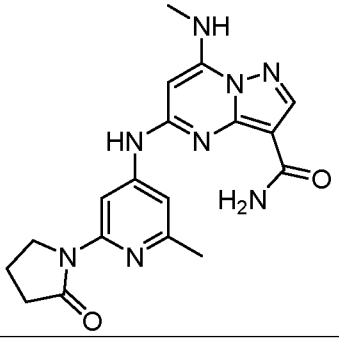
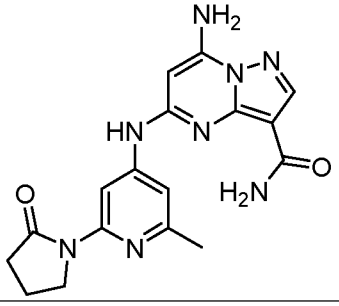
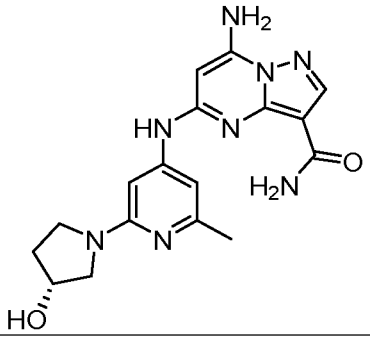
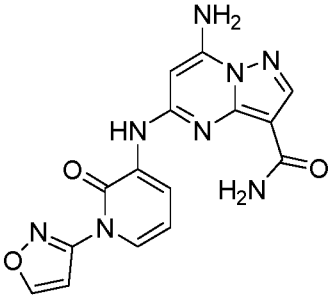
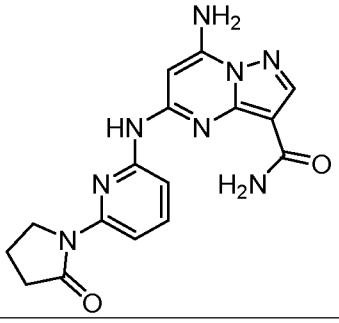
Compuesto	Estructura
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

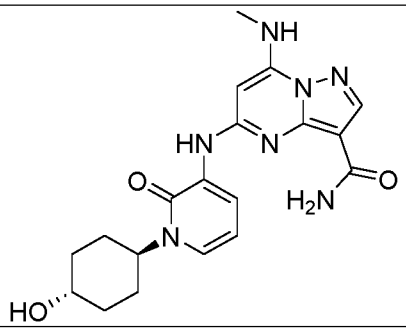
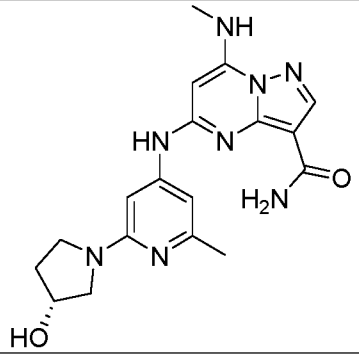
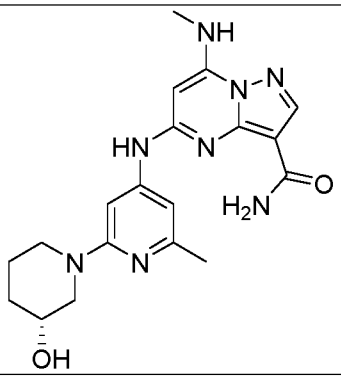
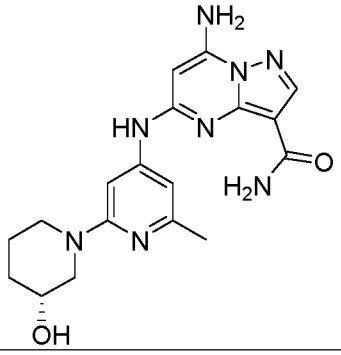
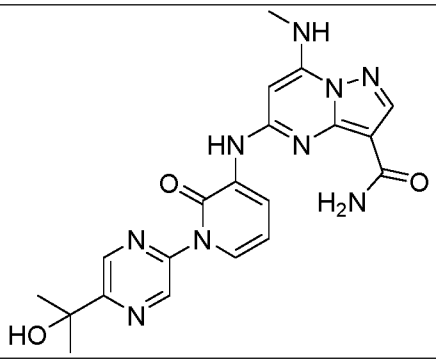
Compuesto	Estructura
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

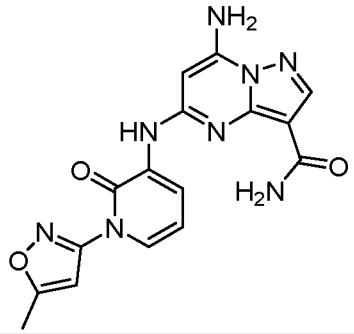
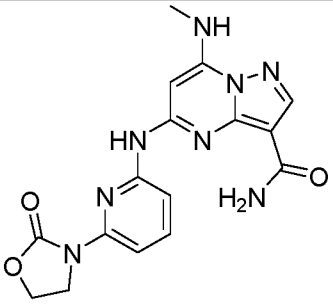
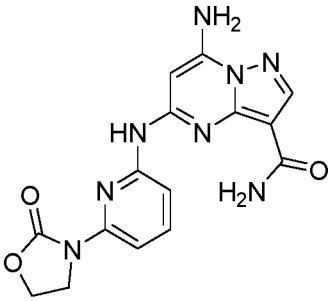
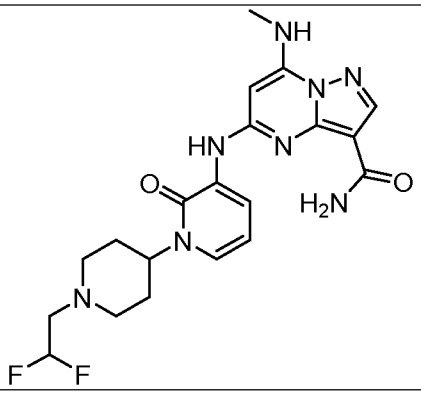
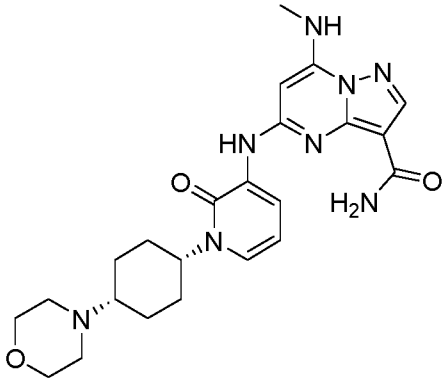
Compuesto	Estructura
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	

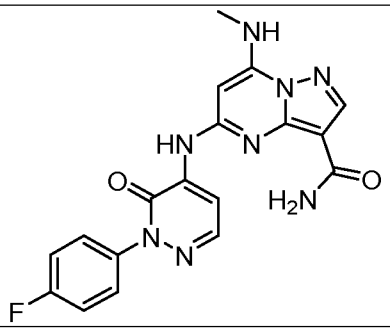
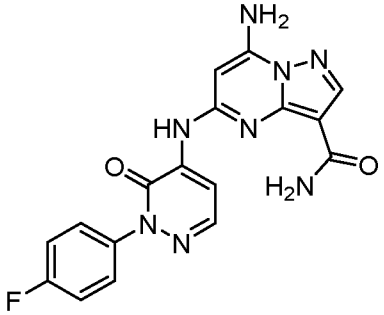
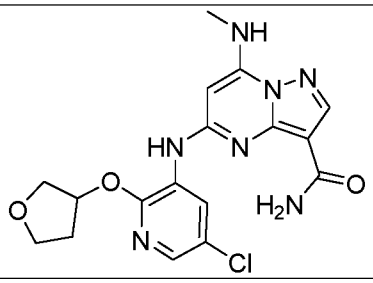
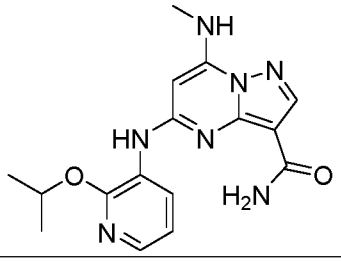
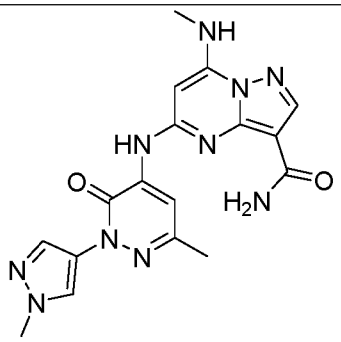
Compuesto	Estructura
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

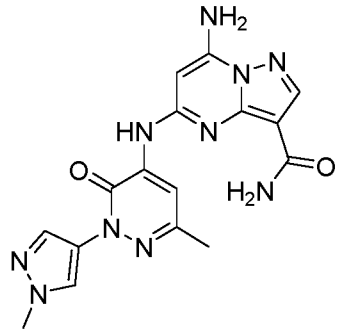
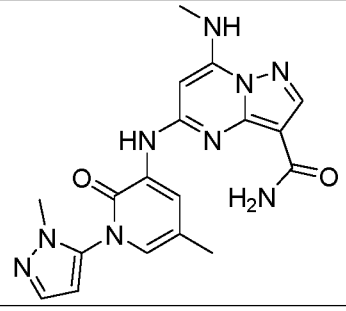
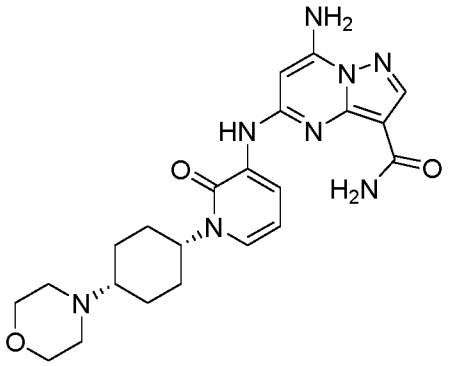
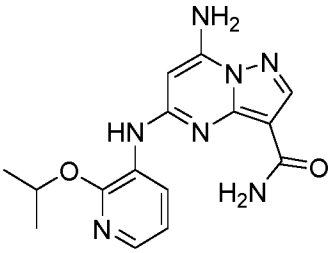
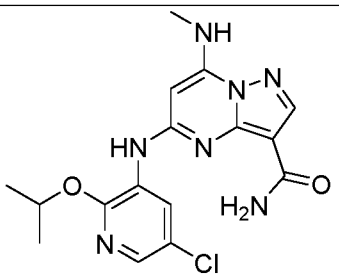
Compuesto	Estructura
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

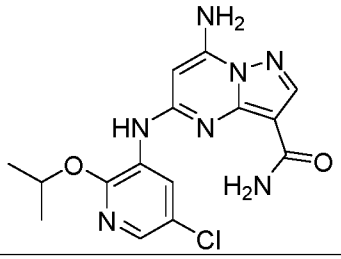
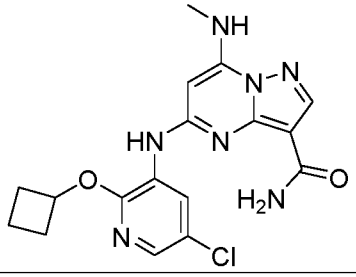
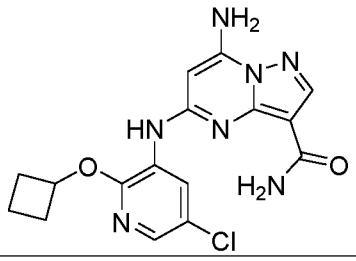
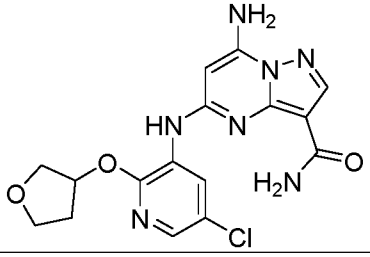
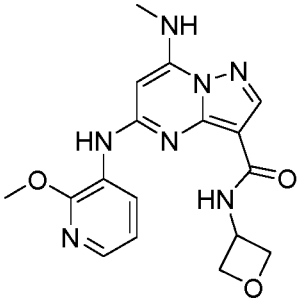
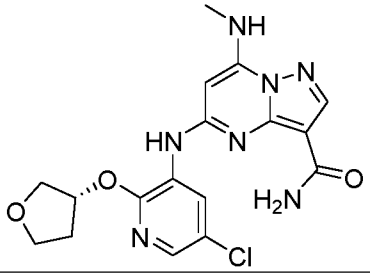
Compuesto	Estructura
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	

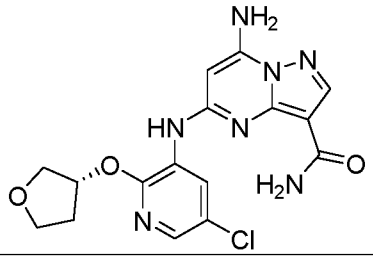
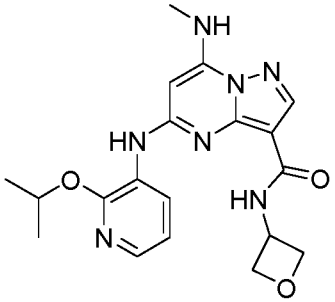
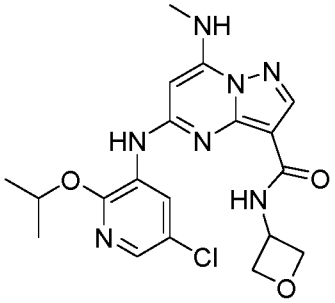
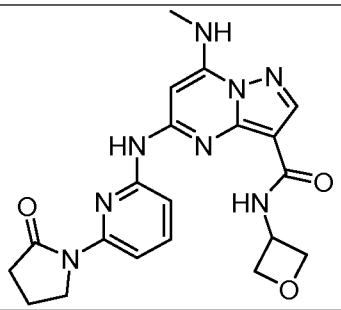
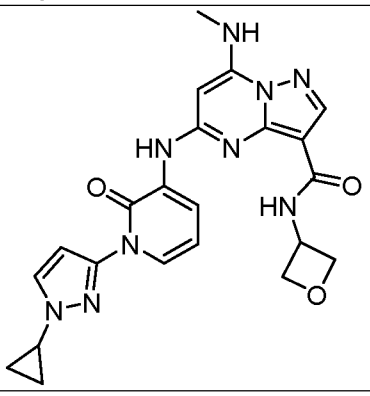
Compuesto	Estructura
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	

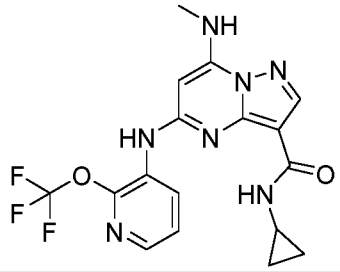
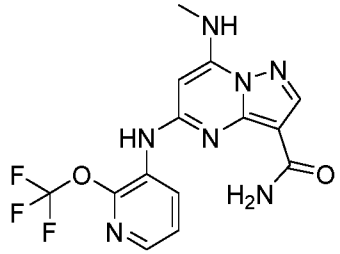
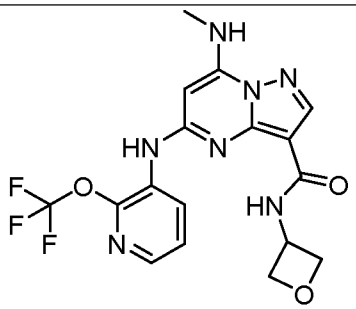
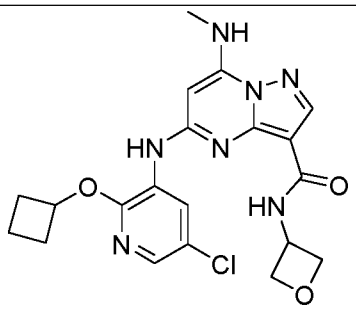
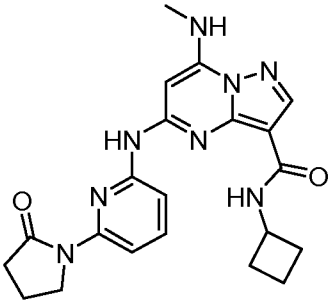
Compuesto	Estructura
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	

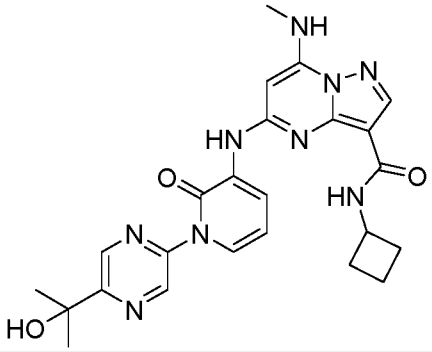
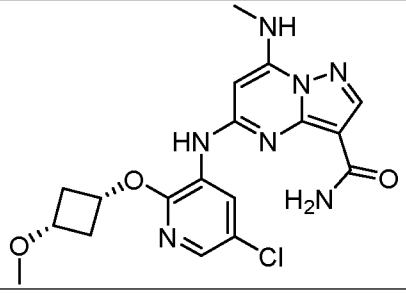
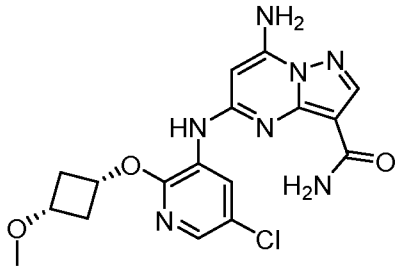
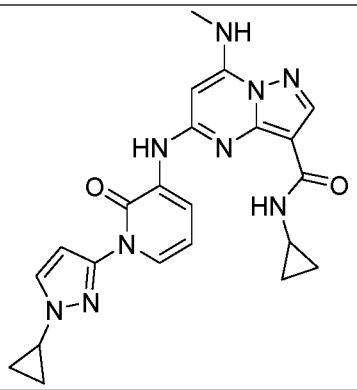
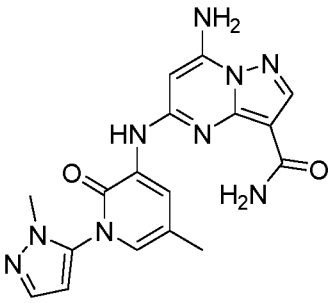
Compuesto	Estructura
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	

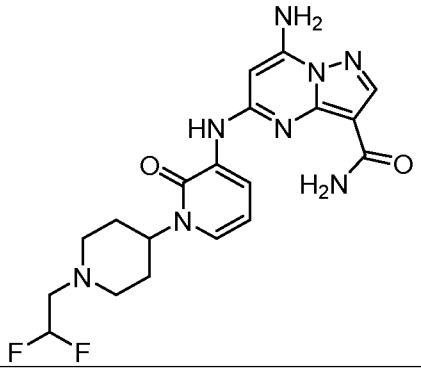
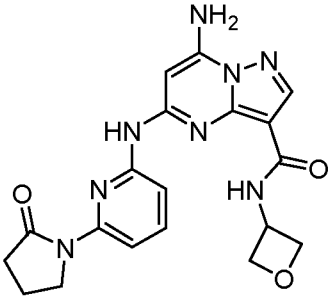
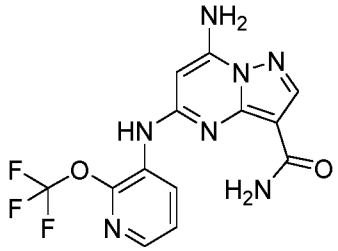
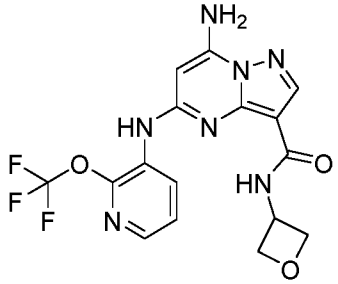
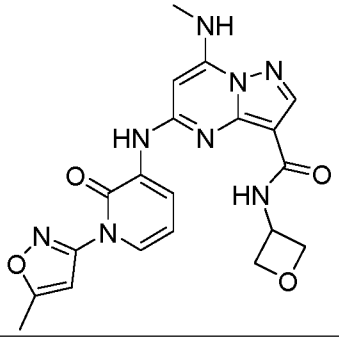
Compuesto	Estructura
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

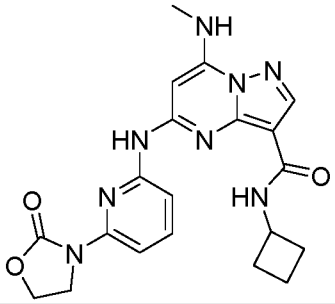
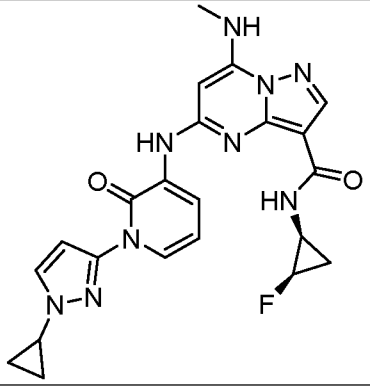
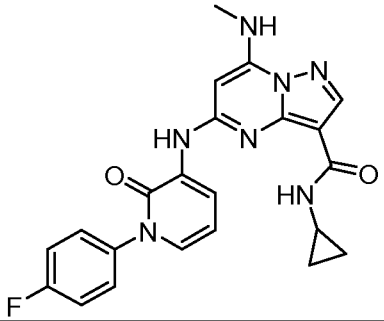
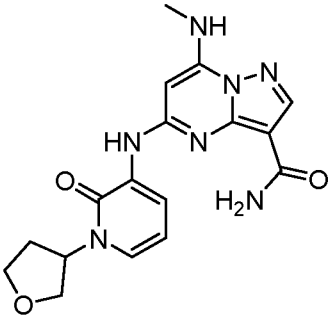
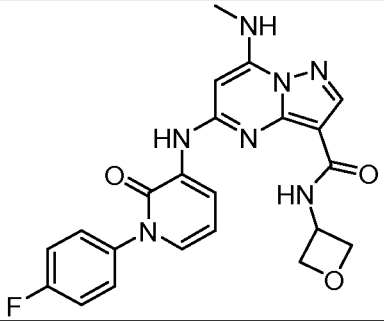
Compuesto	Estructura
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

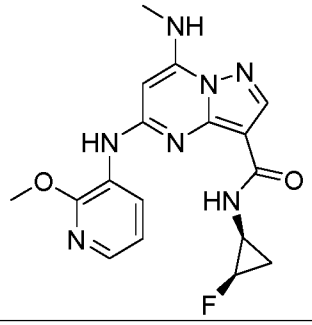
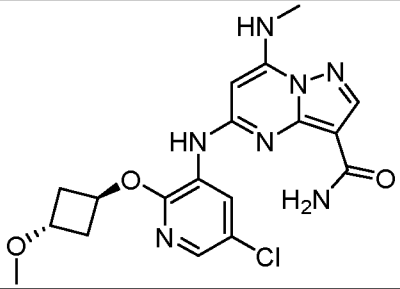
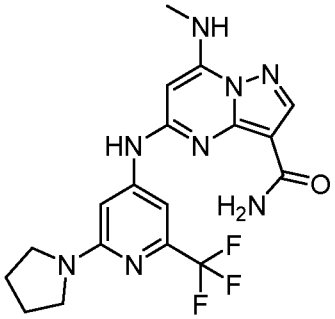
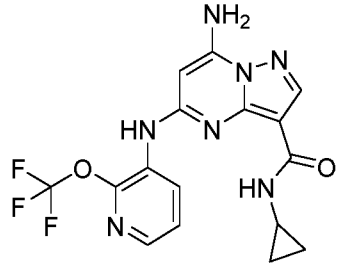
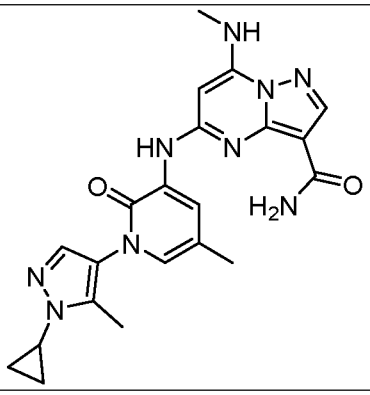
Compuesto	Estructura
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	

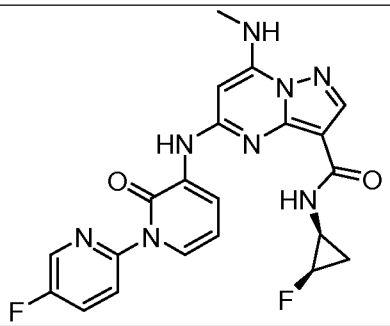
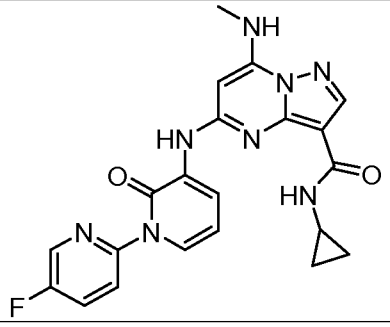
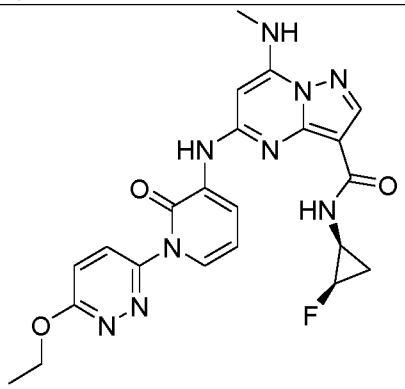
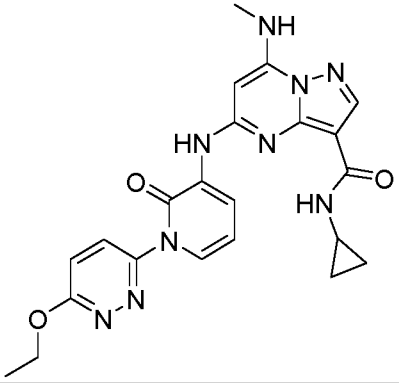
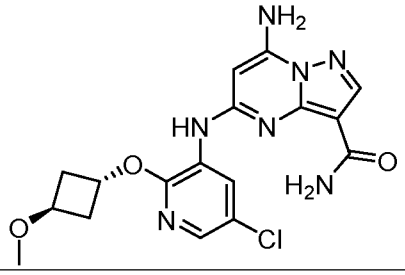
Compuesto	Estructura
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	

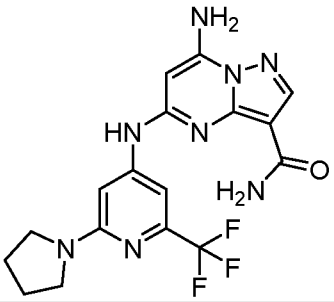
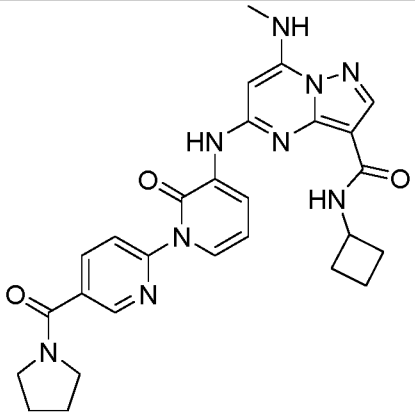
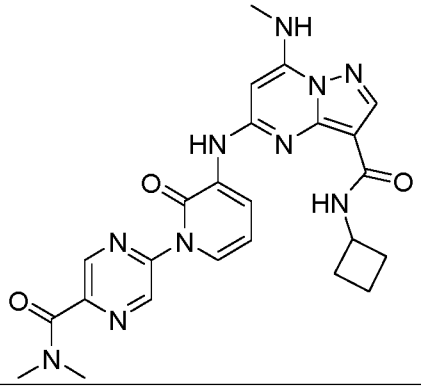
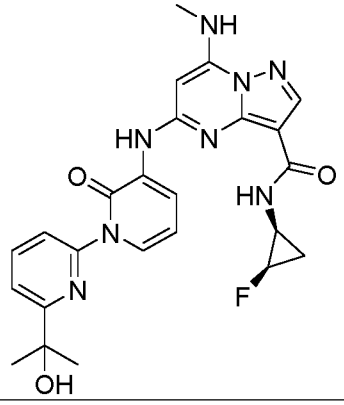
Compuesto	Estructura
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

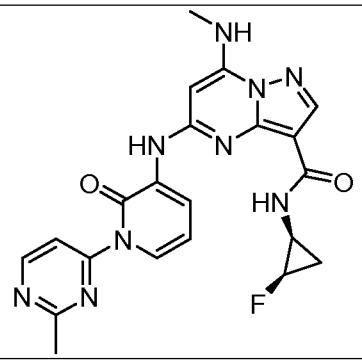
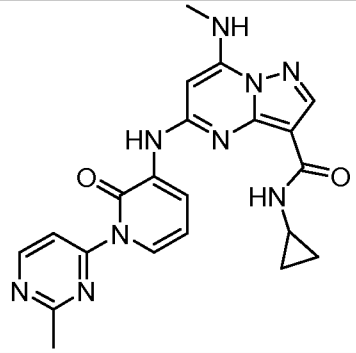
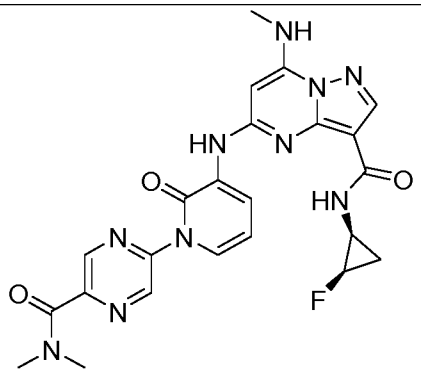
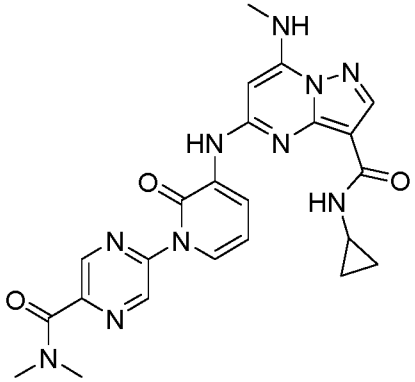
Compuesto	Estructura
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	

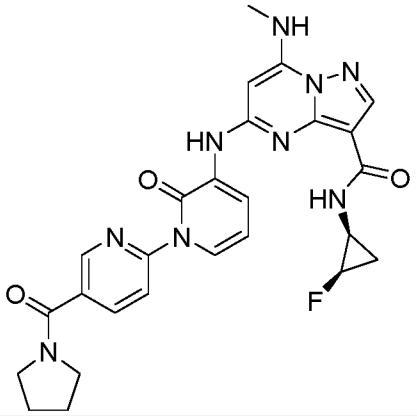
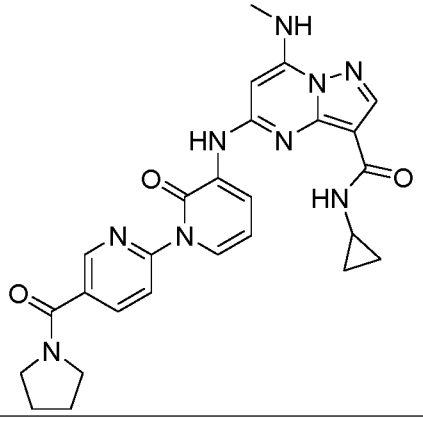
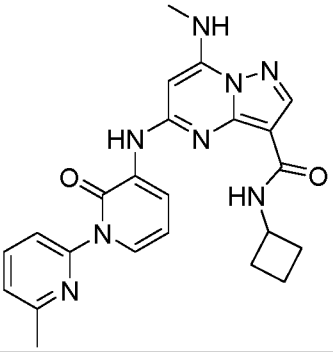
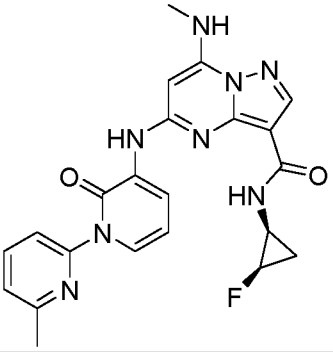
Compuesto	Estructura
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	

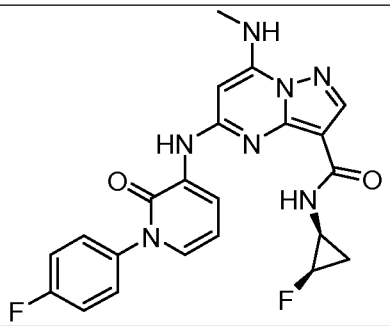
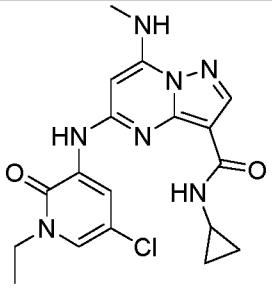
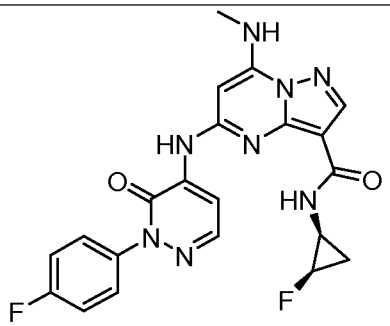
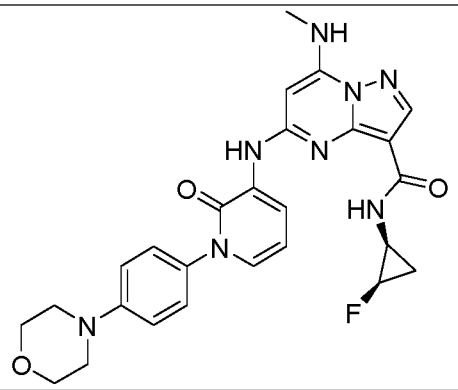
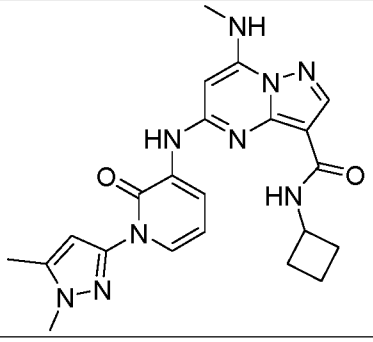
Compuesto	Estructura
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

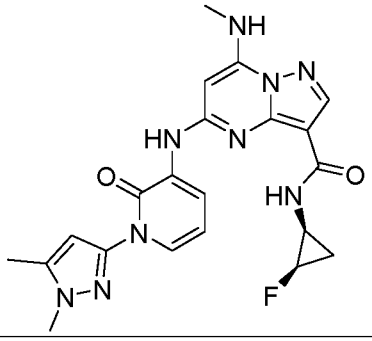
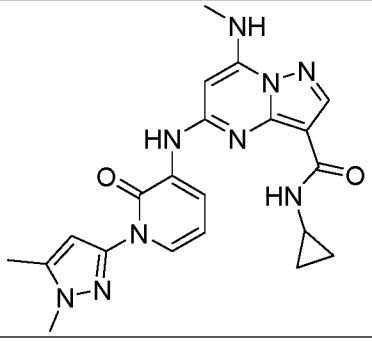
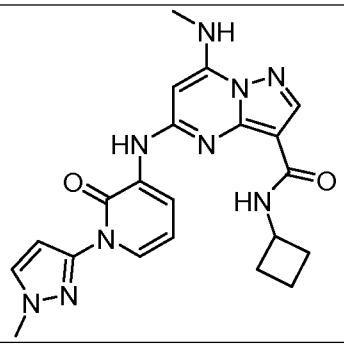
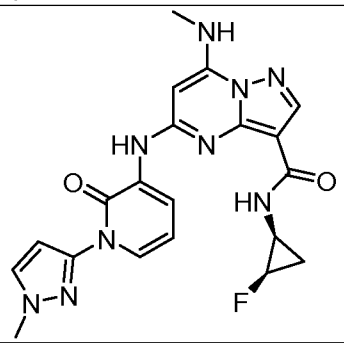
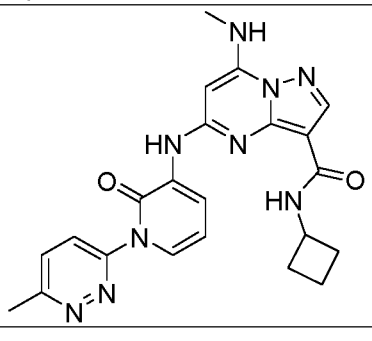
Compuesto	Estructura
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	

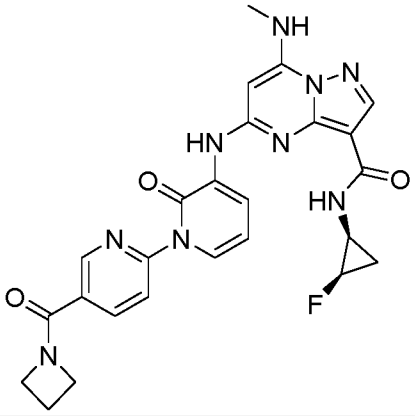
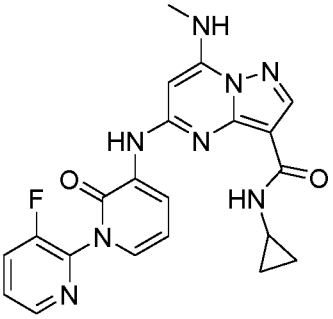
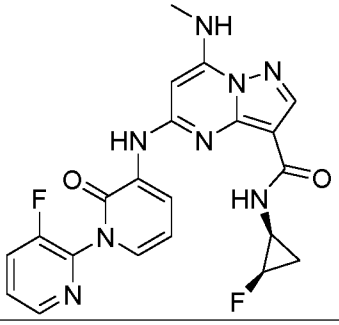
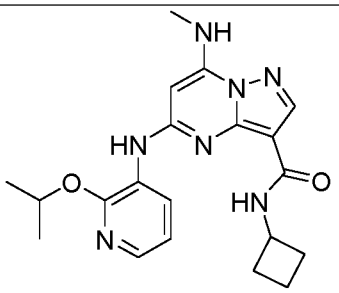
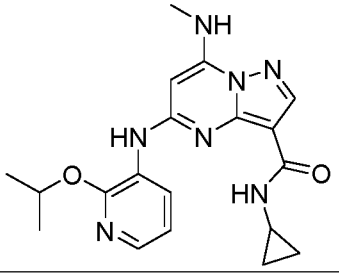
Compuesto	Estructura
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	

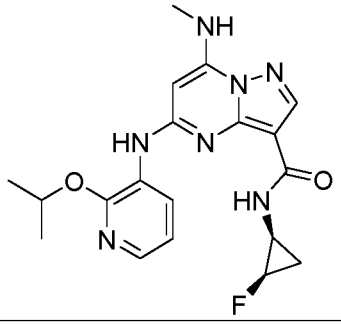
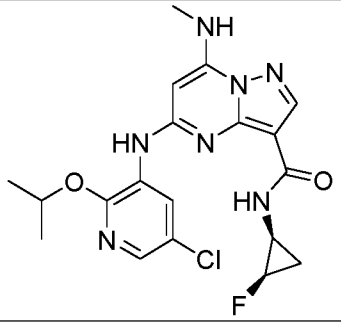
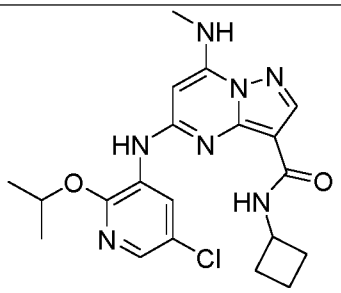
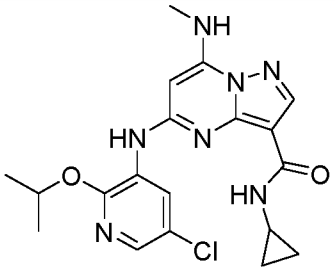
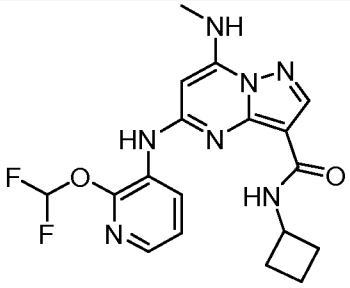
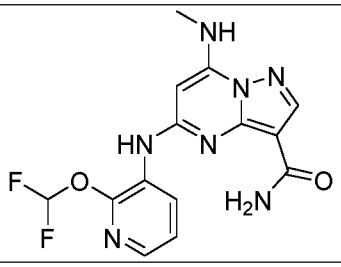
Compuesto	Estructura
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

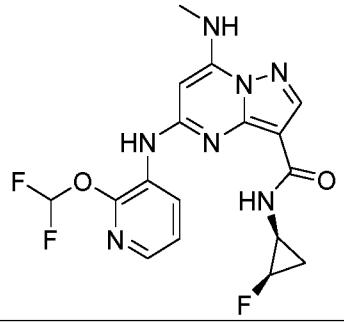
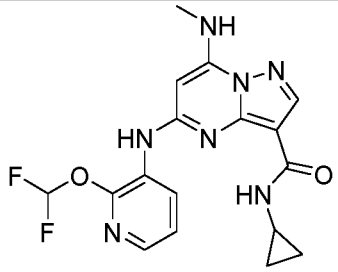
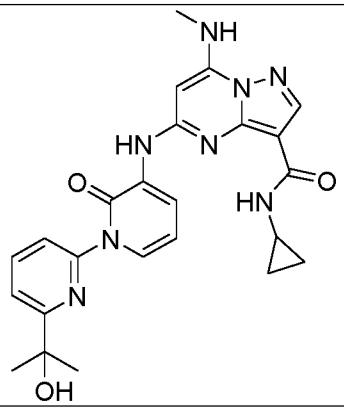
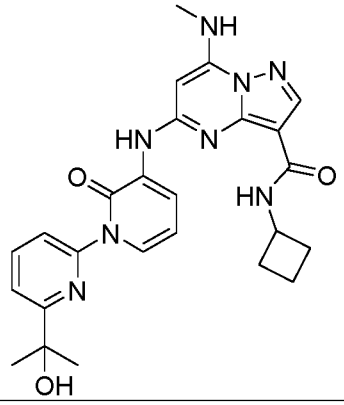
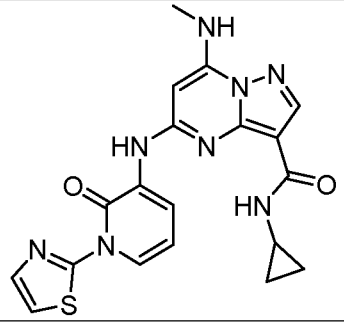
Compuesto	Estructura
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

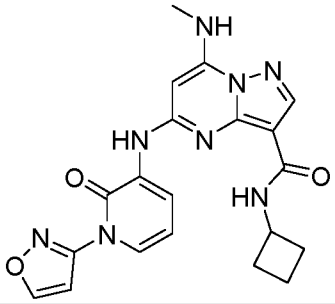
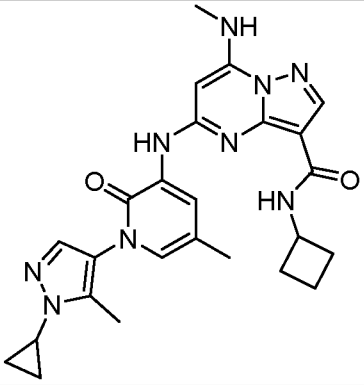
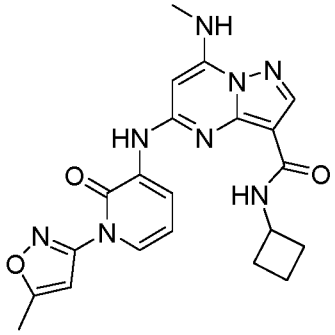
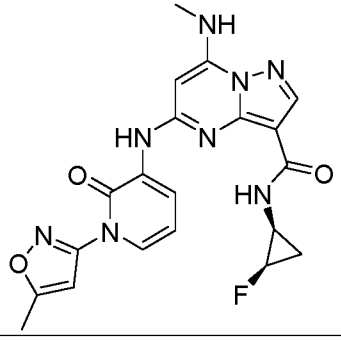
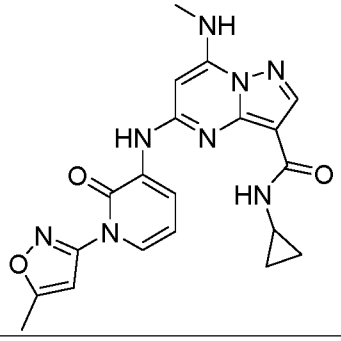
Compuesto	Estructura
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	

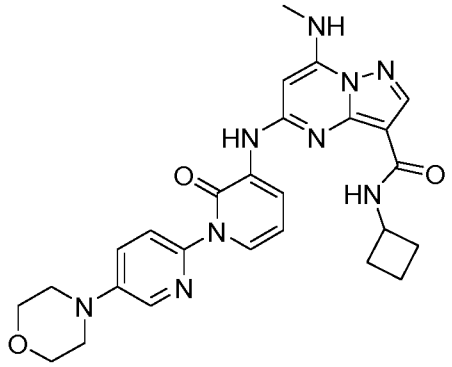
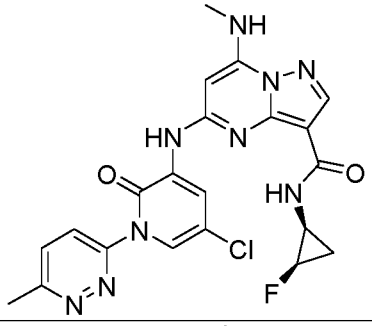
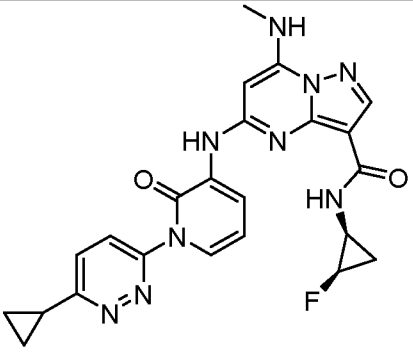
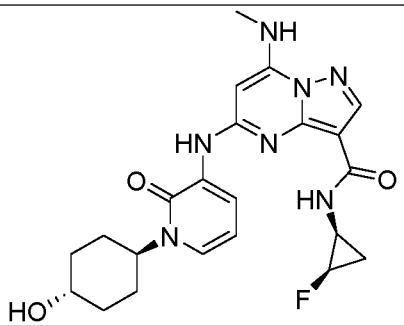
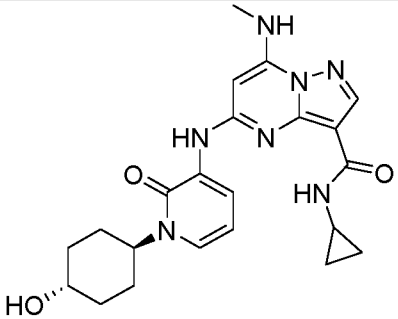
Compuesto	Estructura
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

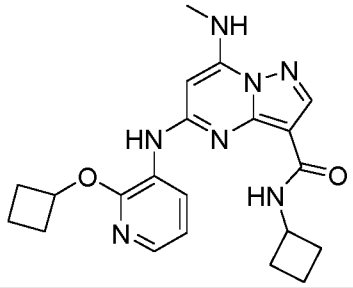
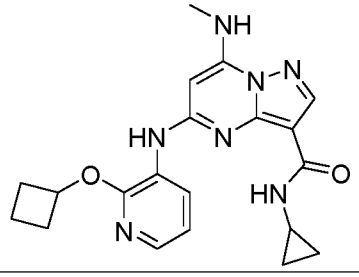
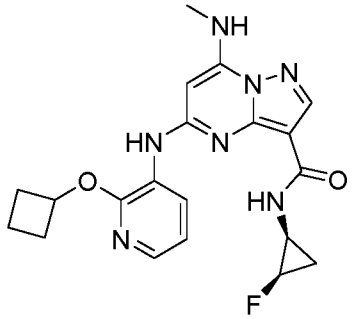
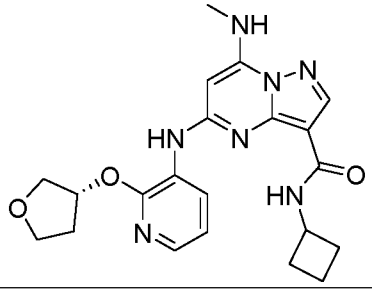
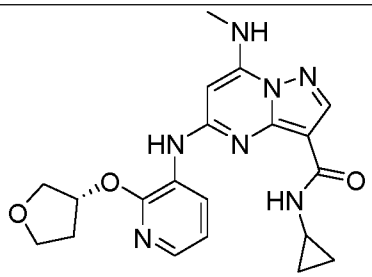
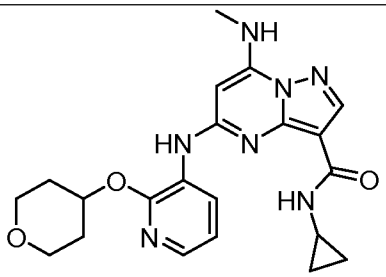
Compuesto	Estructura
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

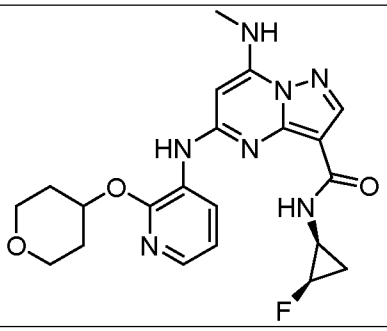
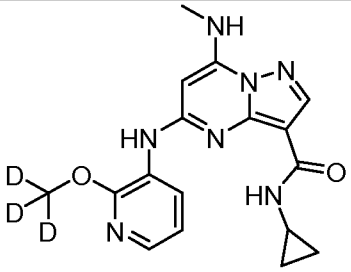
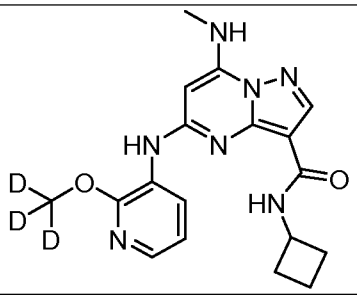
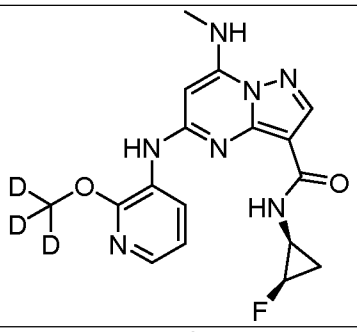
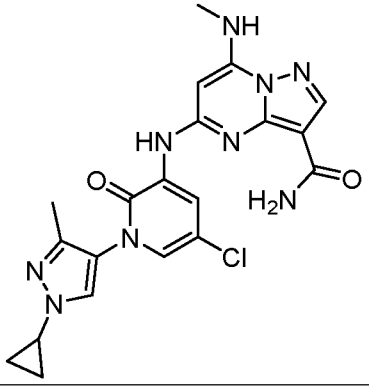
Compuesto	Estructura
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	

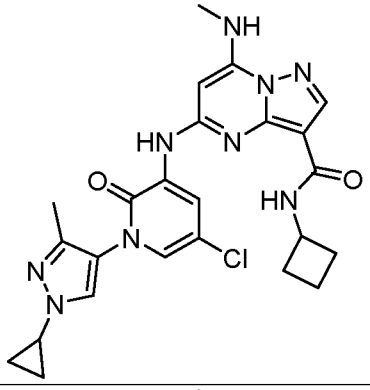
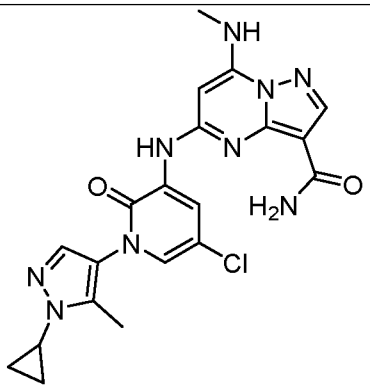
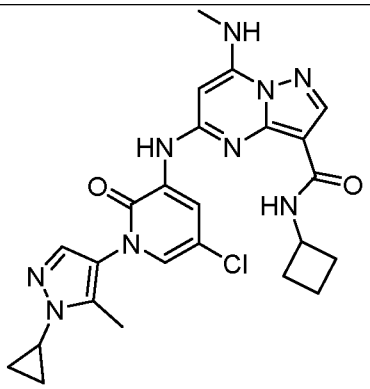
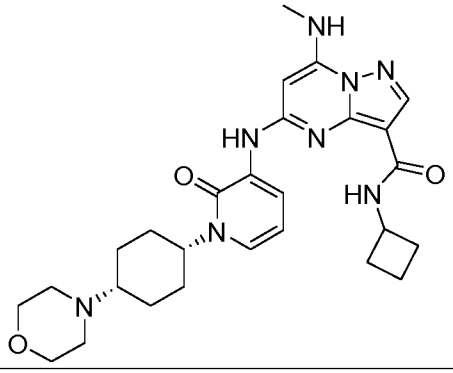
Compuesto	Estructura
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	

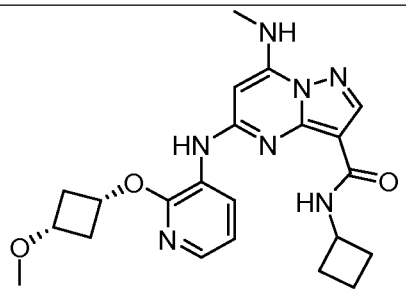
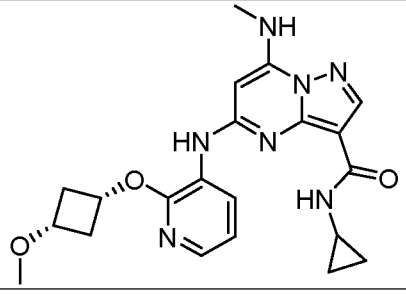
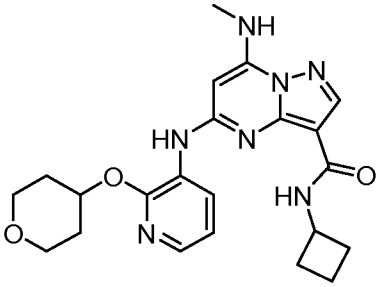
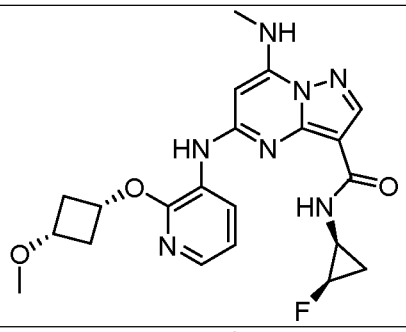
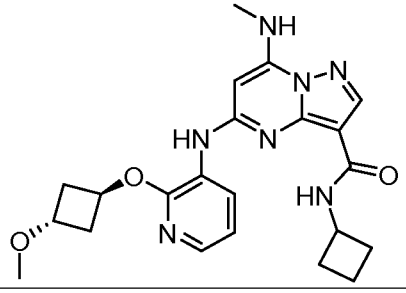
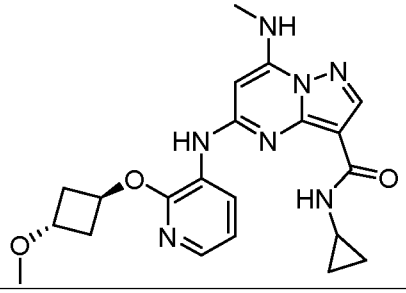
Compuesto	Estructura
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

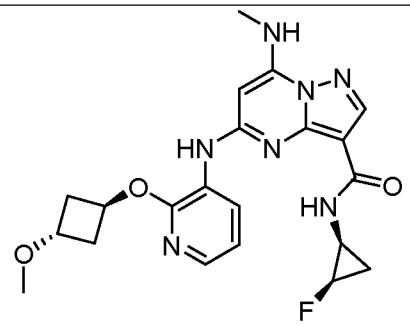
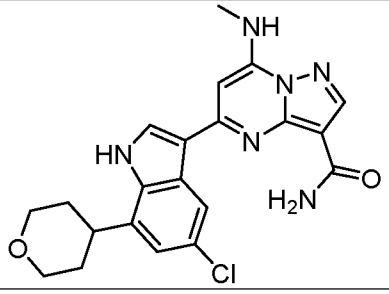
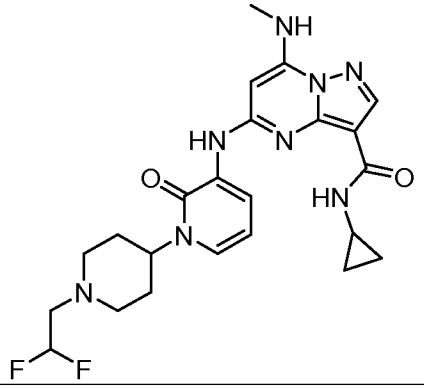
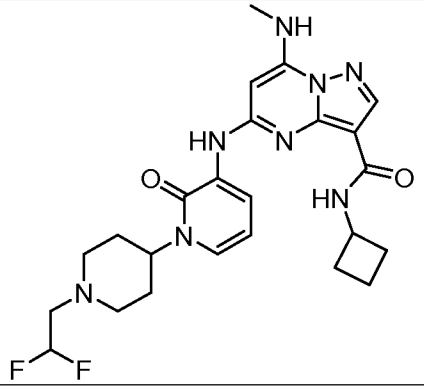
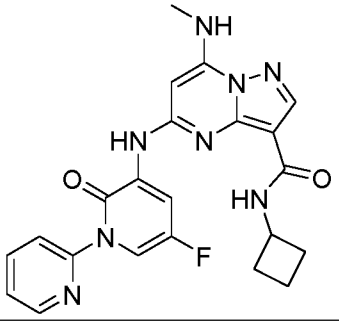
Compuesto	Estructura
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	

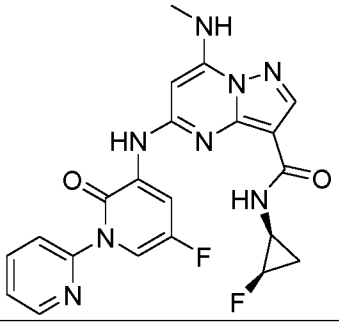
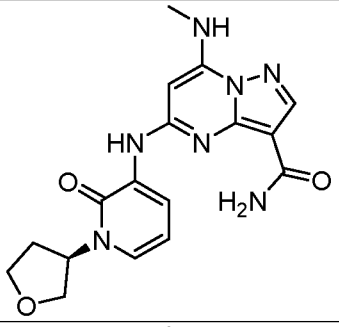
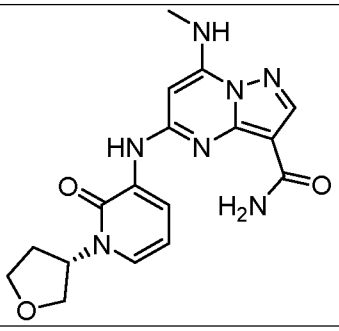
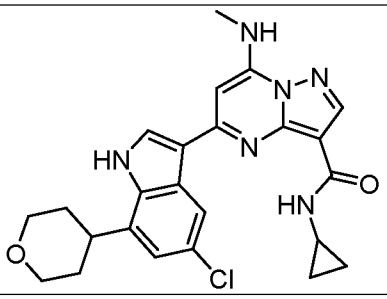
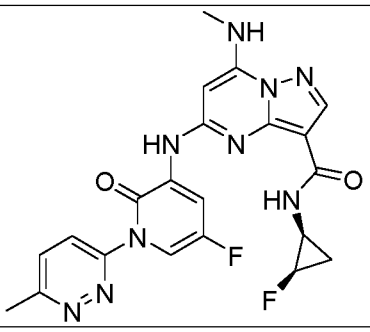
Compuesto	Estructura
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	

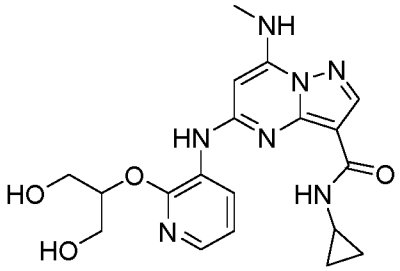
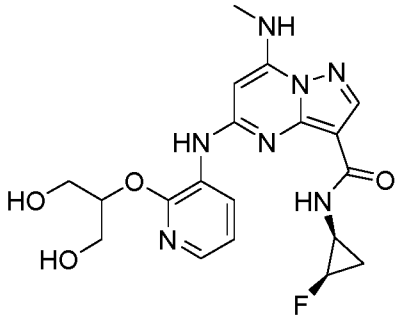
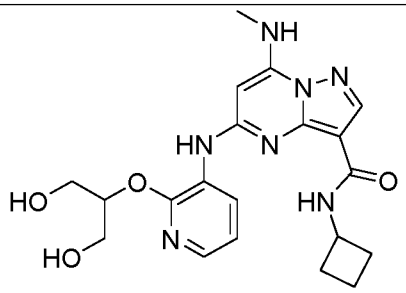
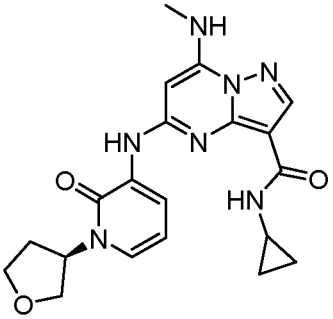
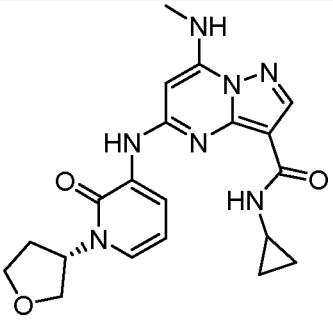
Compuesto	Estructura
I-174	
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

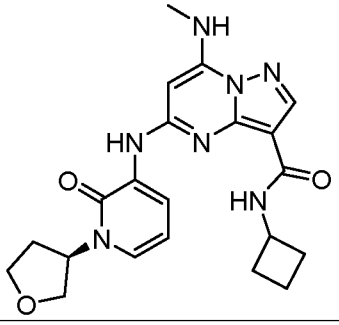
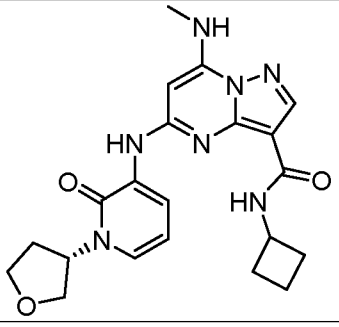
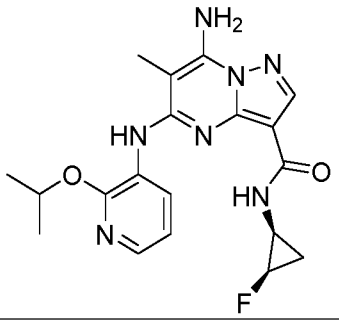
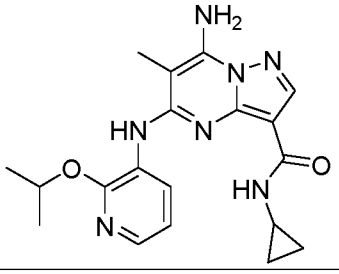
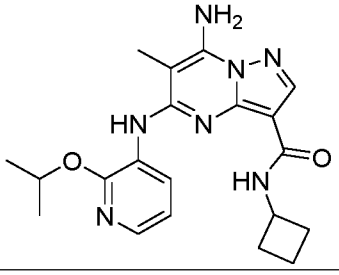
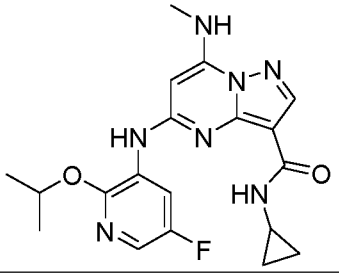
Compuesto	Estructura
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	

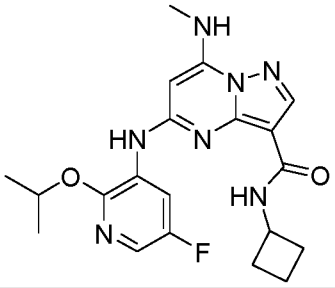
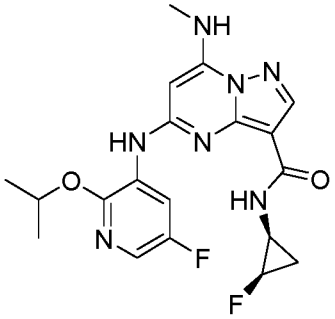
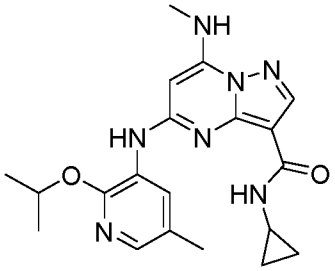
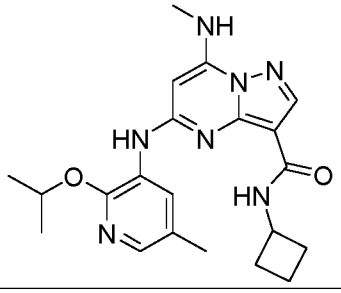
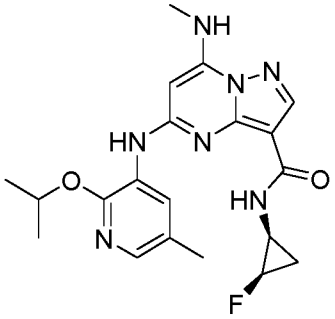
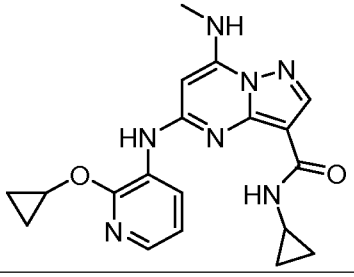
Compuesto	Estructura
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

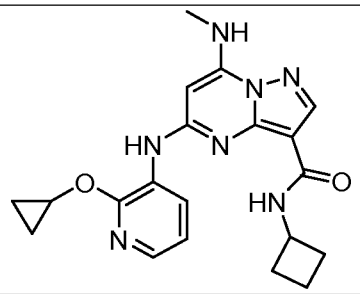
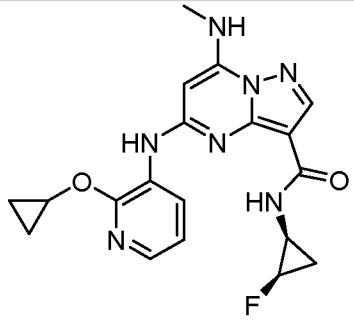
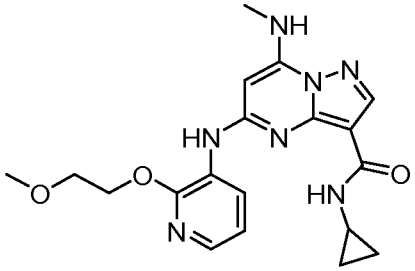
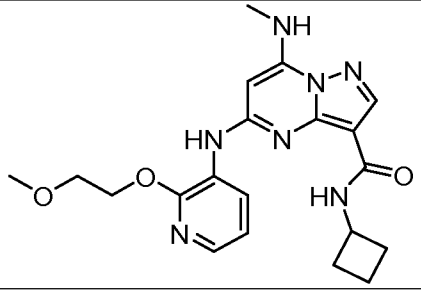
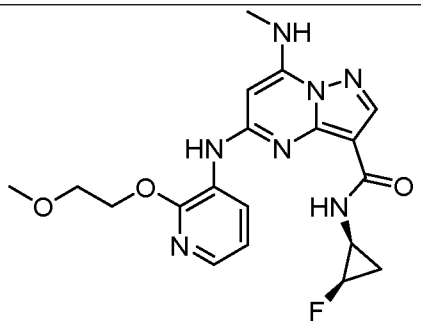
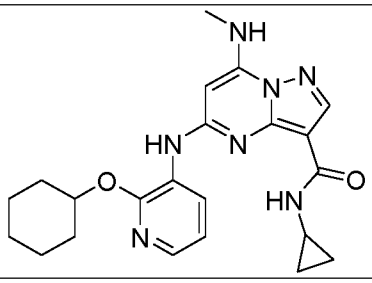
Compuesto	Estructura
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

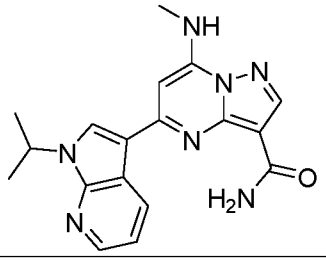
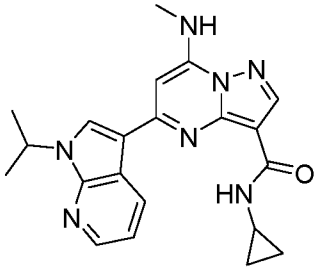
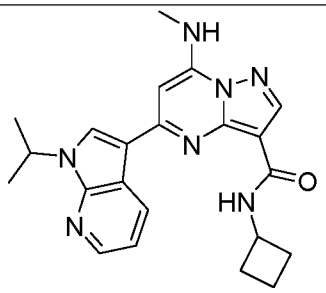
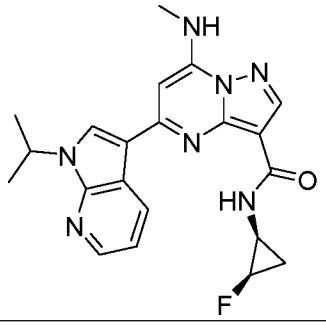
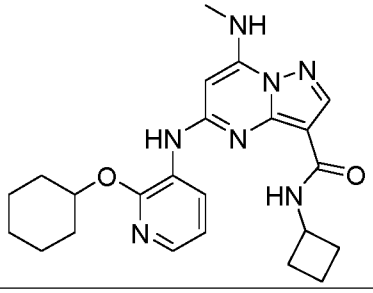
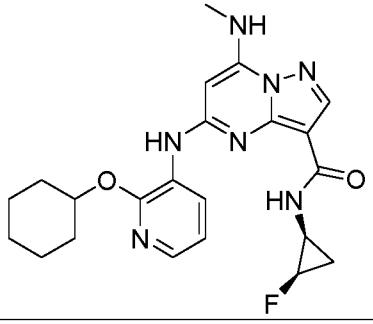
Compuesto	Estructura
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	

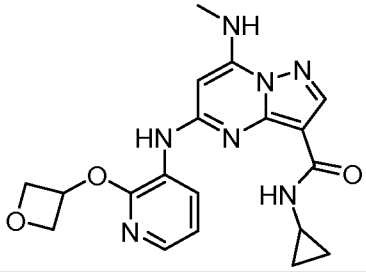
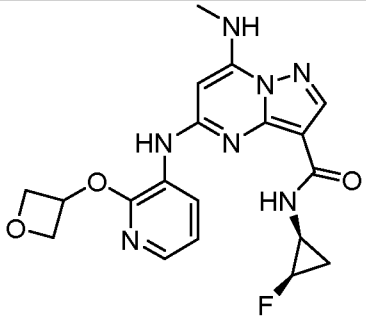
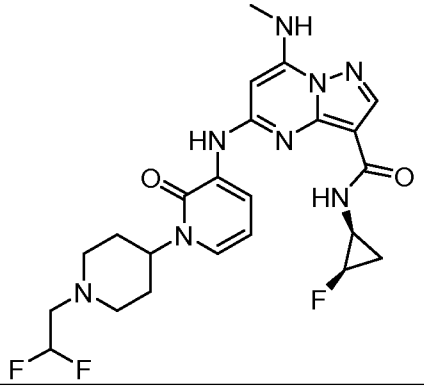
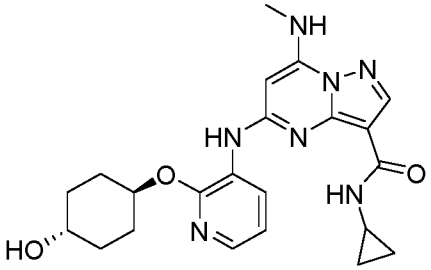
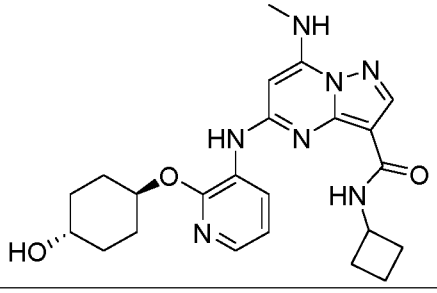
Compuesto	Estructura
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	

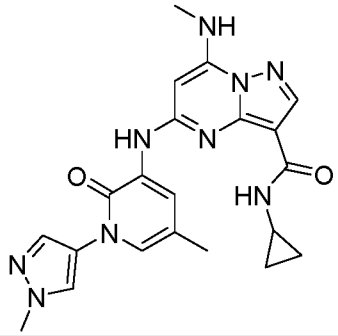
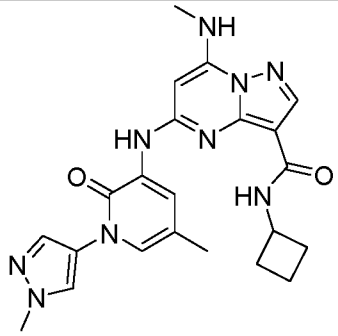
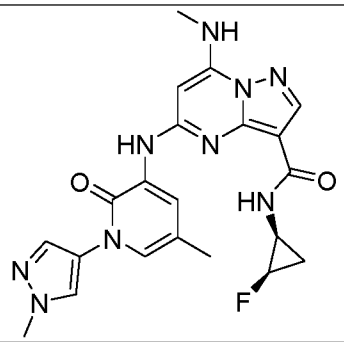
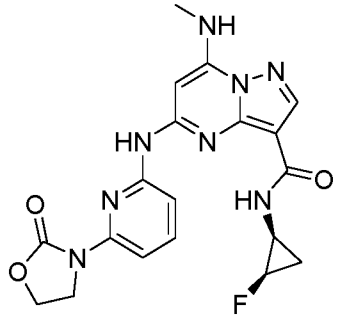
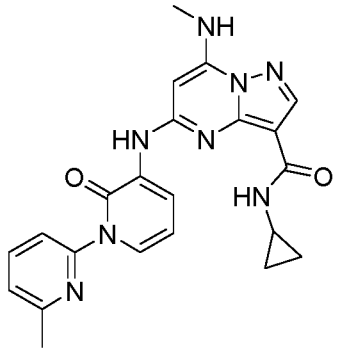
Compuesto	Estructura
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	

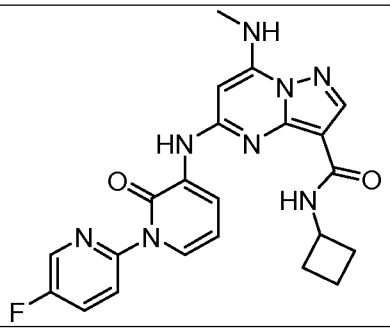
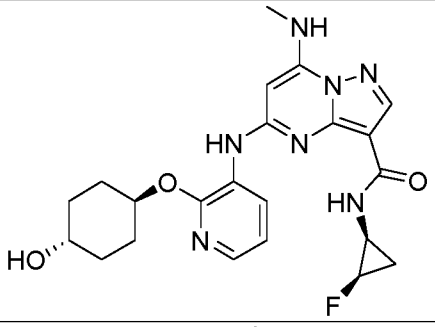
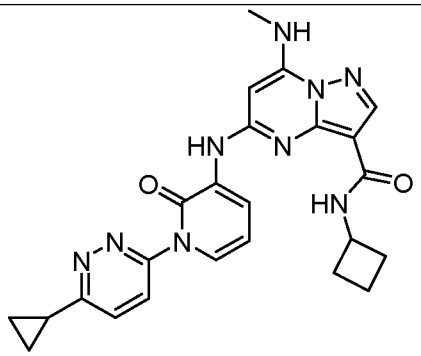
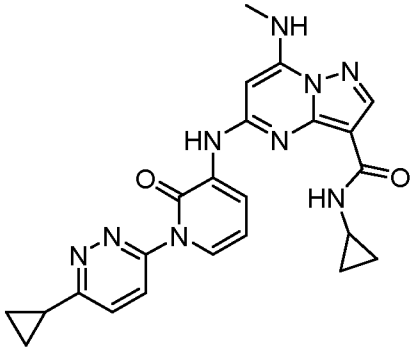
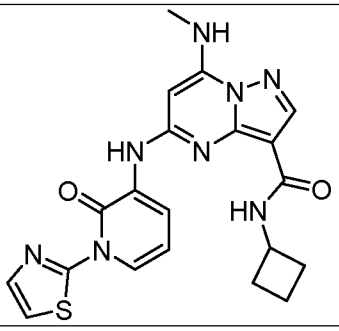
Compuesto	Estructura
I-210	
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	

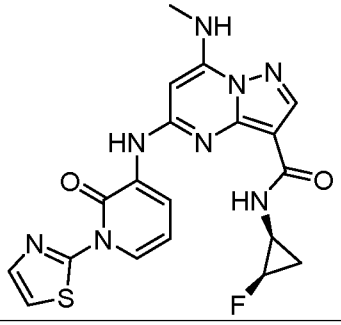
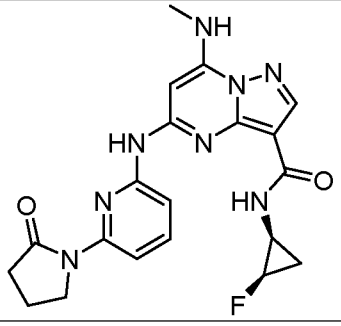
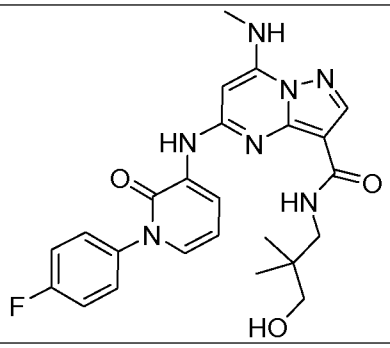
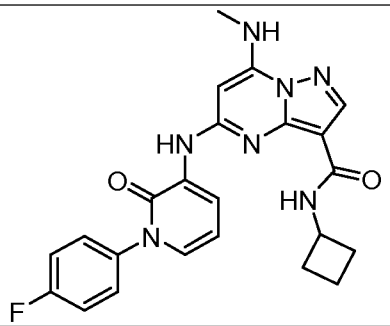
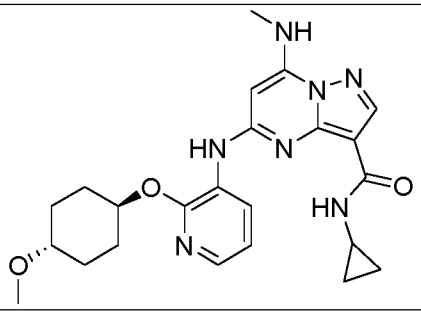
Compuesto	Estructura
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	

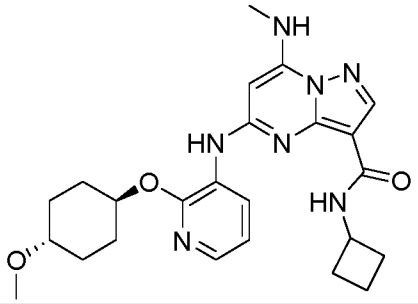
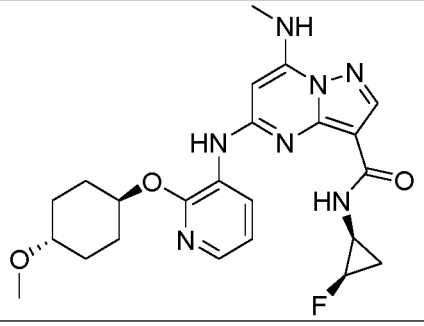
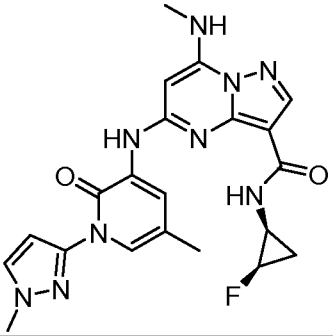
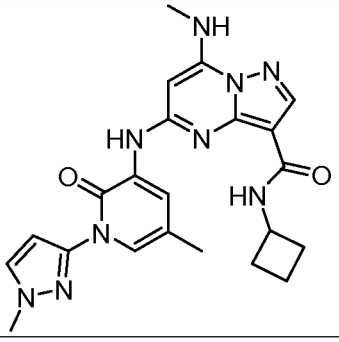
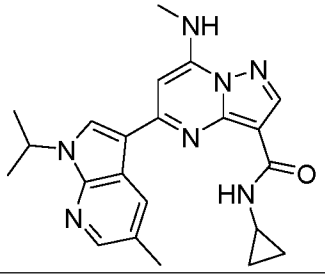
Compuesto	Estructura
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	

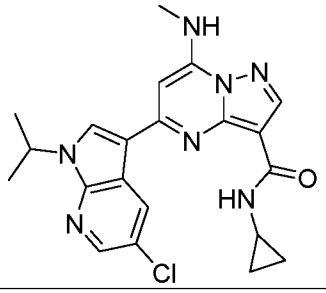
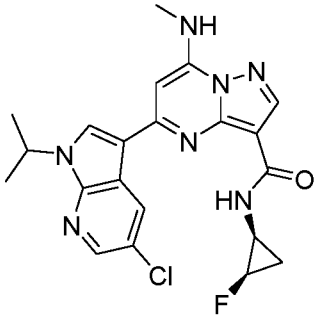
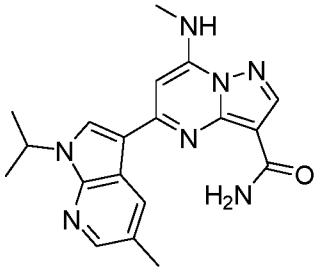
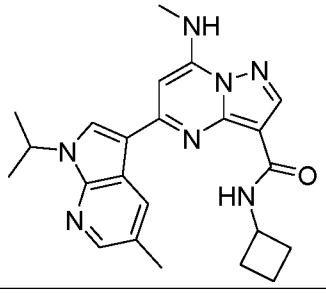
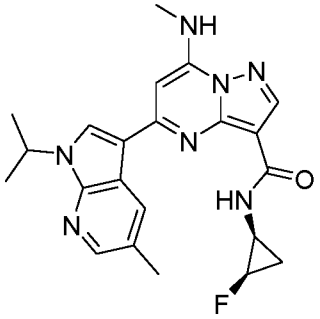
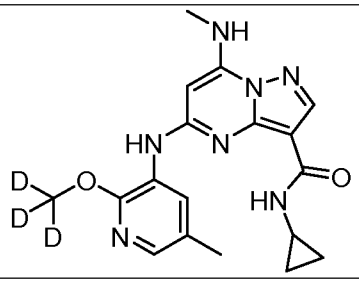
Compuesto	Estructura
I-228	
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	

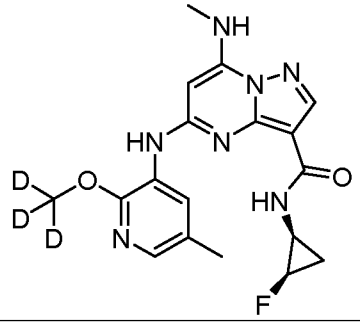
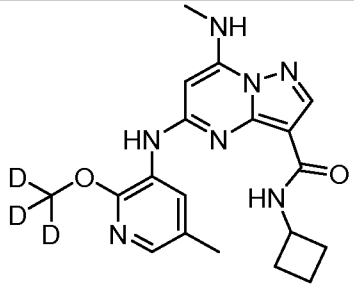
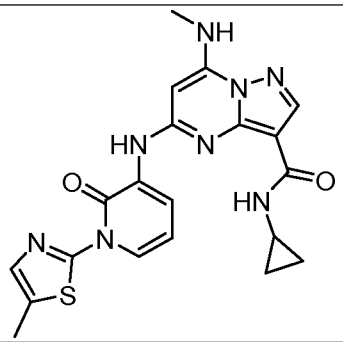
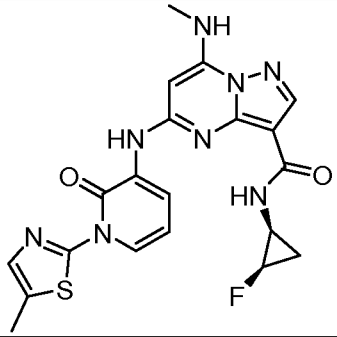
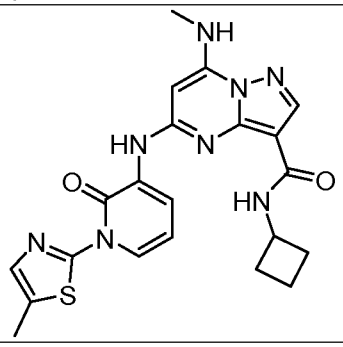
Compuesto	Estructura
I-233	
I-234	
I-235	
I-236	
I-237	

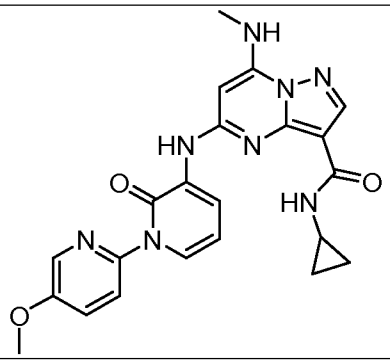
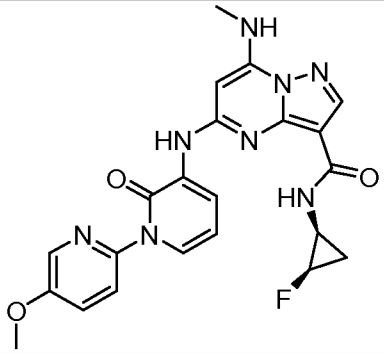
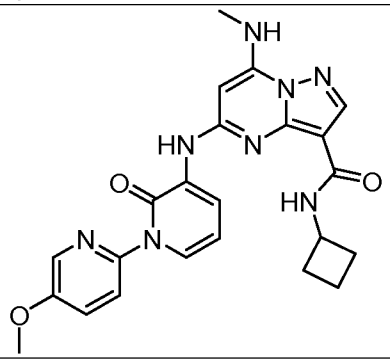
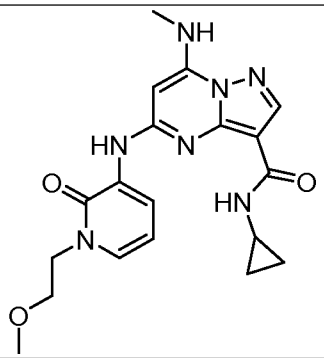
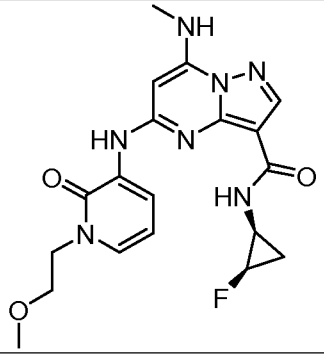
Compuesto	Estructura
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	
I-242	

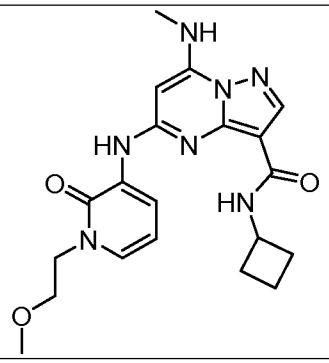
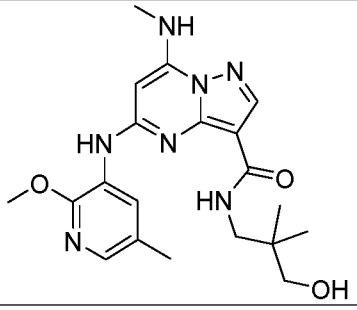
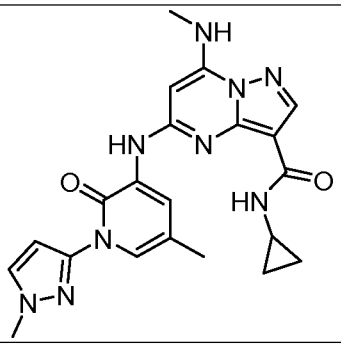
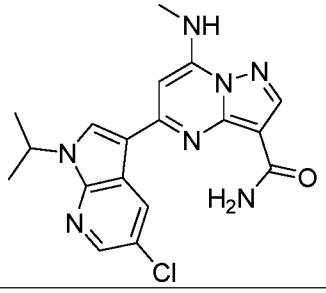
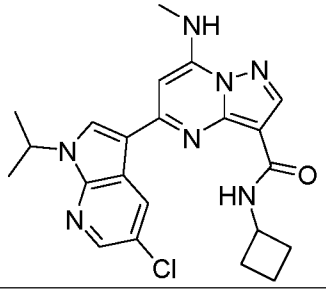
Compuesto	Estructura
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

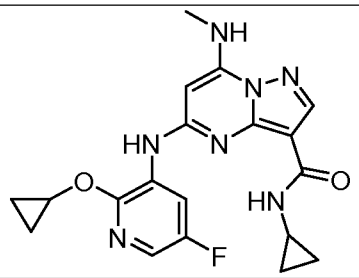
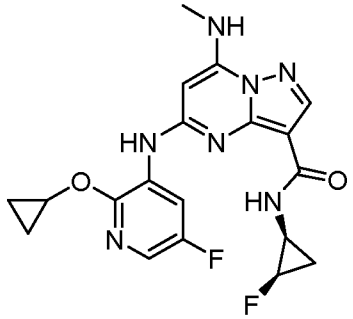
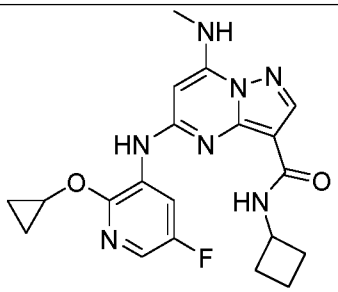
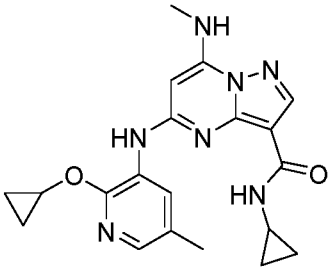
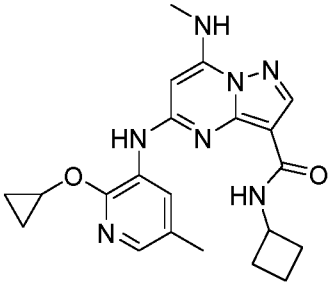
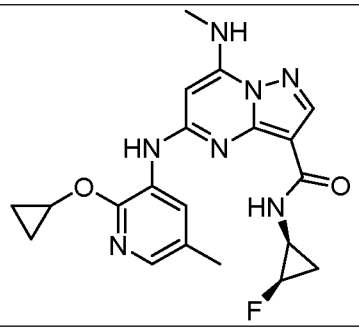
Compuesto	Estructura
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	
I-252	

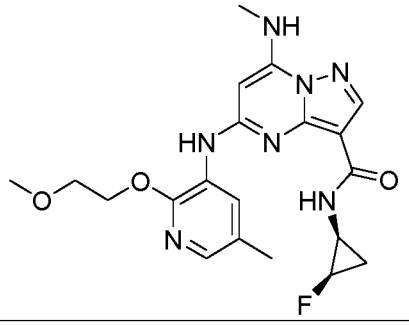
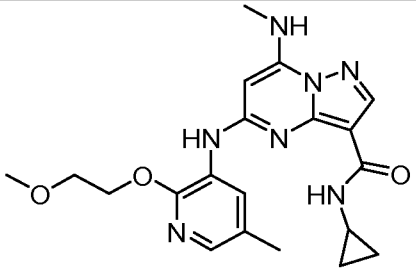
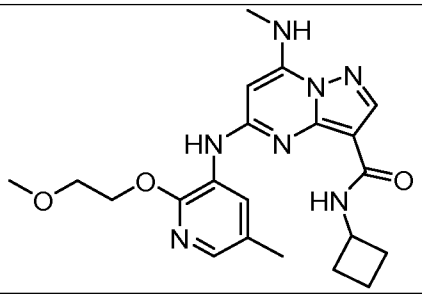
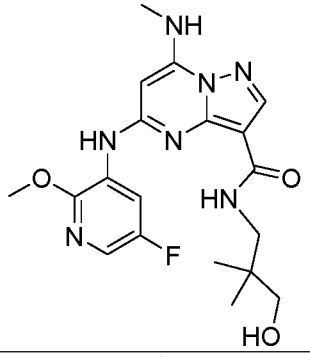
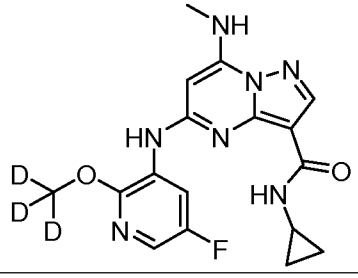
Compuesto	Estructura
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	

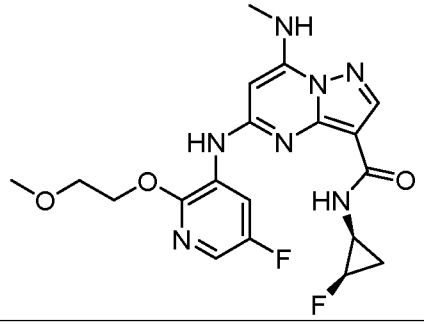
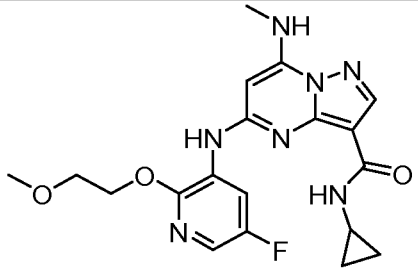
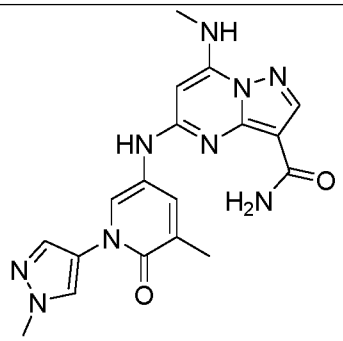
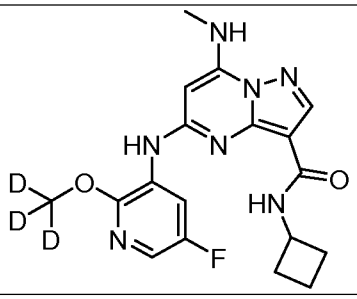
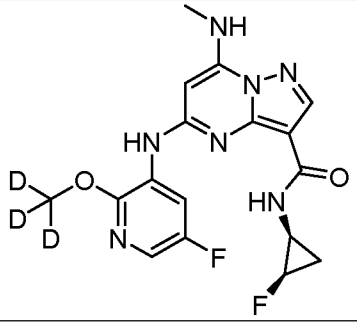
Compuesto	Estructura
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	

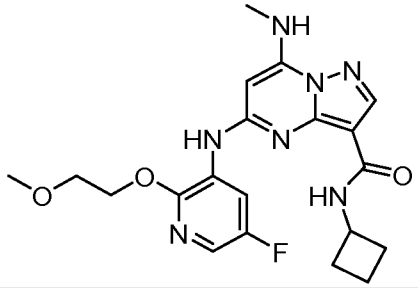
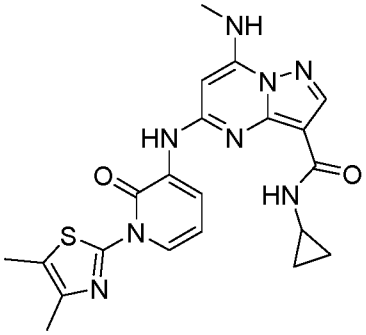
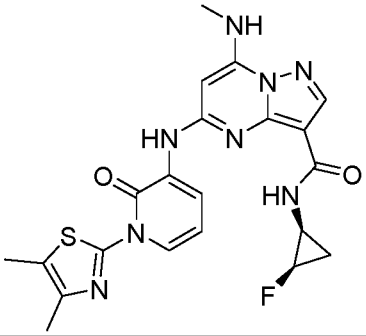
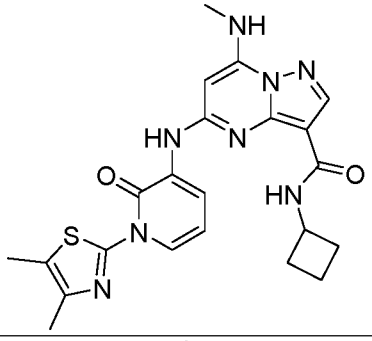
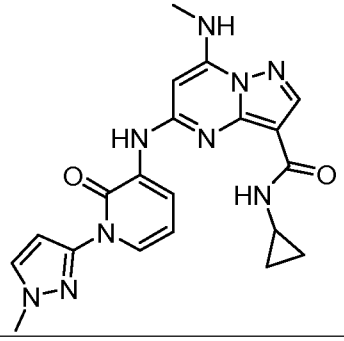
Compuesto	Estructura
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	
I-268	

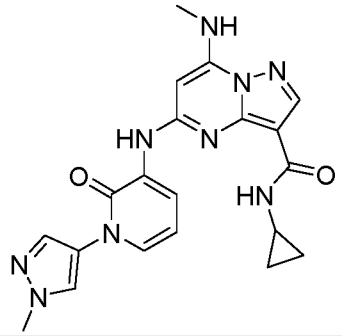
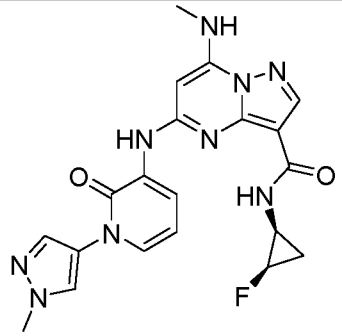
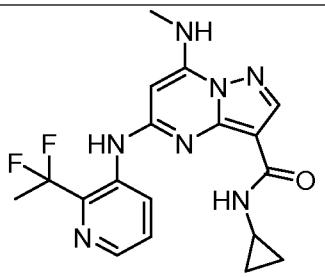
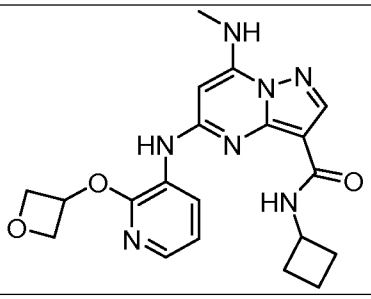
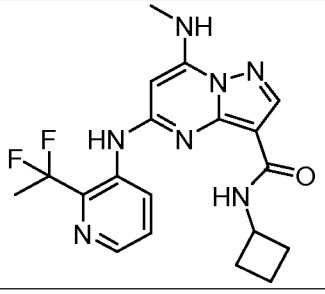
Compuesto	Estructura
I-269	
I-270	
I-271	
I-272	
I-273	

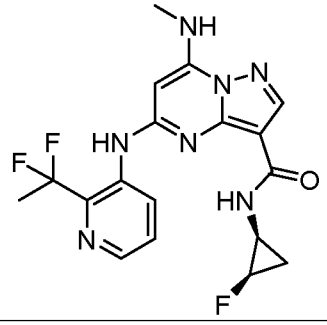
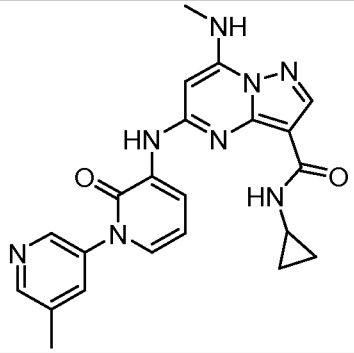
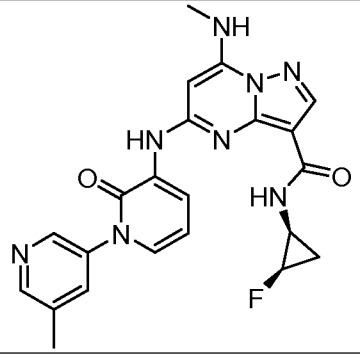
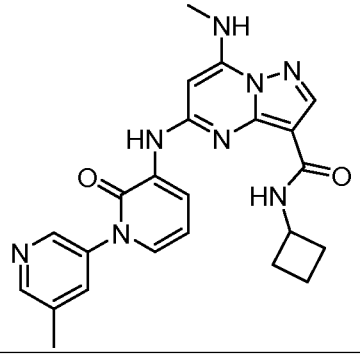
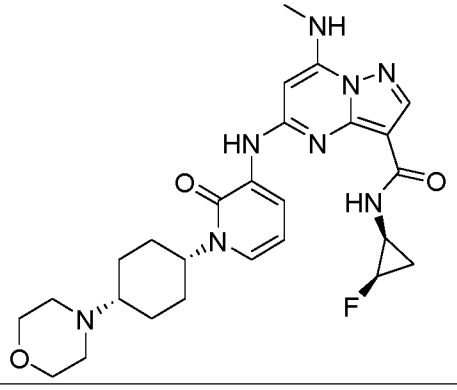
Compuesto	Estructura
I-274	
I-275	
I-276	
I-277	
I-278	
I-279	

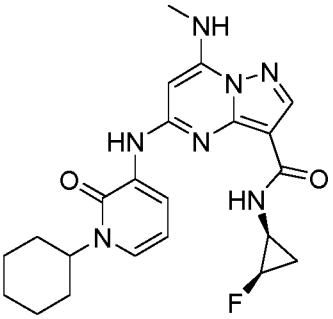
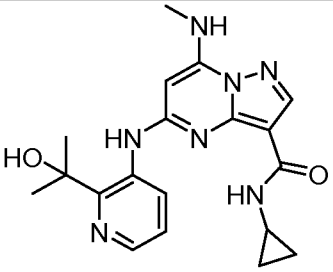
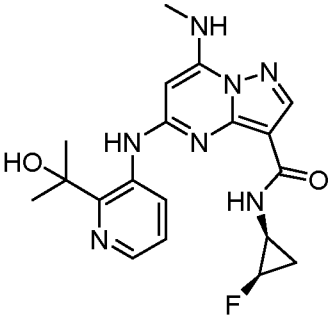
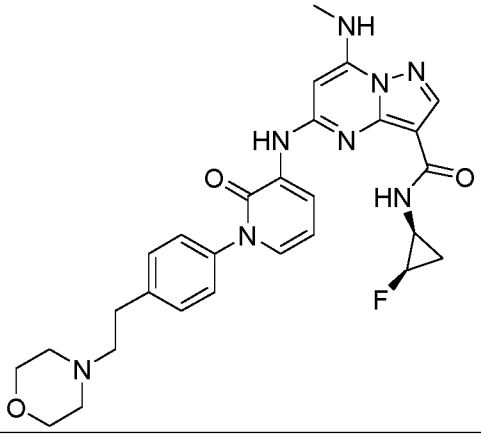
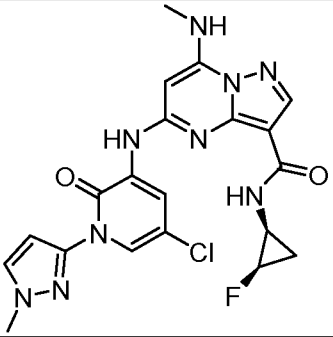
Compuesto	Estructura
I-280	
I-281	
I-282	
I-283	
I-284	

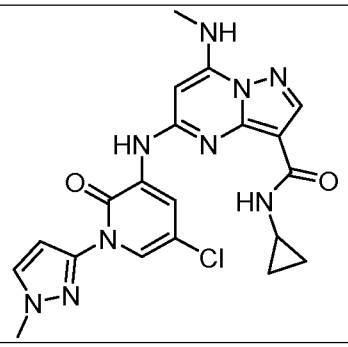
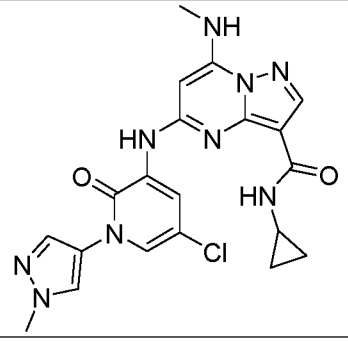
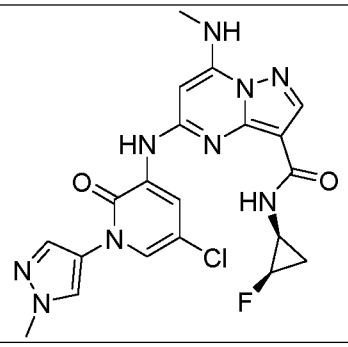
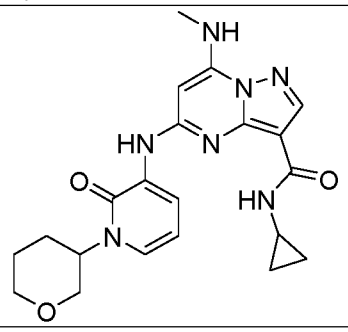
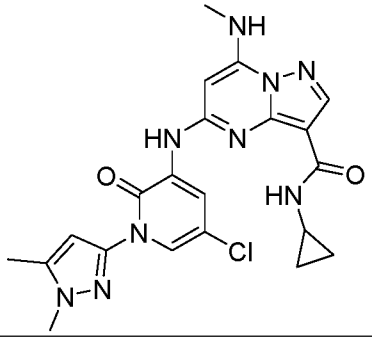
Compuesto	Estructura
I-285	
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	

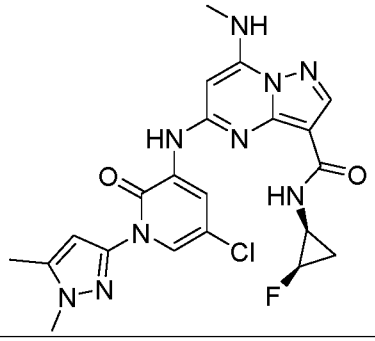
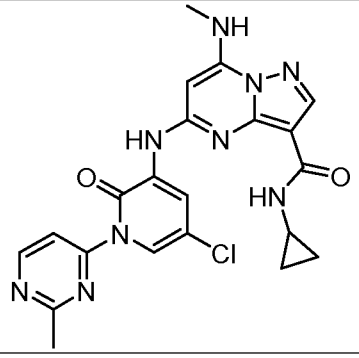
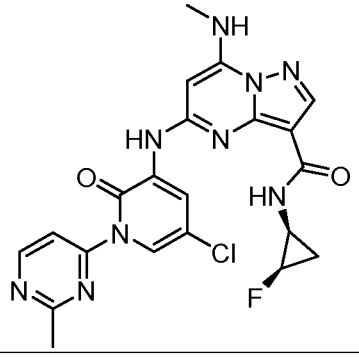
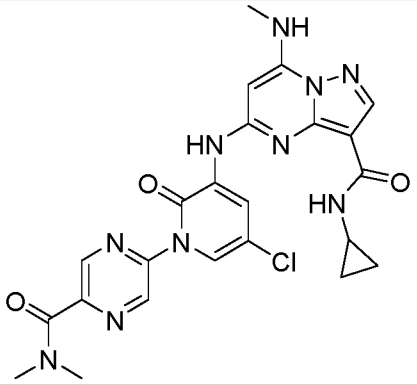
Compuesto	Estructura
I-290	
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

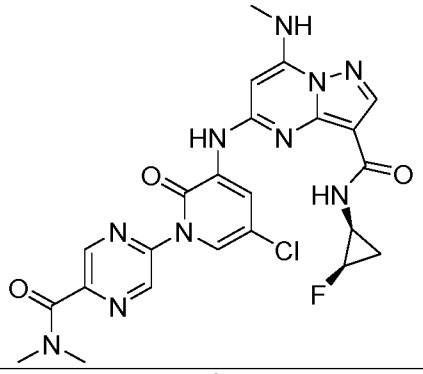
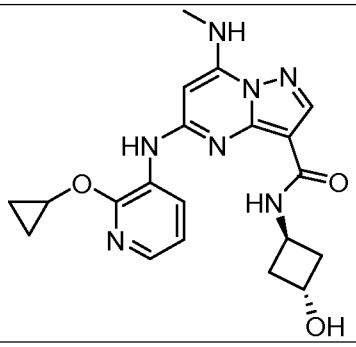
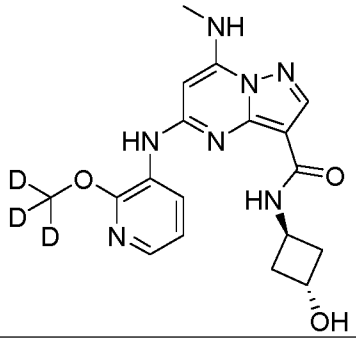
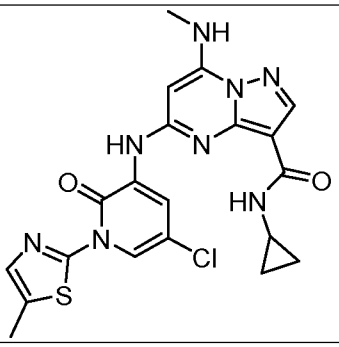
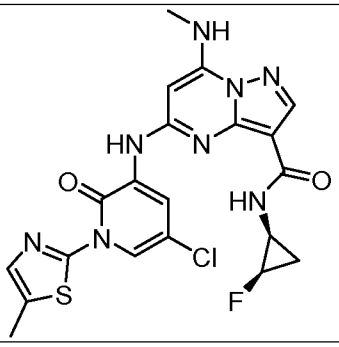
Compuesto	Estructura
I-295	
I-296	
I-297	
I-298	
I-299	

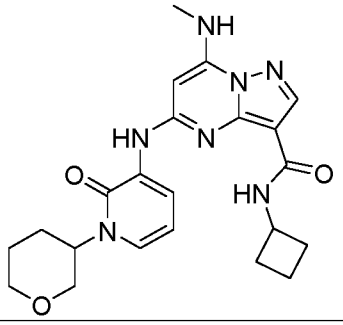
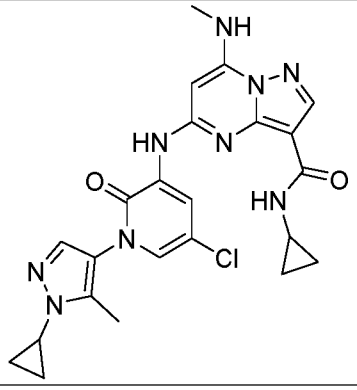
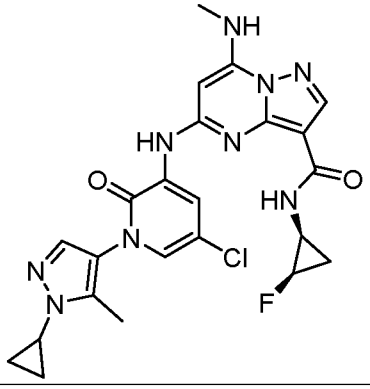
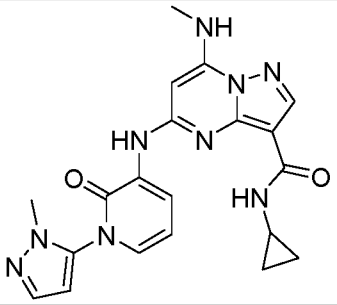
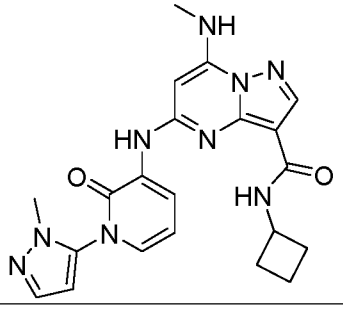
Compuesto	Estructura
I-300	
I-301	
I-302	
I-303	
I-304	

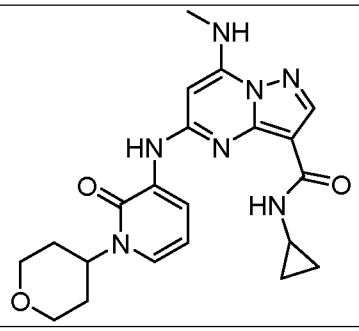
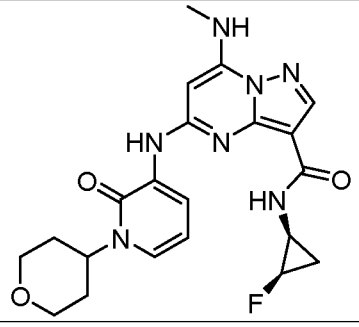
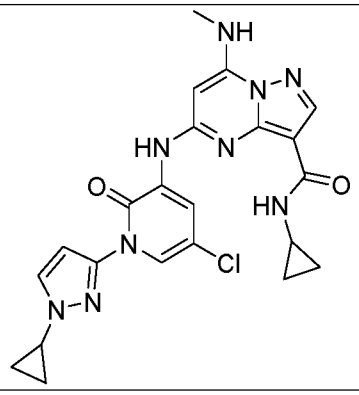
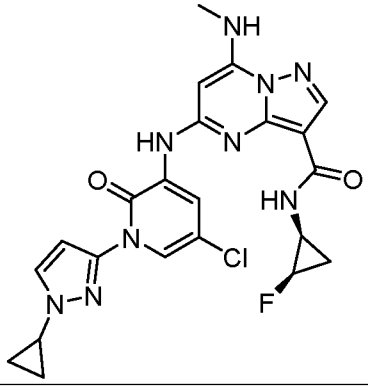
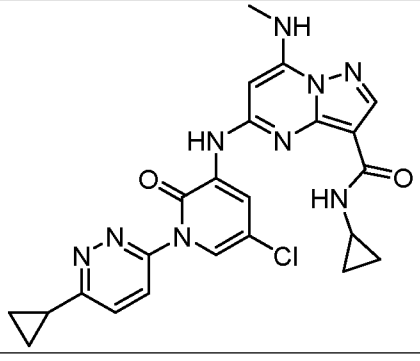
Compuesto	Estructura
I-305	
I-306	
I-307	
I-308	
I-309	

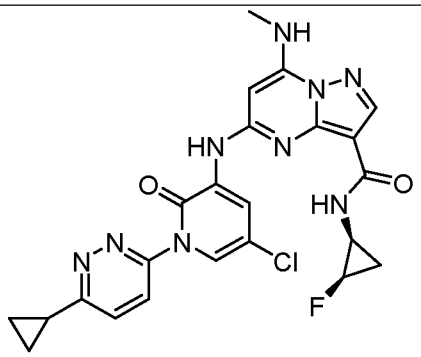
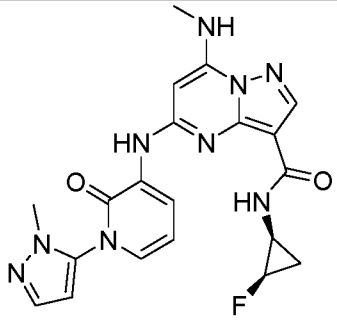
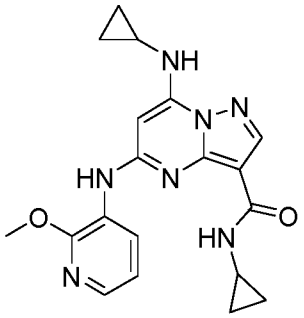
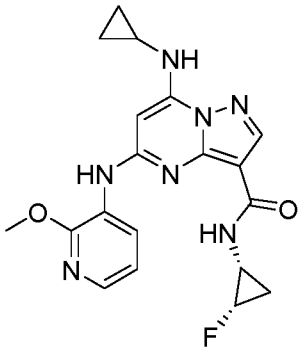
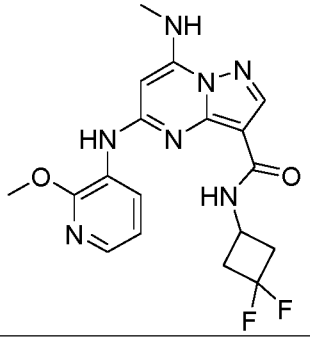
Compuesto	Estructura
I-310	
I-311	
I-312	
I-313	
I-314	

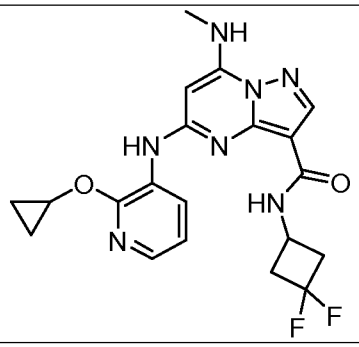
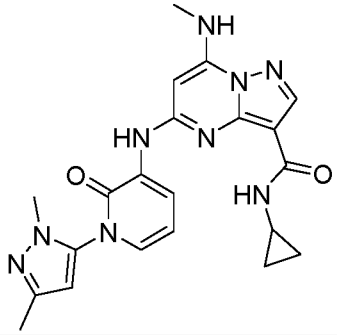
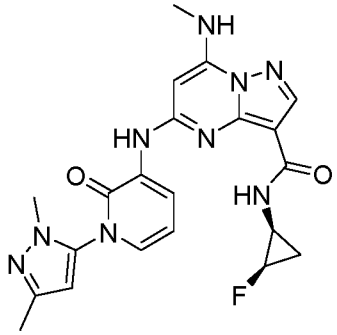
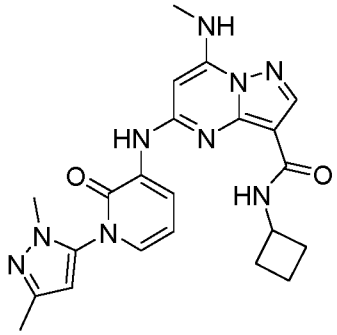
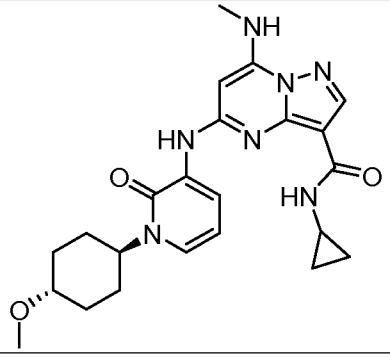
Compuesto	Estructura
I-315	
I-316	
I-317	
I-318	

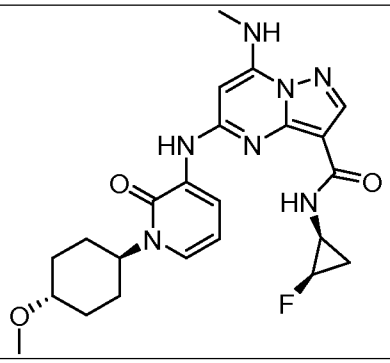
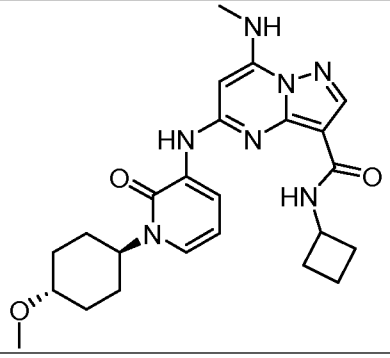
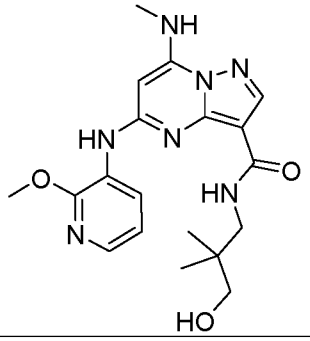
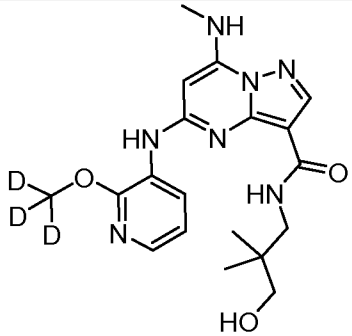
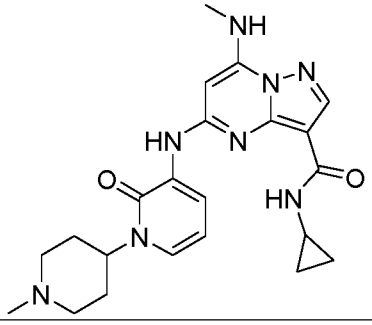
Compuesto	Estructura
I-319	
I-320	
I-321	
I-322	
I-323	

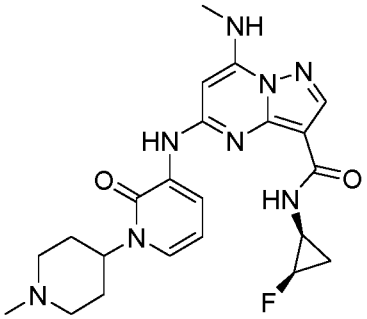
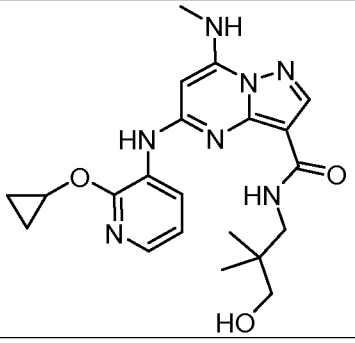
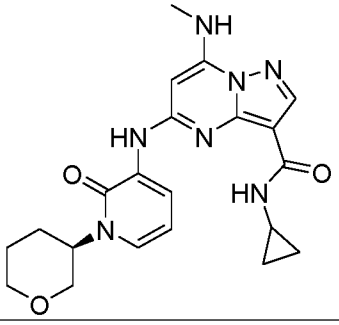
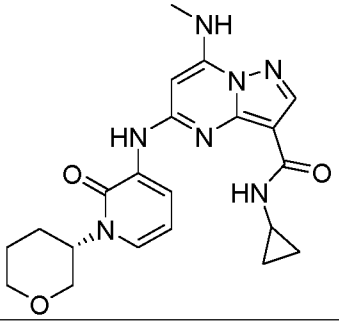
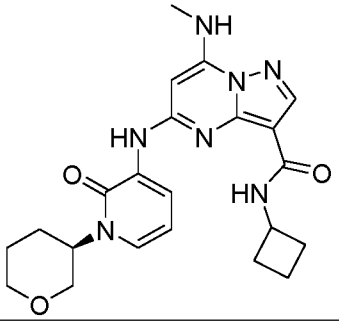
Compuesto	Estructura
I-324	
I-325	
I-326	
I-327	
I-328	

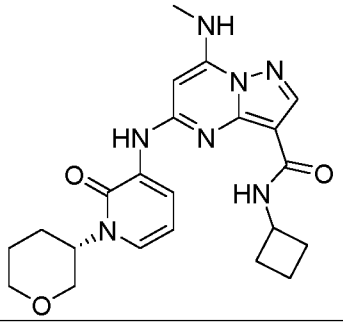
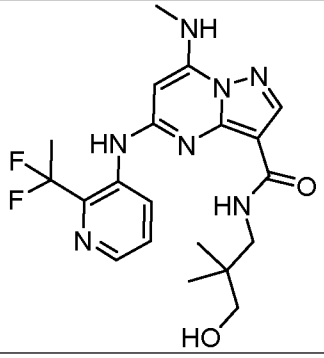
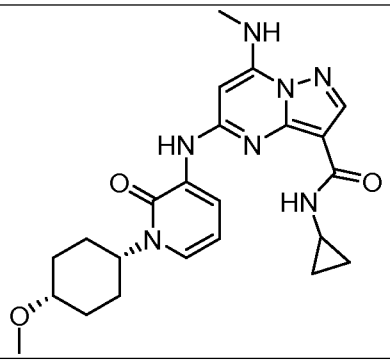
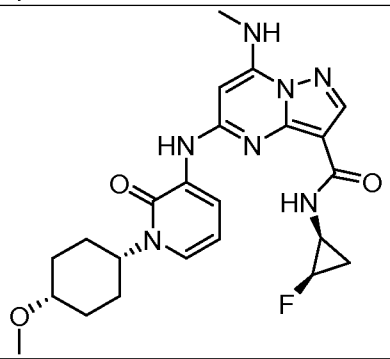
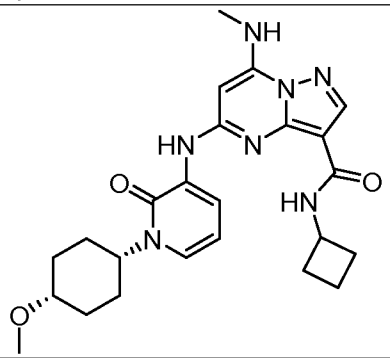
Compuesto	Estructura
I-329	
I-330	
I-331	
I-332	
I-333	

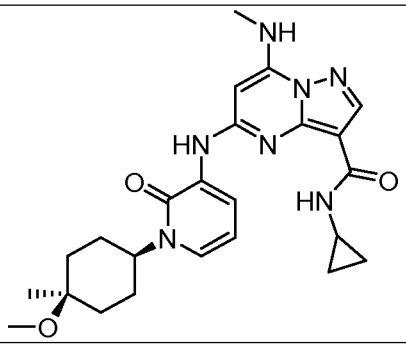
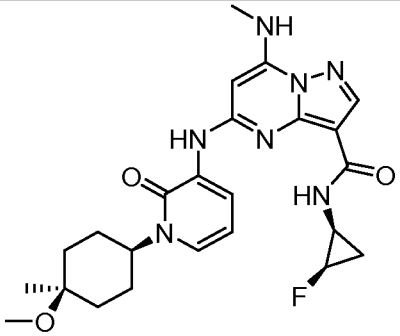
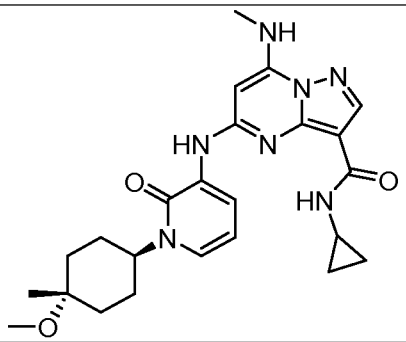
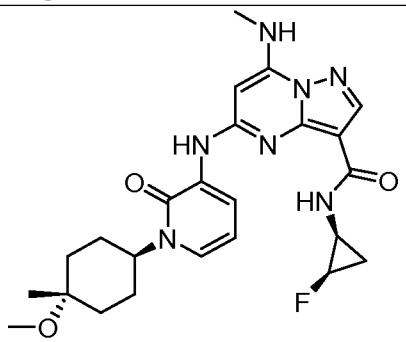
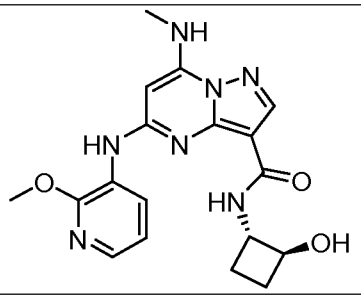
Compuesto	Estructura
I-334	
I-335	
I-336	
I-337	
I-338	

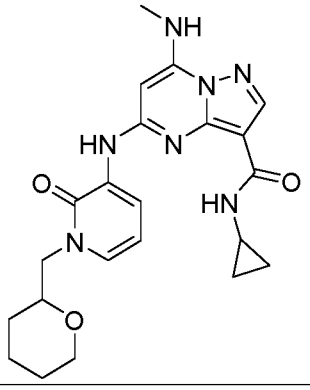
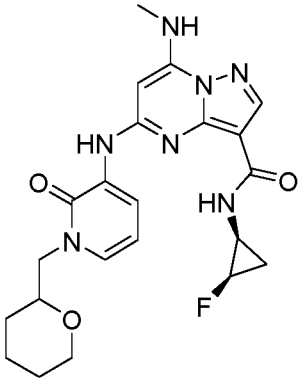
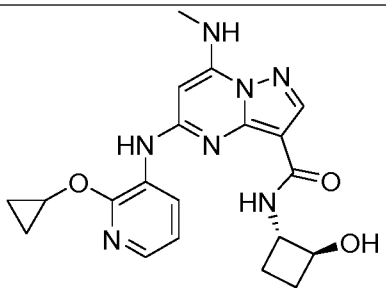
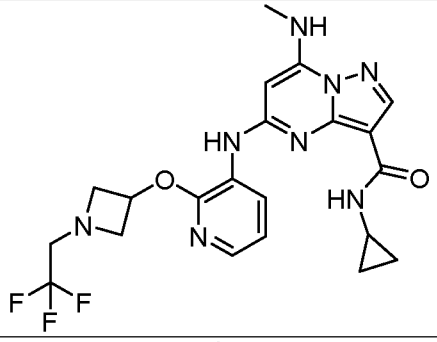
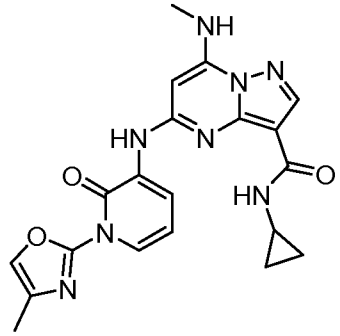
Compuesto	Estructura
I-339	
I-340	
I-341	
I-342	
I-343	

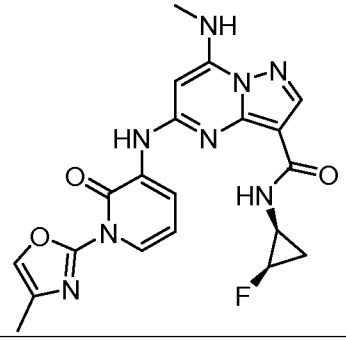
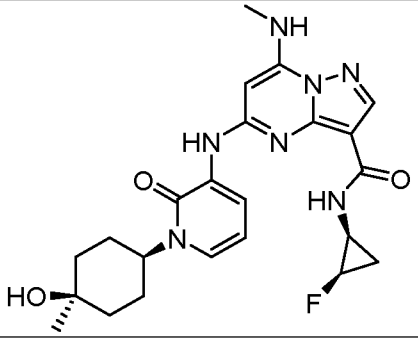
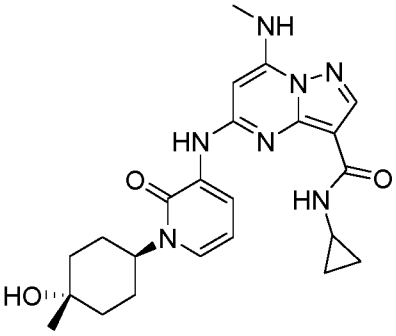
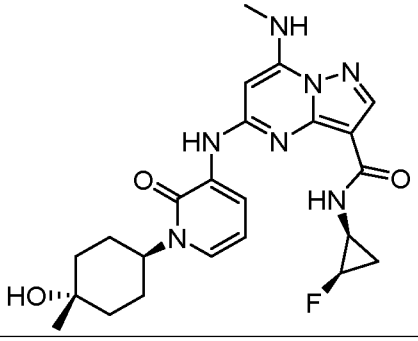
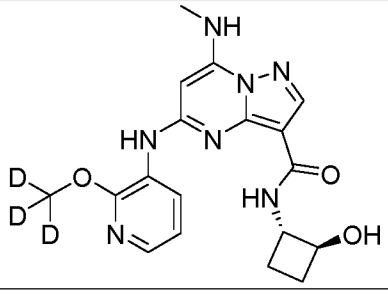
Compuesto	Estructura
I-344	
I-345	
I-346	
I-347	
I-348	

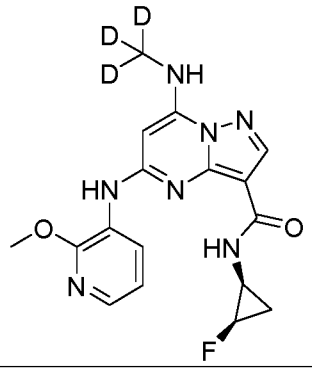
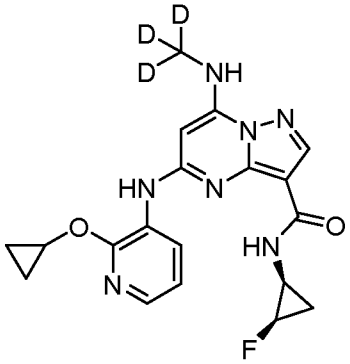
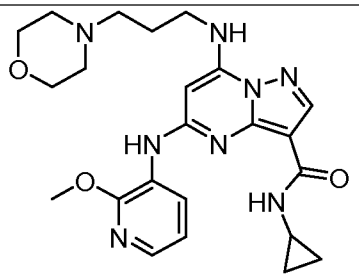
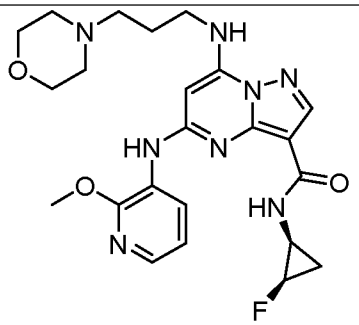
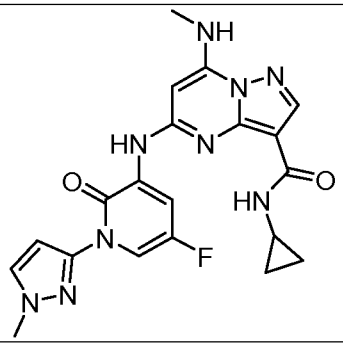
Compuesto	Estructura
I-349	
I-350	
I-351	
I-352	
I-353	

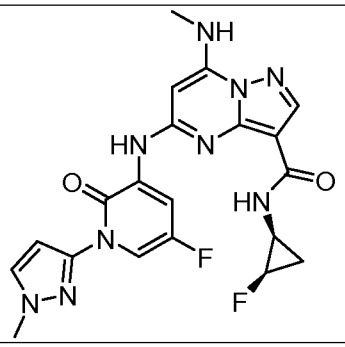
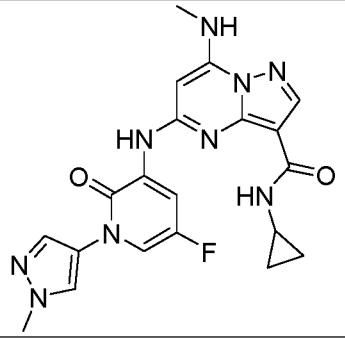
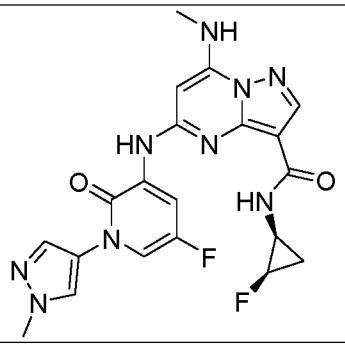
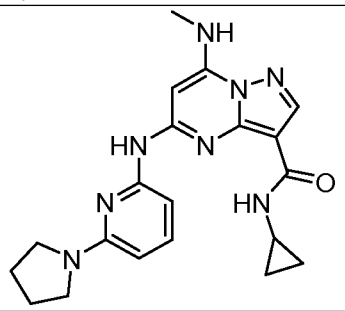
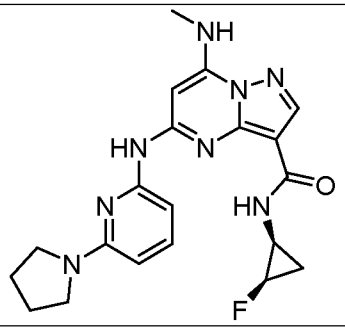
Compuesto	Estructura
I-354	
I-355	
I-356	
I-357	
I-358	

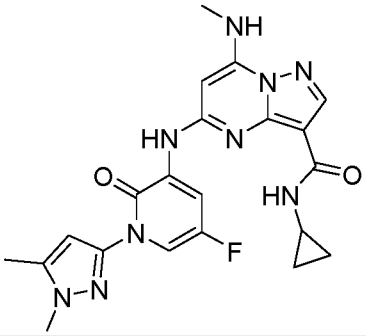
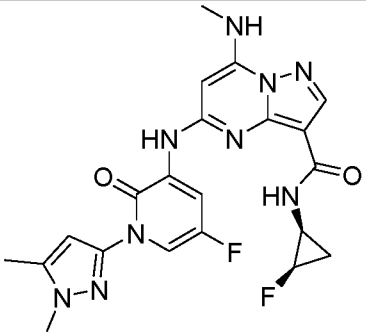
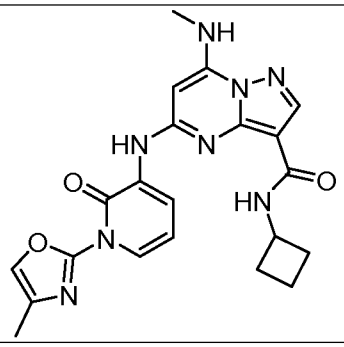
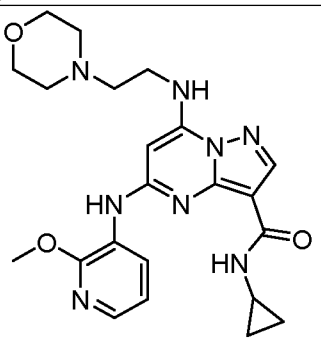
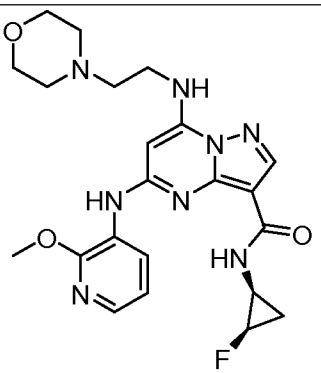
Compuesto	Estructura
I-359	
I-360	
I-361	
I-362	
I-363	

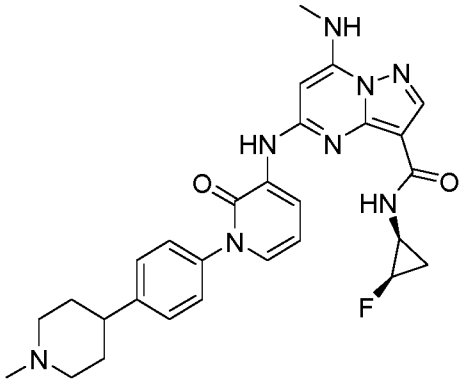
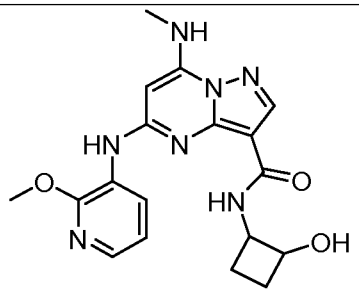
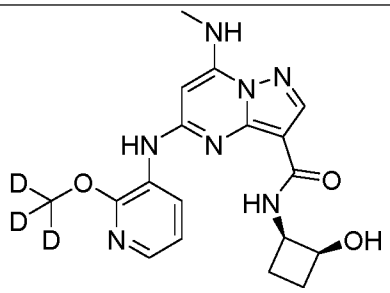
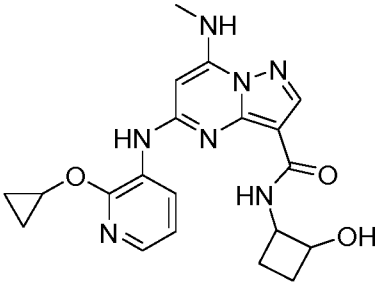
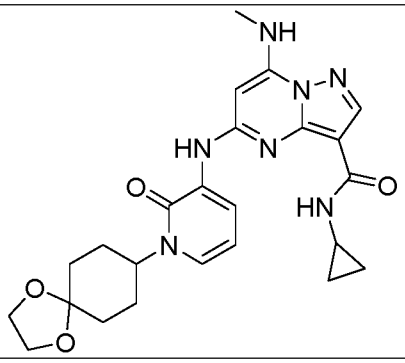
Compuesto	Estructura
I-364	
I-365	
I-366	
I-367	
I-368	

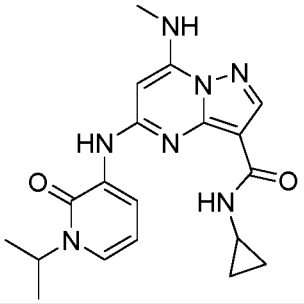
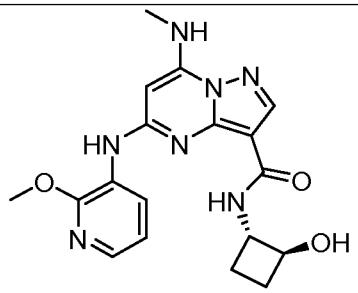
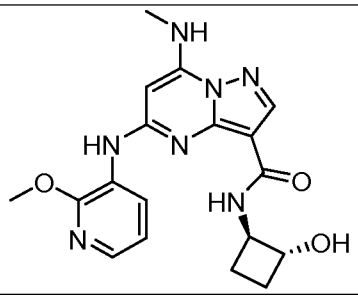
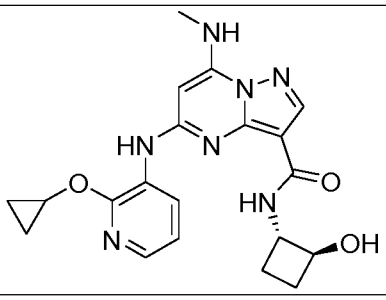
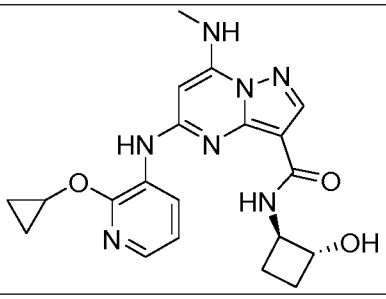
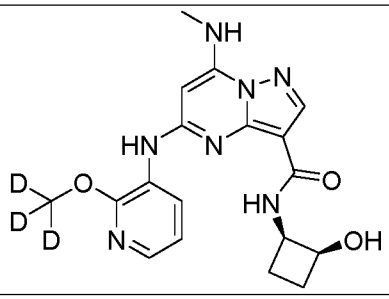
Compuesto	Estructura
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	
I-373	

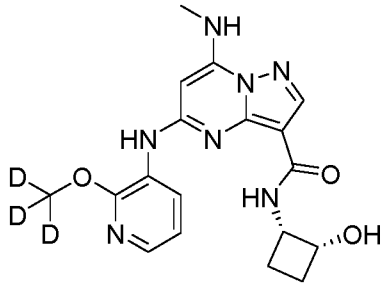
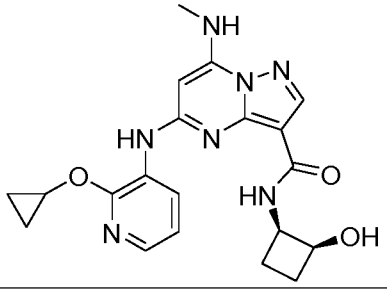
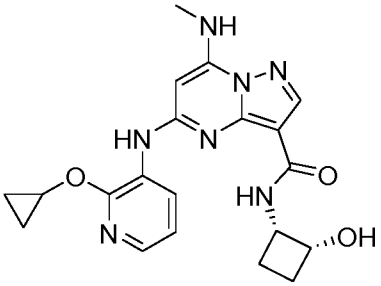
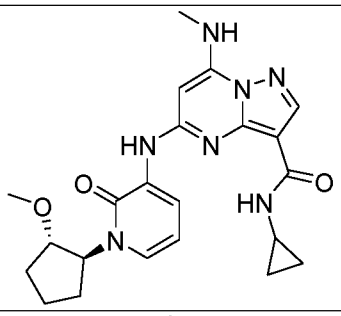
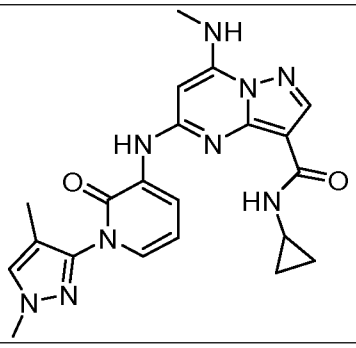
Compuesto	Estructura
I-374	
I-375	
I-376	
I-377	
I-378	

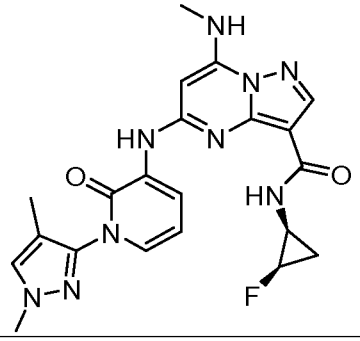
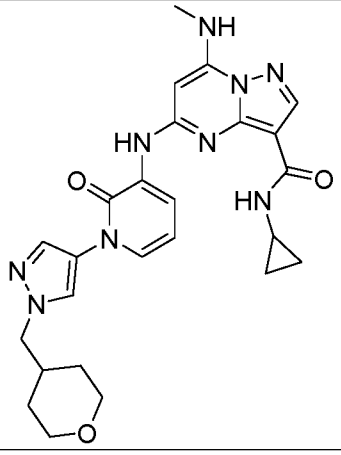
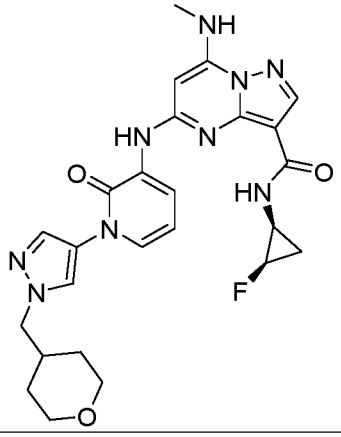
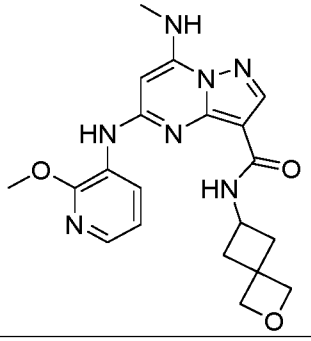
Compuesto	Estructura
I-379	
I-380	
I-381	
I-382	
I-383	

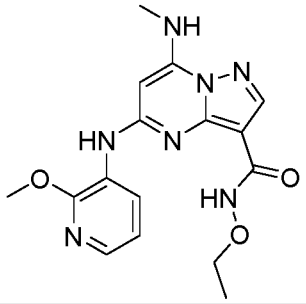
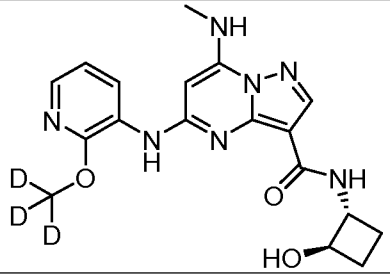
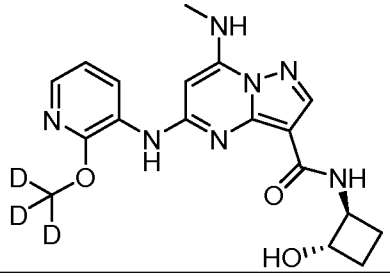
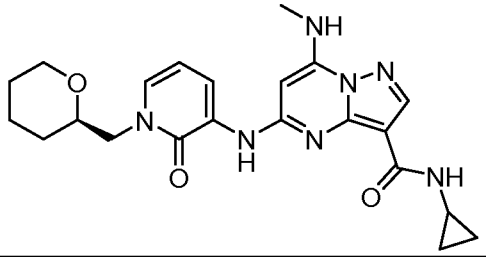
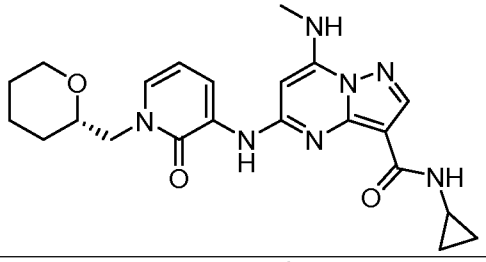
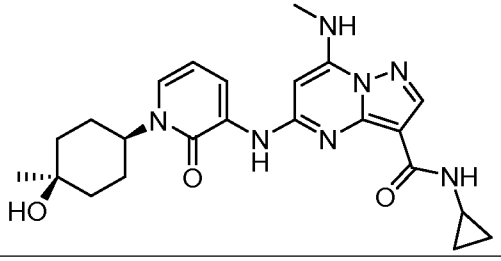
Compuesto	Estructura
I-384	
I-385	
I-386	
I-387	
I-388	

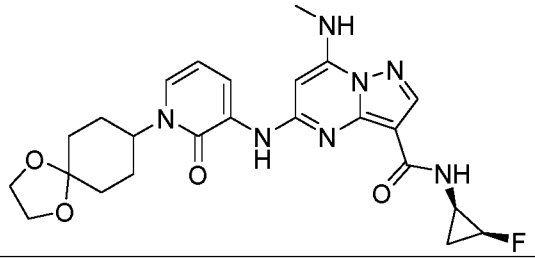
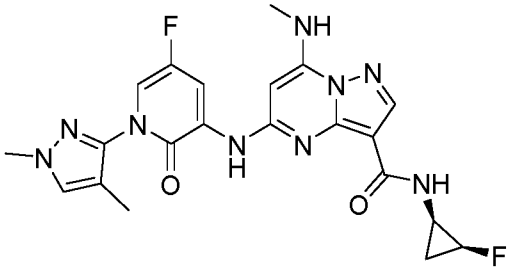
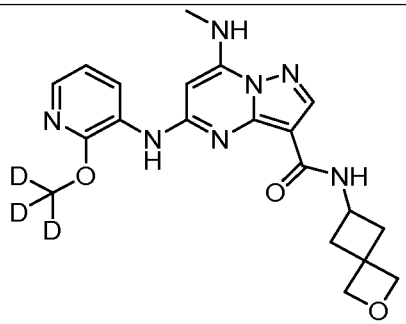
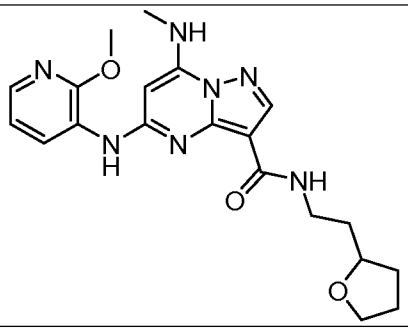
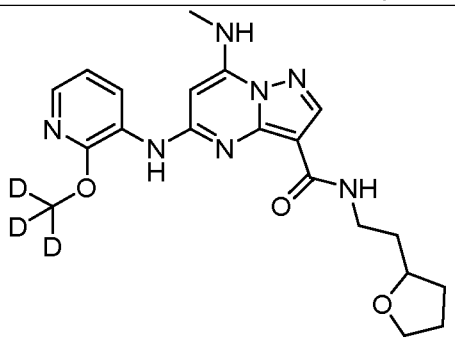
Compuesto	Estructura
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	
I-393	

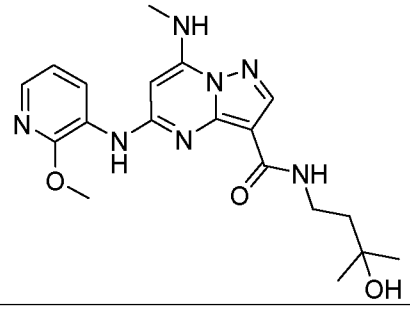
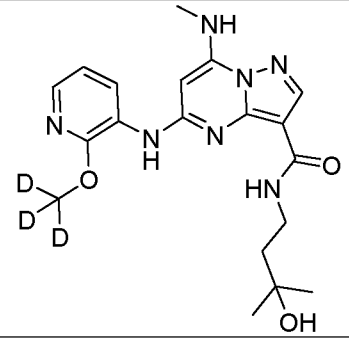
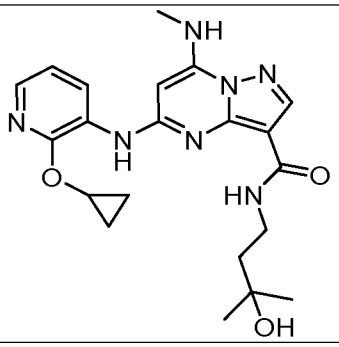
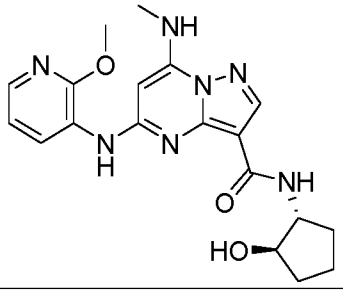
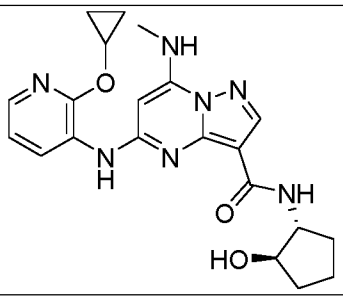
Compuesto	Estructura
I-394	
I-395	
I-396	
I-397	
I-398	
I-399	

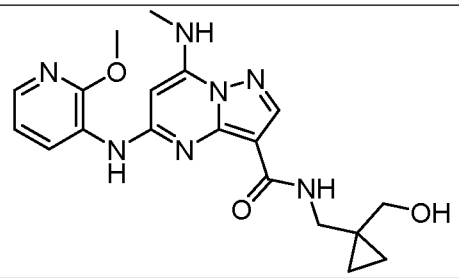
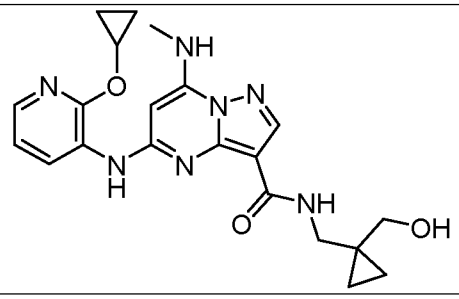
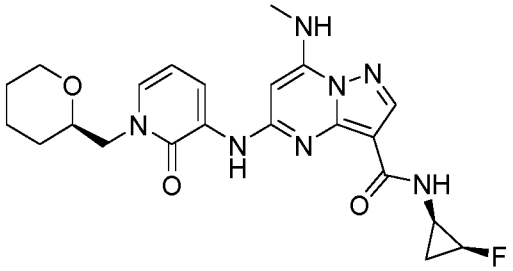
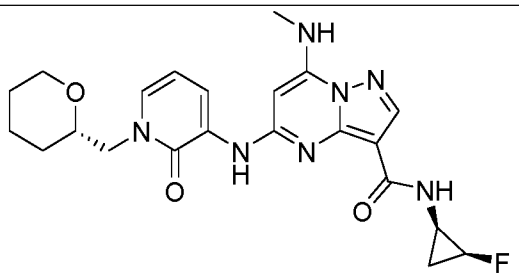
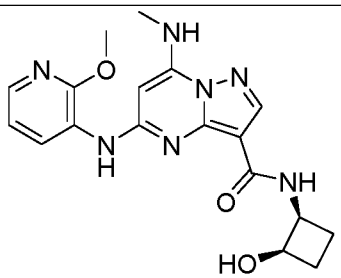
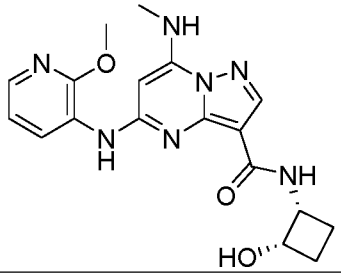
Compuesto	Estructura
I-400	
I-401	
I-402	
I-403	
I-404	

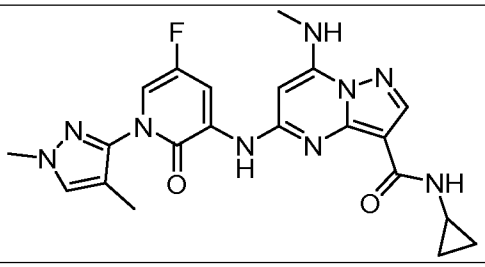
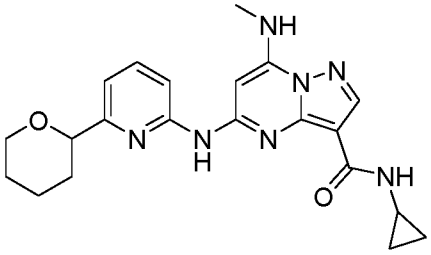
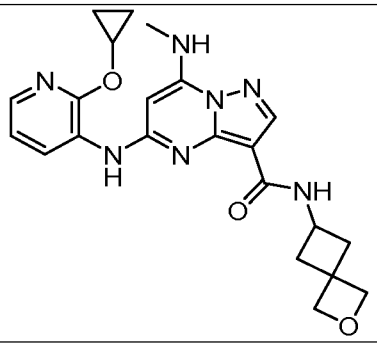
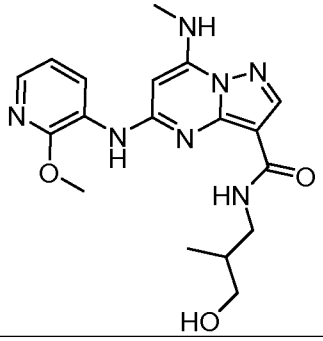
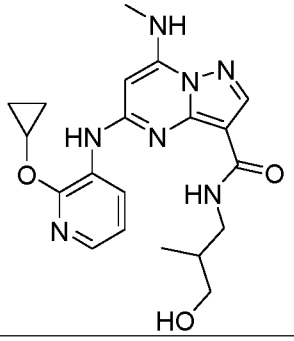
Compuesto	Estructura
I-405	
I-406	
I-407	
I-408	

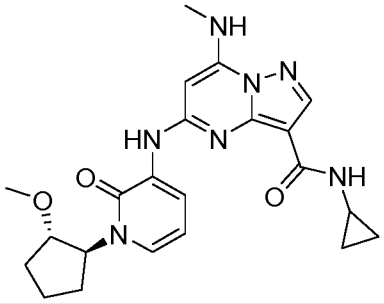
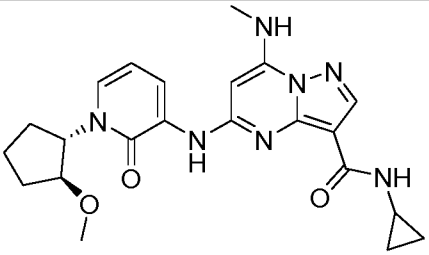
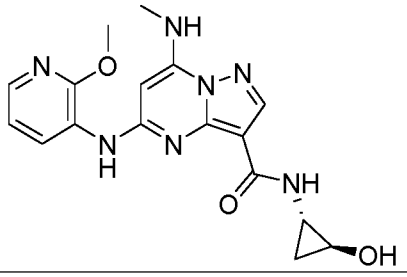
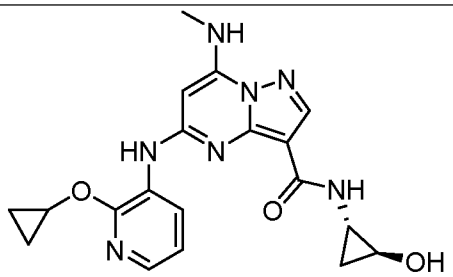
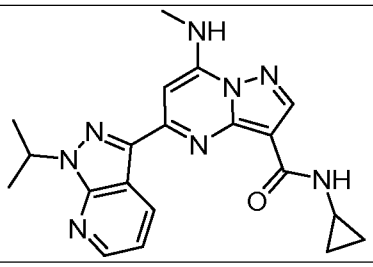
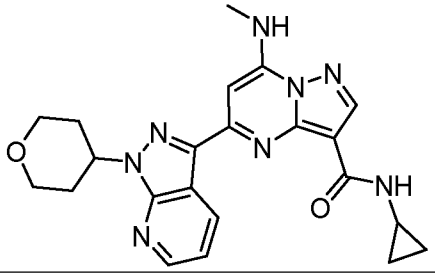
Compuesto	Estructura
I-409	
I-410	
I-411	
I-412	
I-413	
I-414	

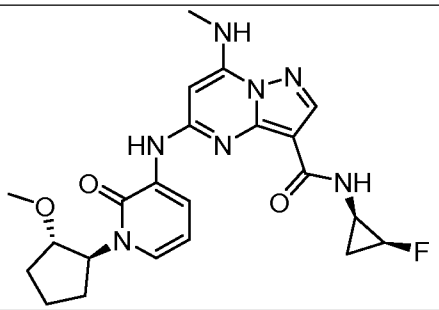
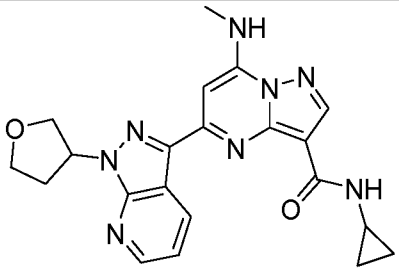
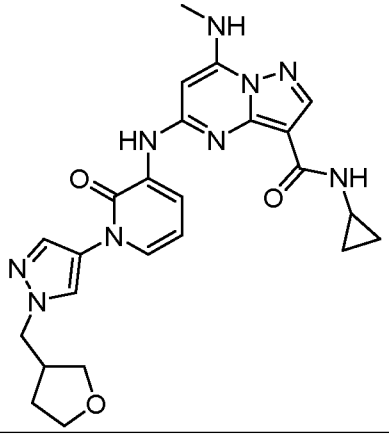
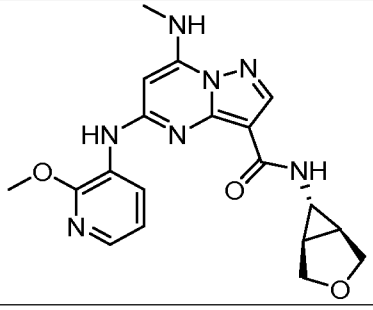
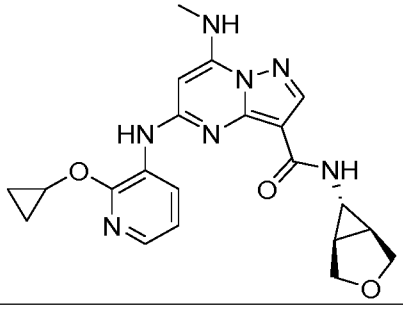
Compuesto	Estructura
I-415	
I-416	
I-417	
I-418	
I-419	

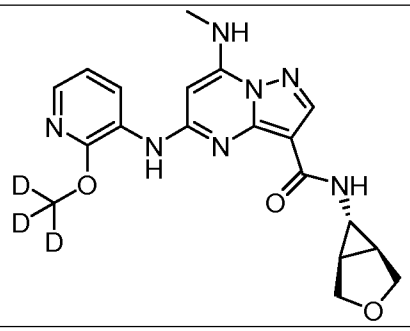
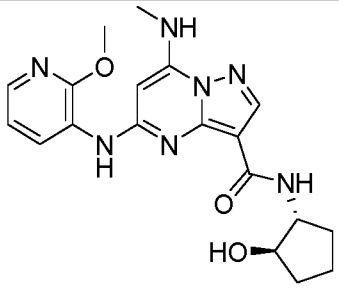
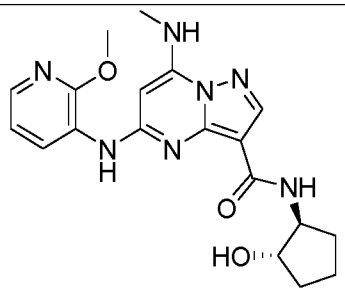
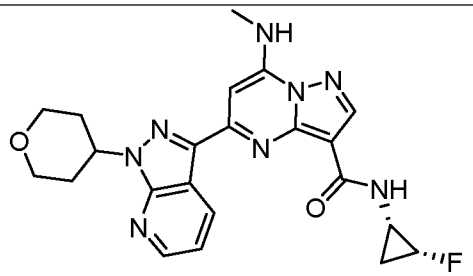
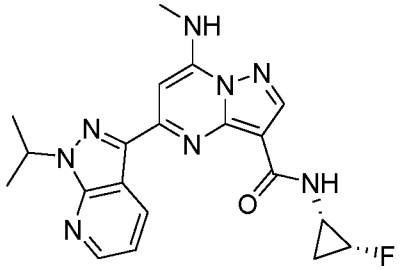
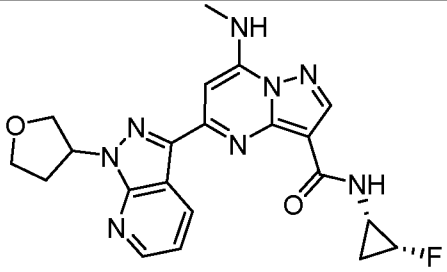
Compuesto	Estructura
I-420	
I-421	
I-422	
I-423	
I-424	

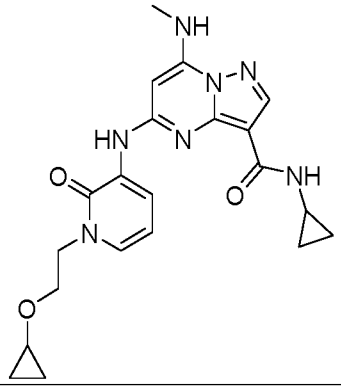
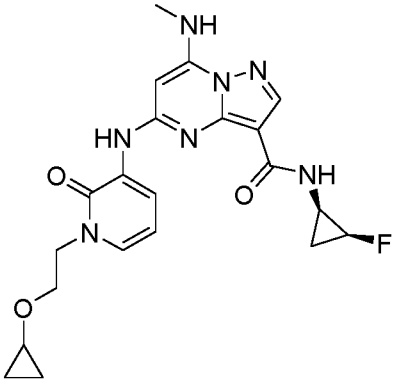
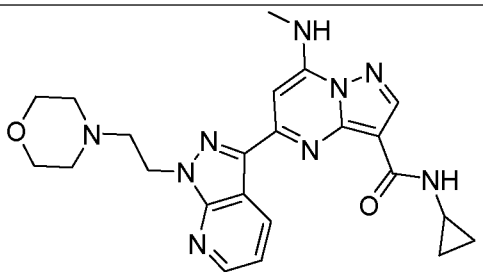
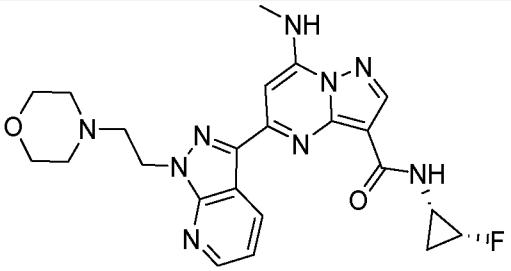
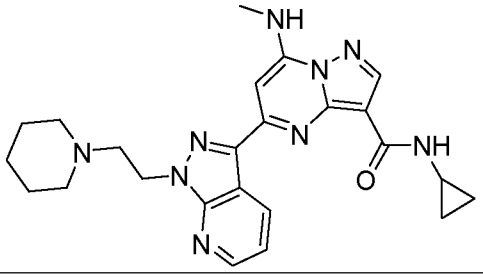
Compuesto	Estructura
I-425	
I-426	
I-427	
I-428	
I-429	
I-430	

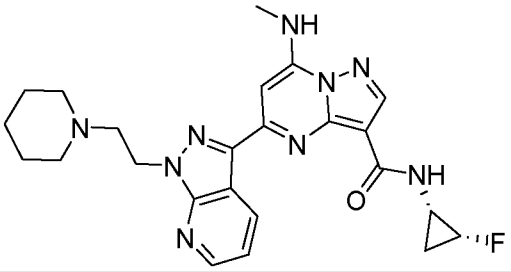
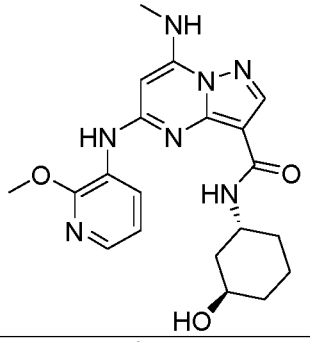
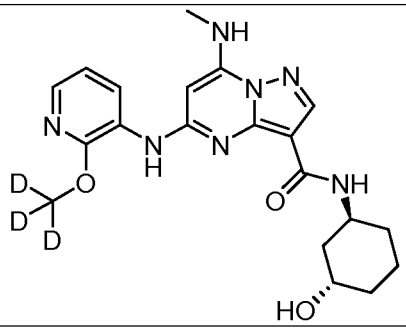
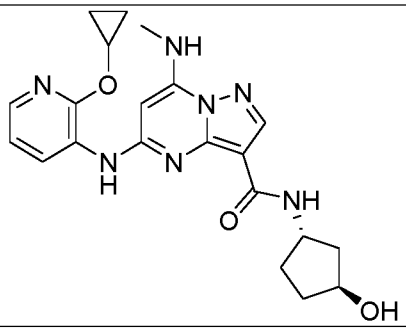
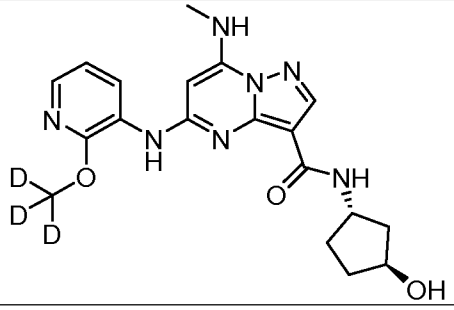
Compuesto	Estructura
I-431	
I-432	
I-433	
I-434	
I-435	

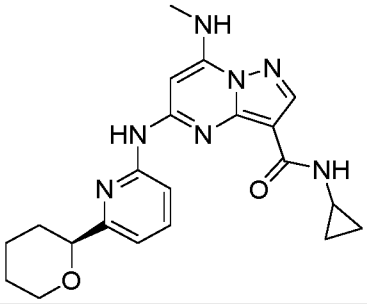
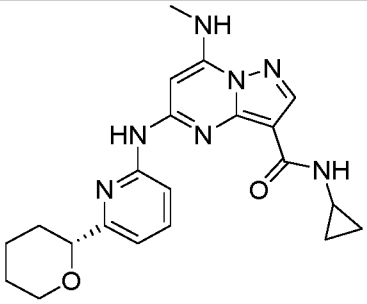
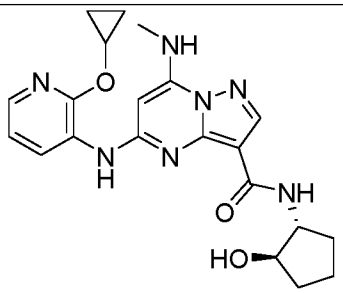
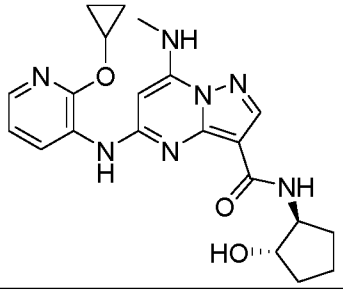
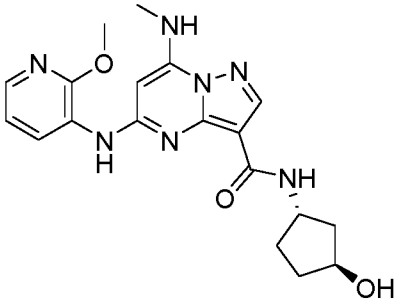
Compuesto	Estructura
I-436	
I-437	
I-438	
I-439	
I-440	
I-441	

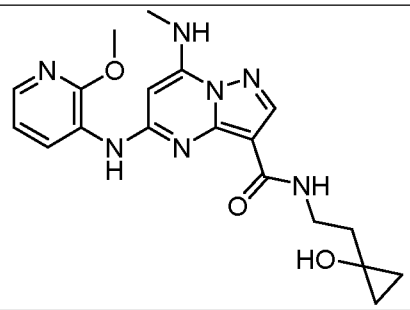
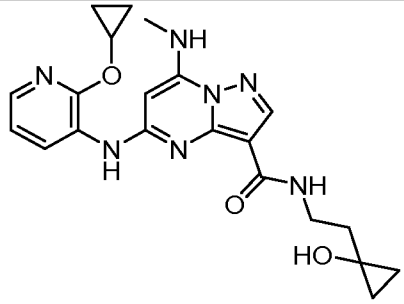
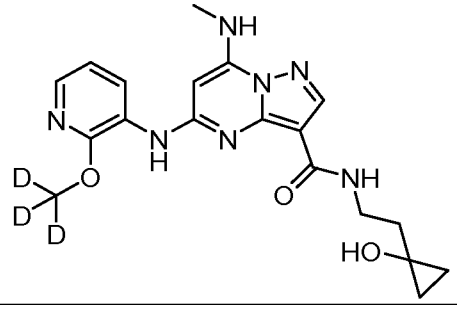
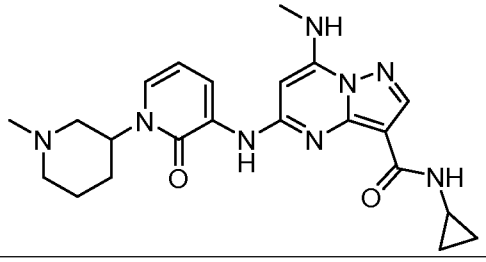
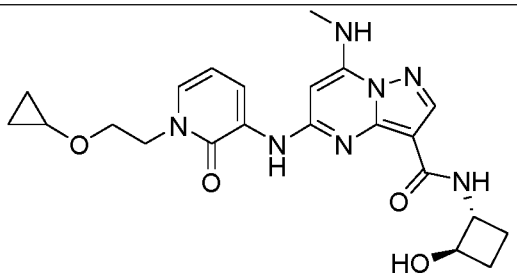
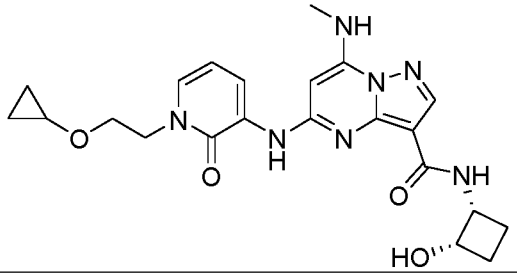
Compuesto	Estructura
I-442	
I-443	
I-444	
I-445	
I-446	

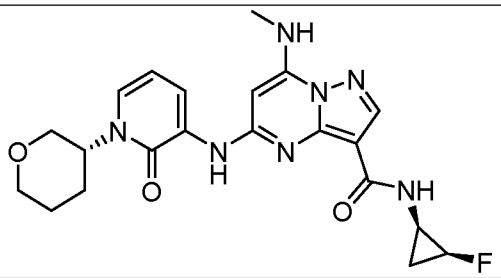
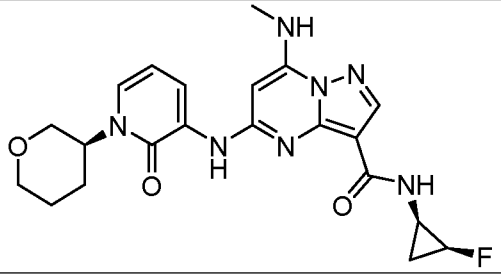
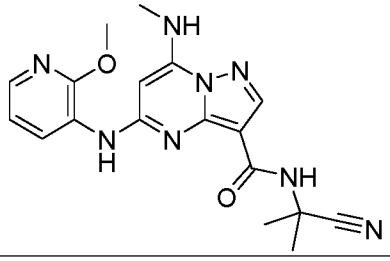
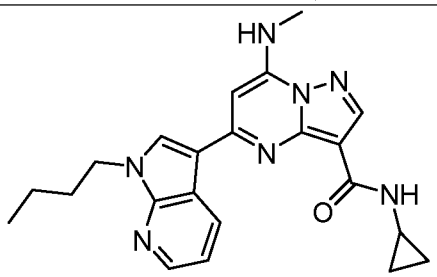
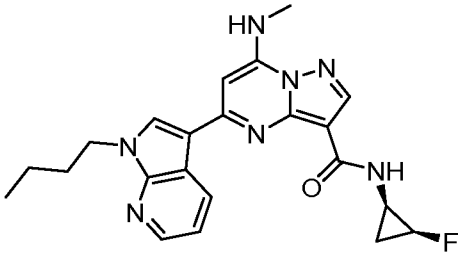
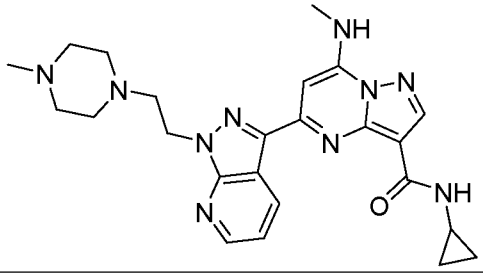
Compuesto	Estructura
I-447	
I-448	
I-449	
I-450	
I-451	
I-452	

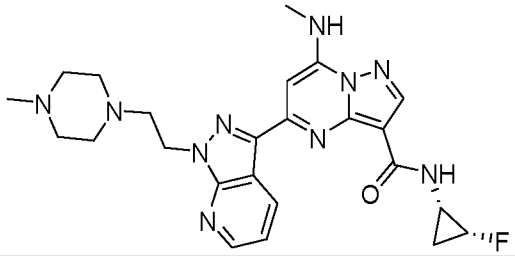
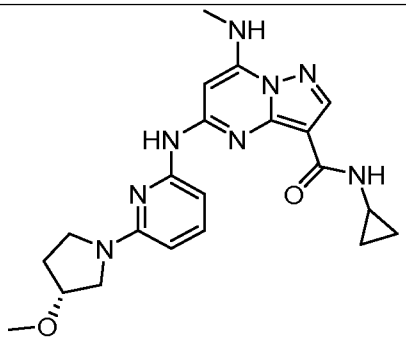
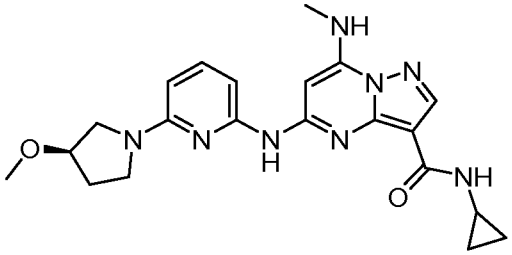
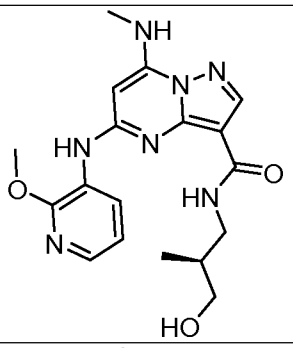
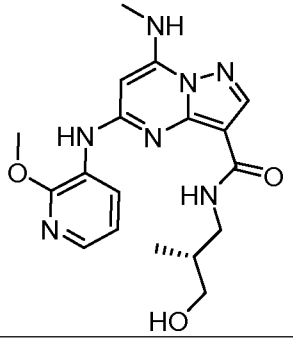
Compuesto	Estructura
I-453	
I-454	
I-455	
I-456	
I-457	

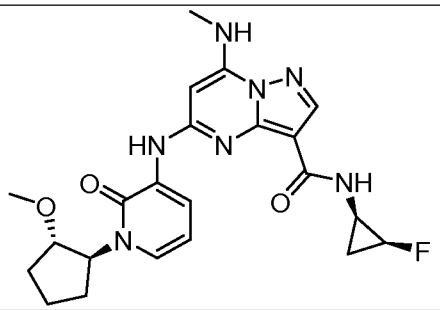
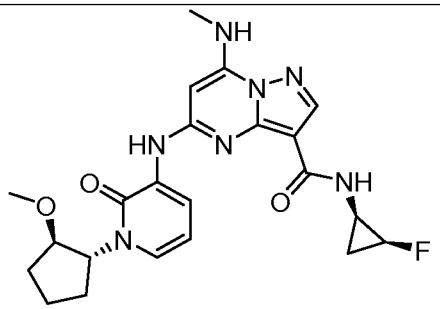
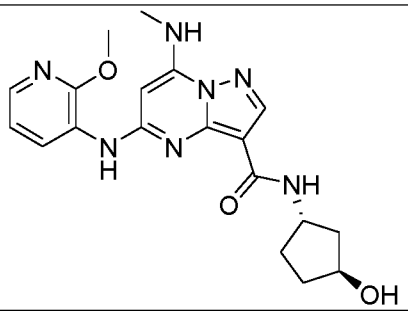
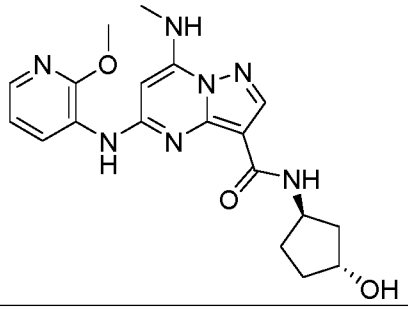
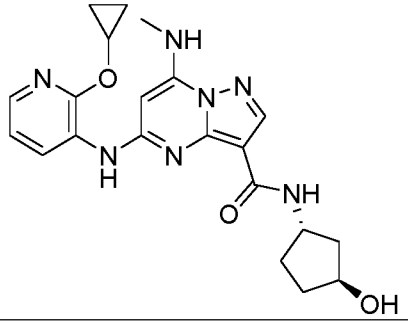
Compuesto	Estructura
I-458	
I-459	
I-460	
I-461	
I-462	

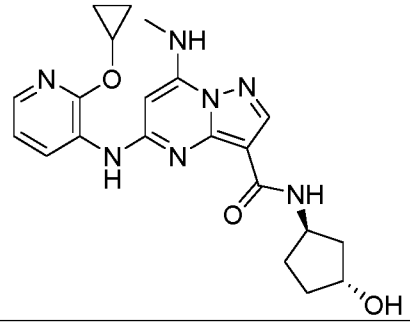
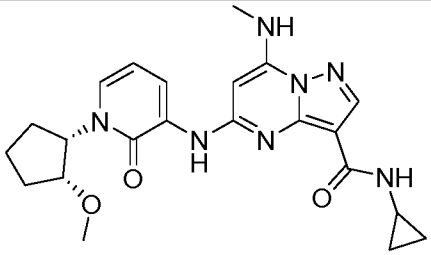
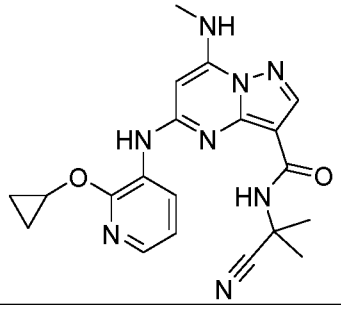
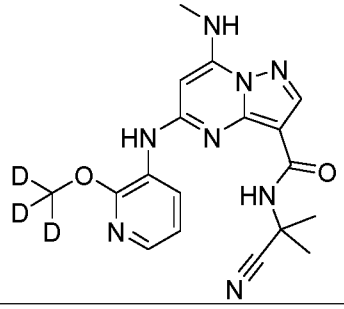
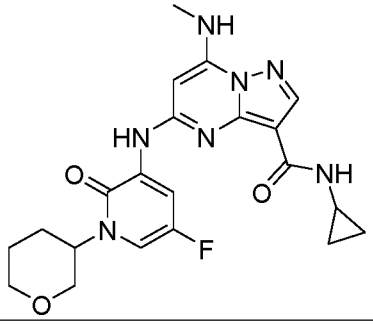
Compuesto	Estructura
I-463	
I-464	
I-465	
I-466	
I-467	

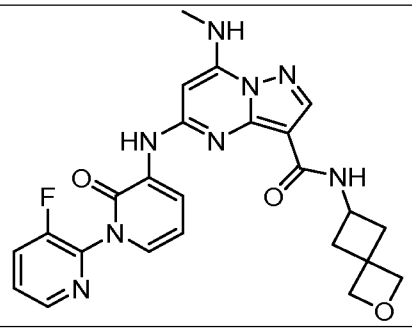
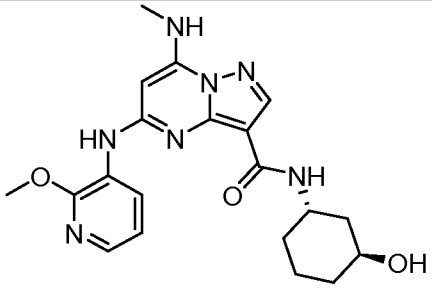
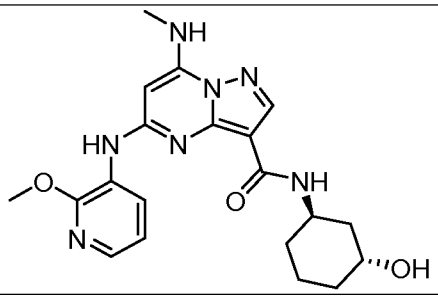
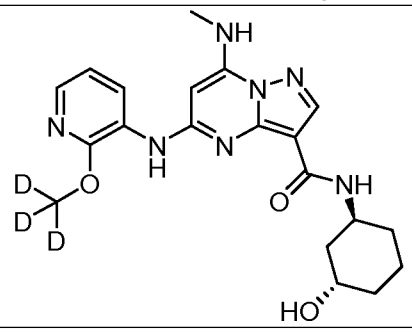
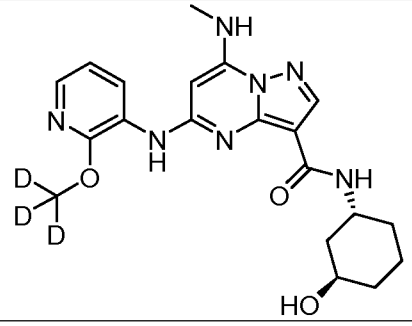
Compuesto	Estructura
I-468	
I-469	
I-470	
I-471	
I-472	
I-473	

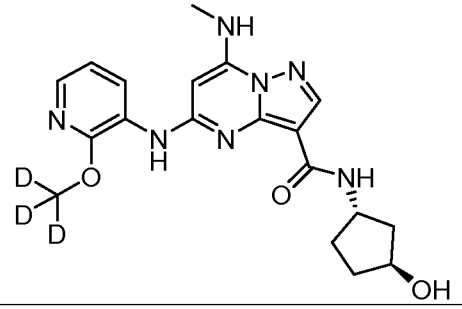
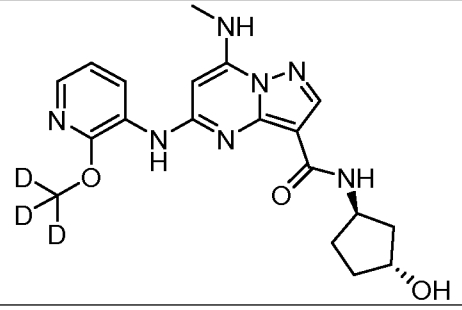
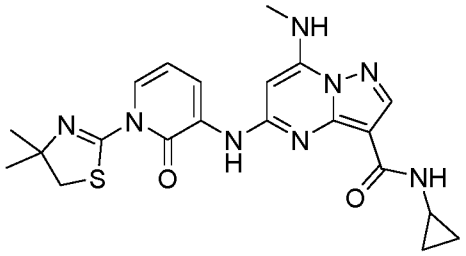
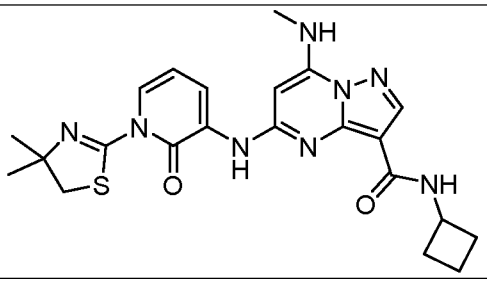
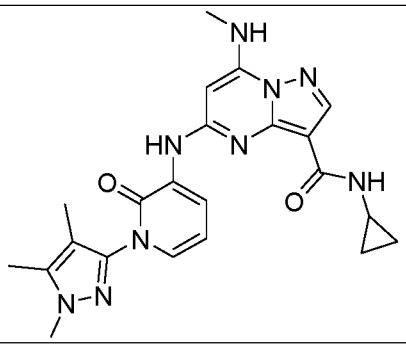
Compuesto	Estructura
I-474	
I-475	
I-476	
I-477	
I-478	
I-479	

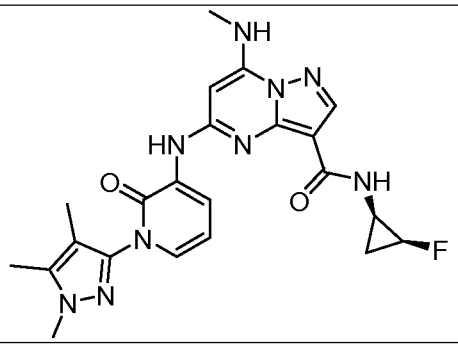
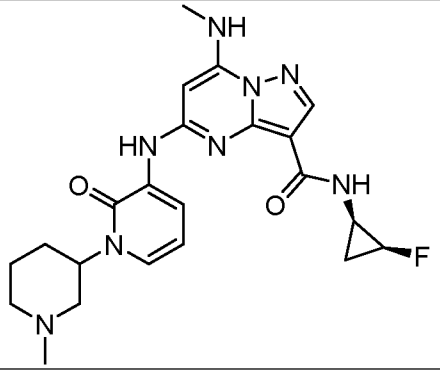
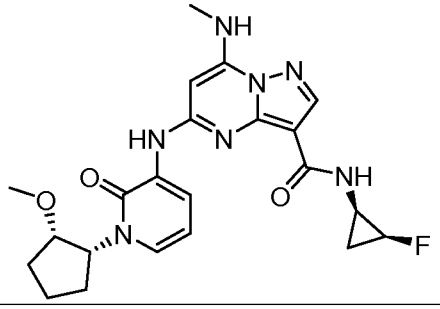
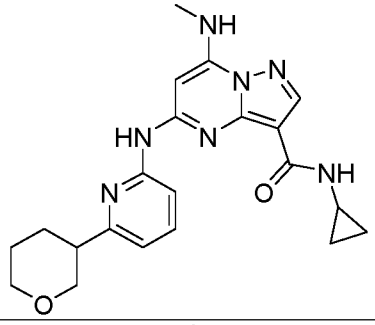
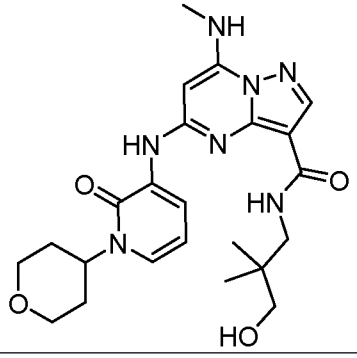
Compuesto	Estructura
I-480	
I-481	
I-482	
I-483	
I-484	

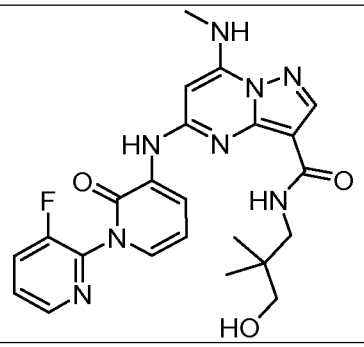
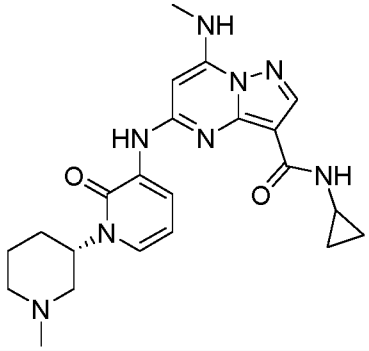
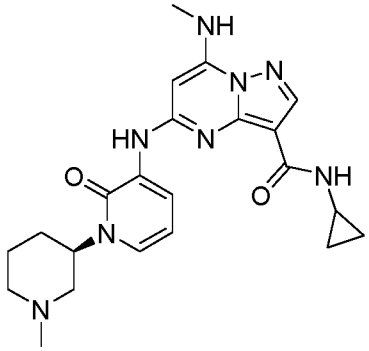
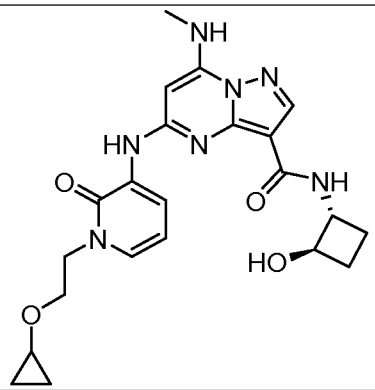
Compuesto	Estructura
I-485	
I-486	
I-487	
I-488	
I-489	

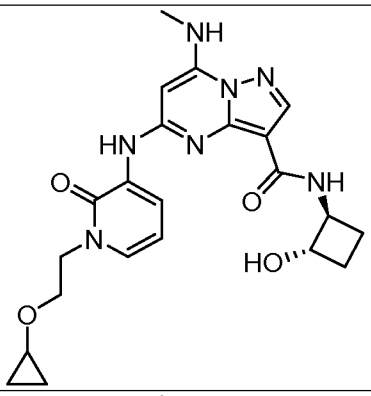
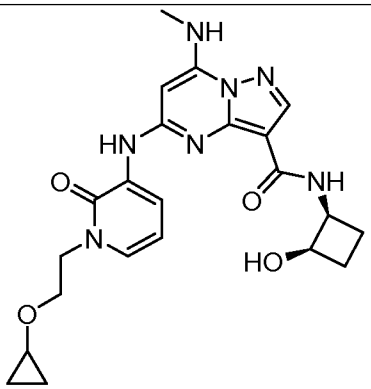
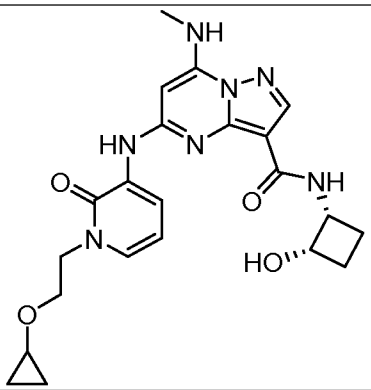
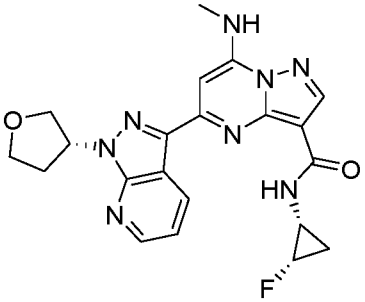
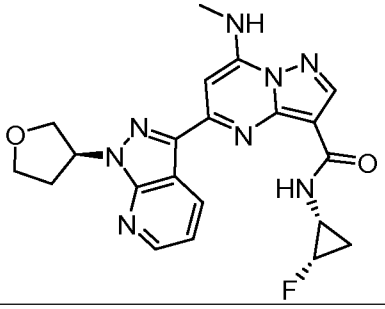
Compuesto	Estructura
I-490	
I-491	
I-492	
I-493	
I-494	

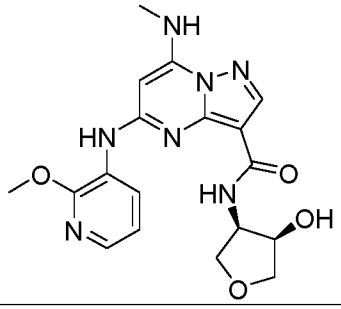
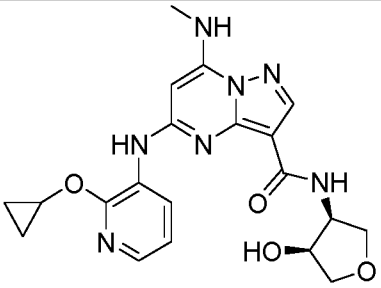
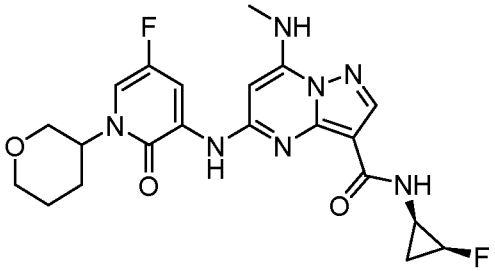
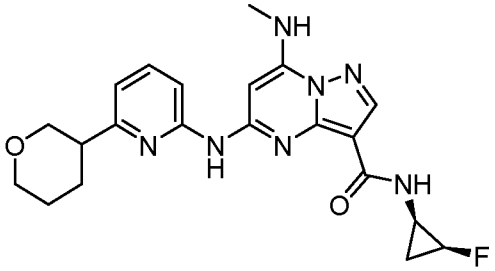
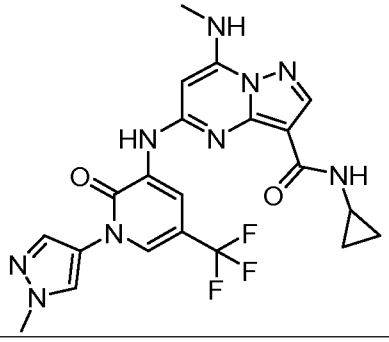
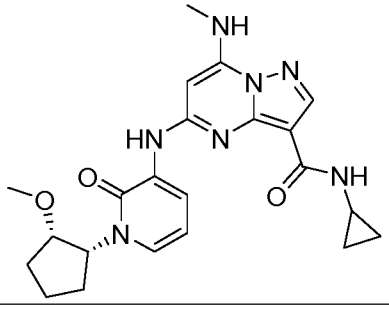
Compuesto	Estructura
I-495	
I-496	
I-497	
I-498	
I-499	

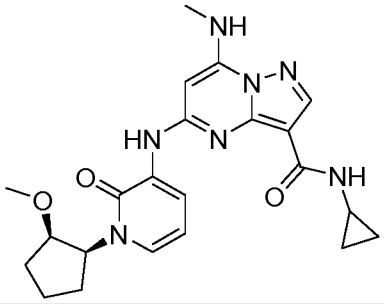
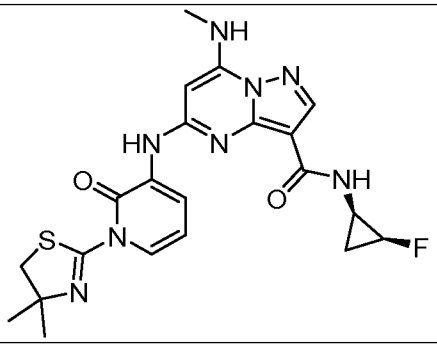
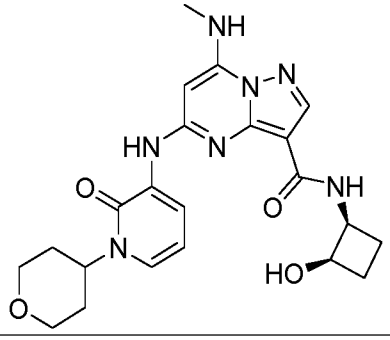
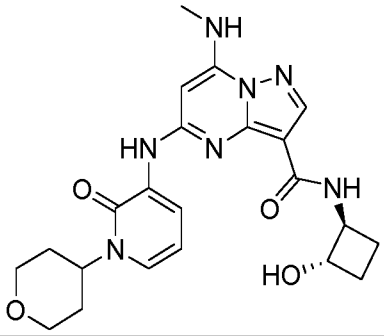
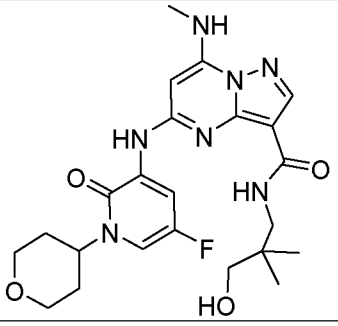
Compuesto	Estructura
I-500	
I-501	
I-502	
I-503	
I-504	

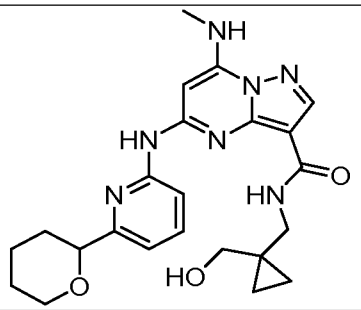
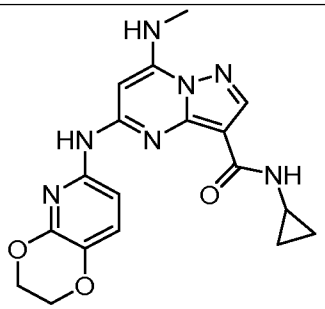
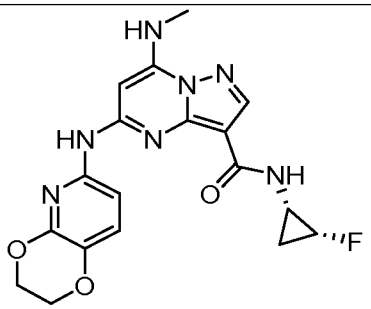
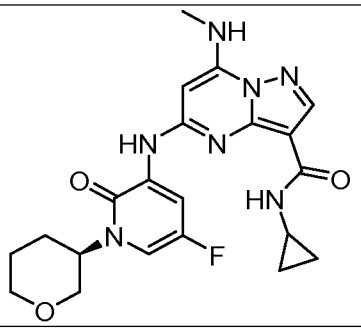
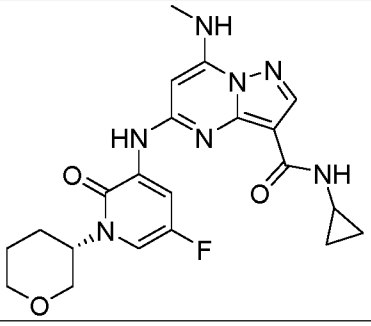
Compuesto	Estructura
I-505	
I-506	
I-507	
I-508	
I-509	

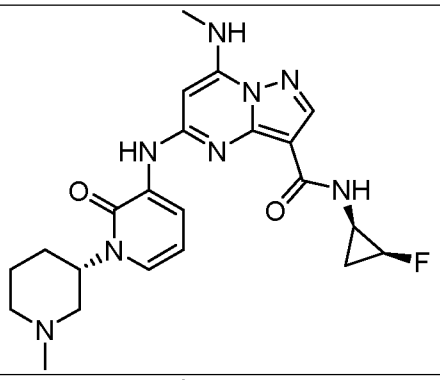
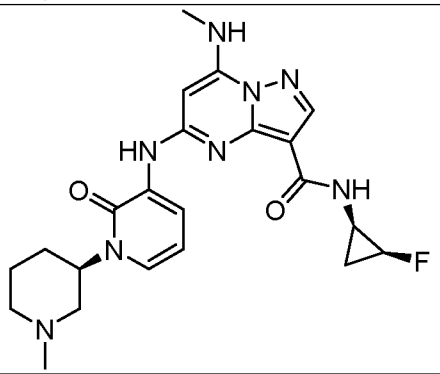
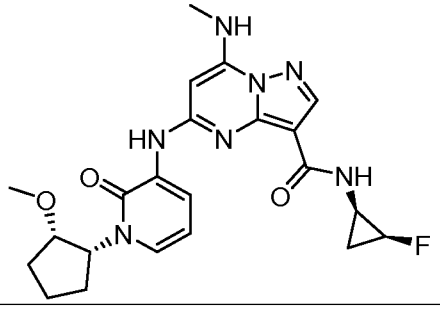
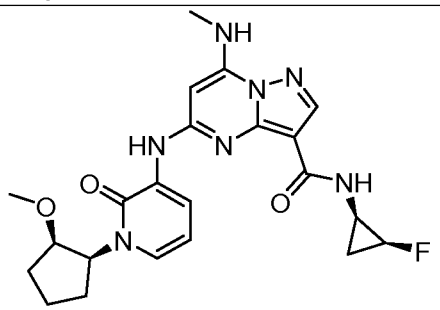
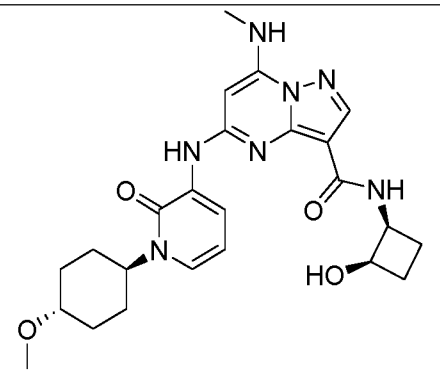
Compuesto	Estructura
I-510	
I-511	
I-512	
I-513	

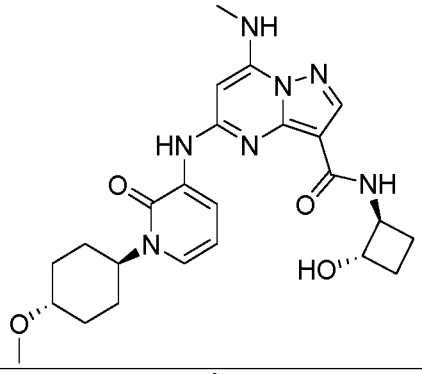
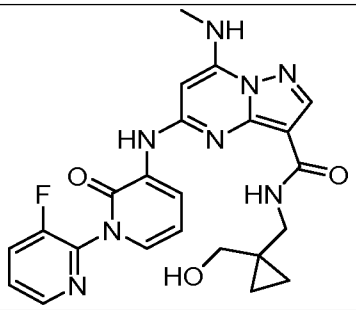
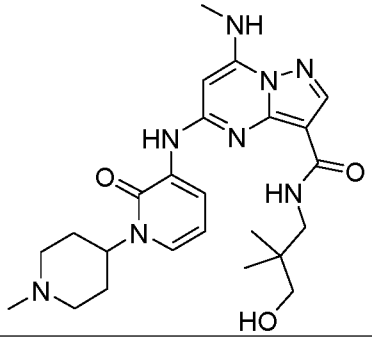
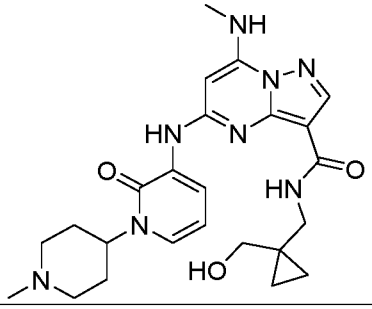
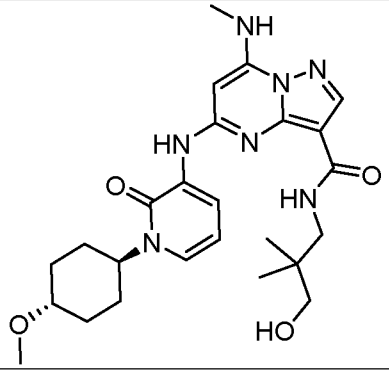
Compuesto	Estructura
I-514	
I-515	
I-516	
I-517	
I-518	

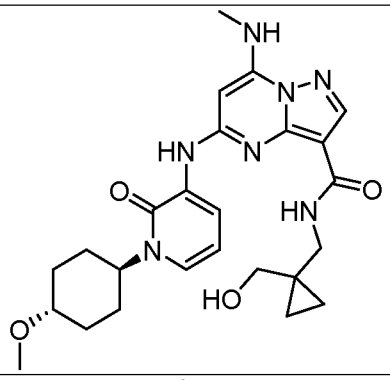
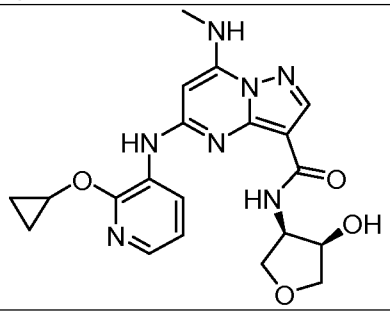
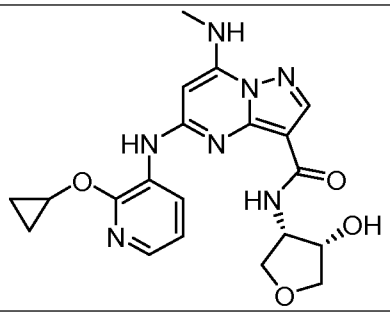
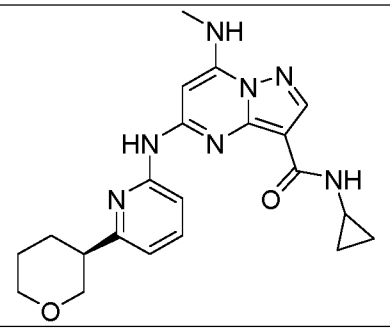
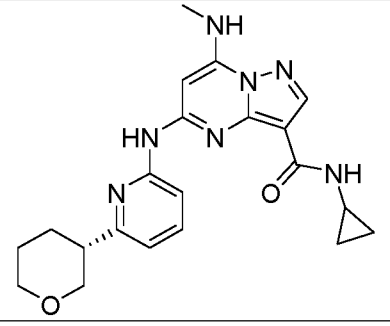
Compuesto	Estructura
I-519	
I-520	
I-521	
I-522	
I-523	
I-524	

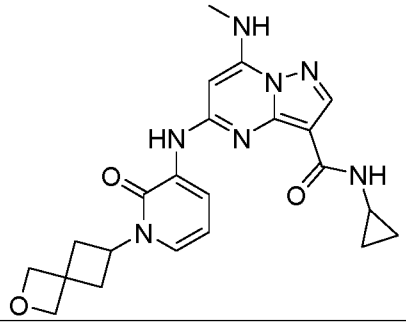
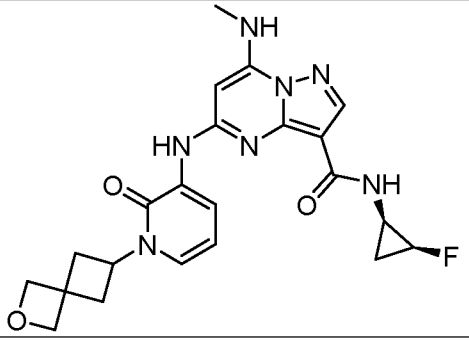
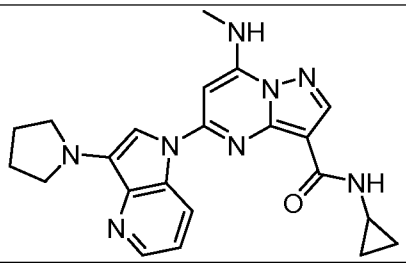
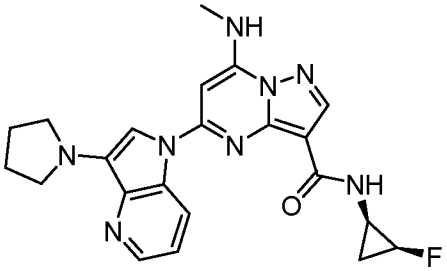
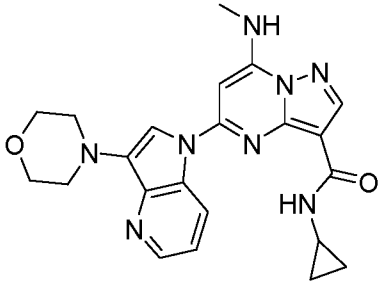
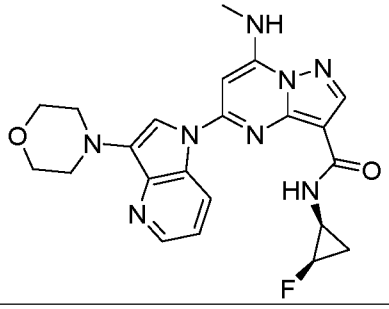
Compuesto	Estructura
I-525	
I-526	
I-527	
I-528	
I-529	

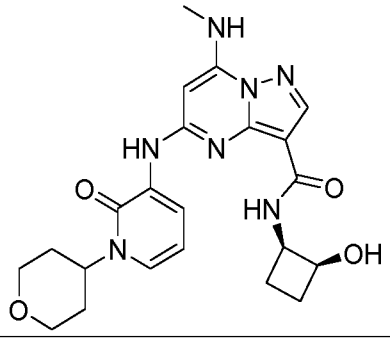
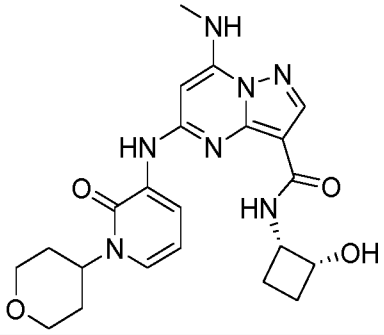
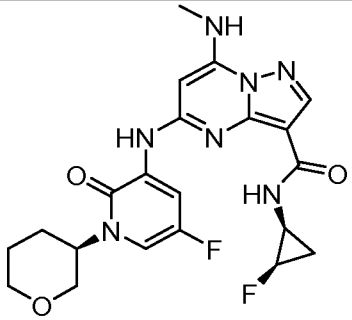
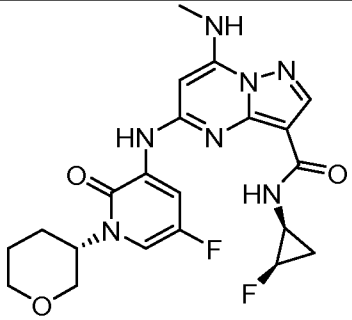
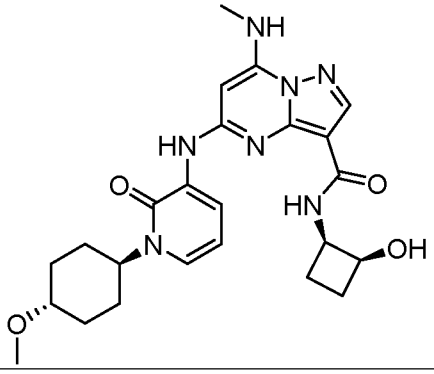
Compuesto	Estructura
I-530	
I-531	
I-532	
I-533	
I-534	

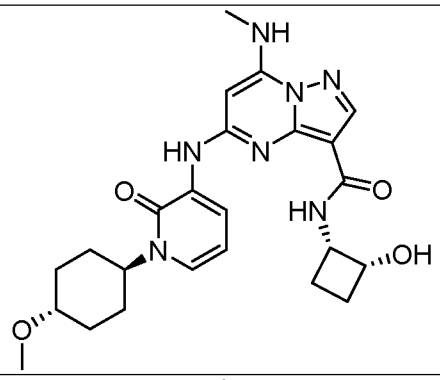
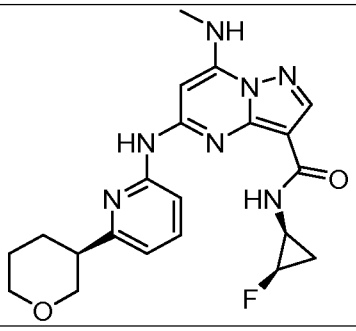
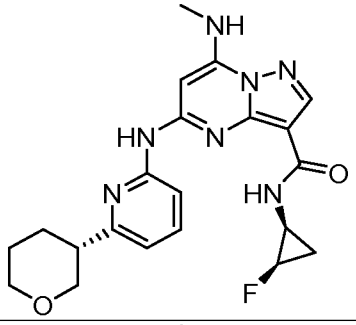
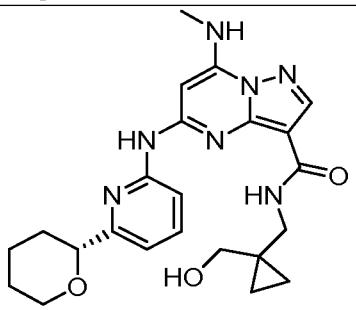
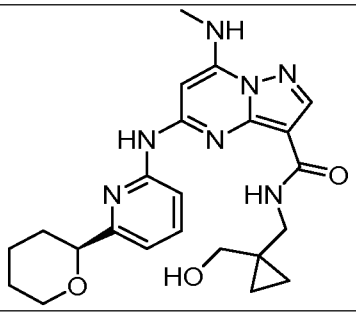
Compuesto	Estructura
I-535	
I-536	
I-537	
I-538	
I-539	

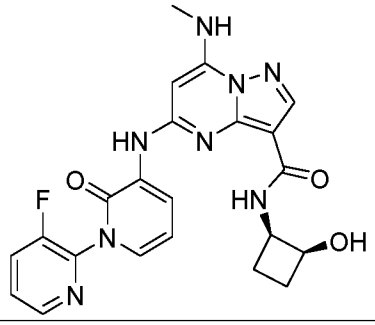
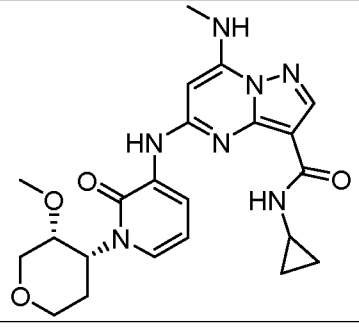
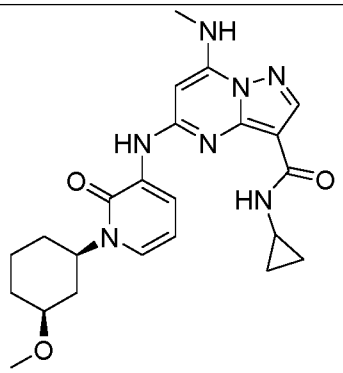
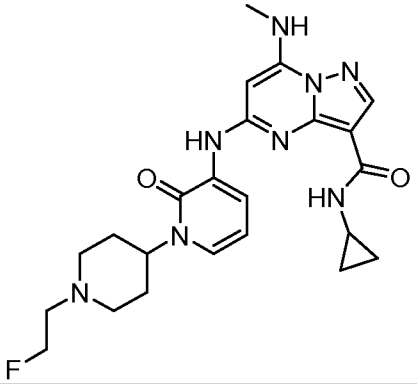
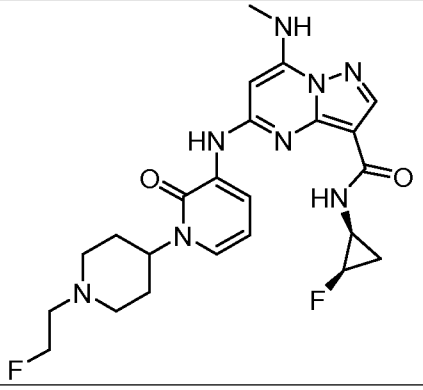
Compuesto	Estructura
I-540	
I-541	
I-542	
I-543	
I-544	

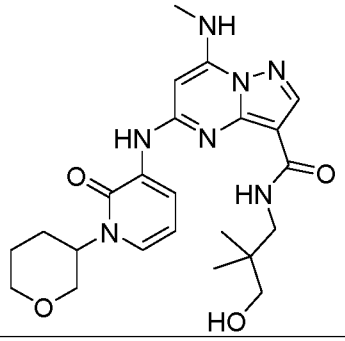
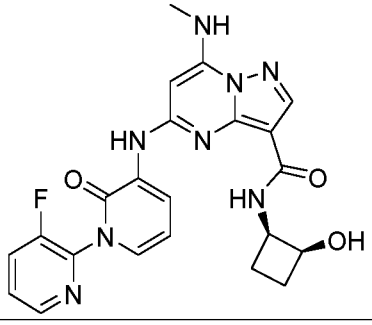
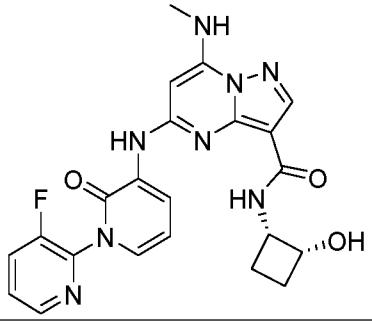
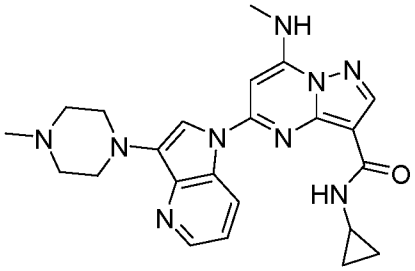
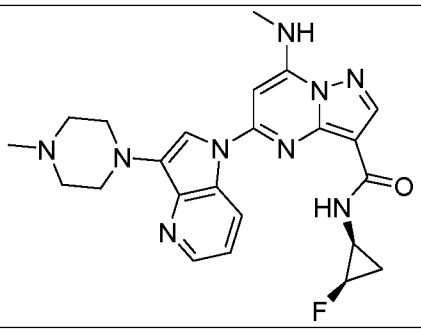
Compuesto	Estructura
I-545	
I-546	
I-547	
I-548	
I-549	

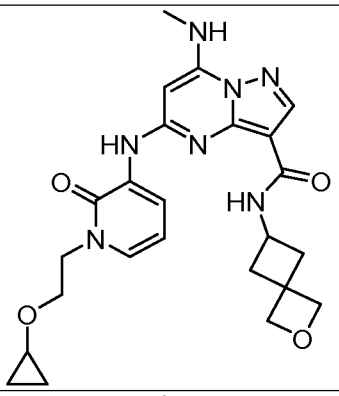
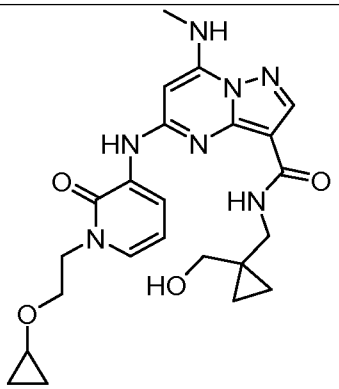
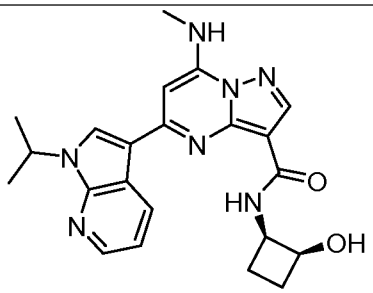
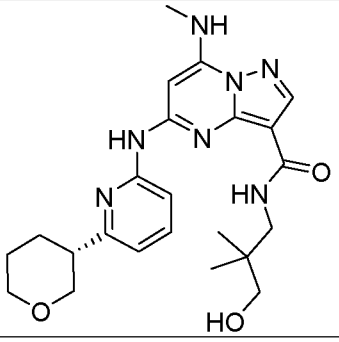
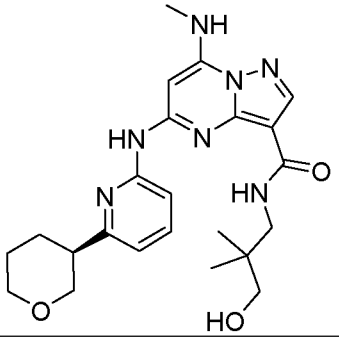
Compuesto	Estructura
I-550	
I-551	
I-552	
I-553	
I-554	
I-555	

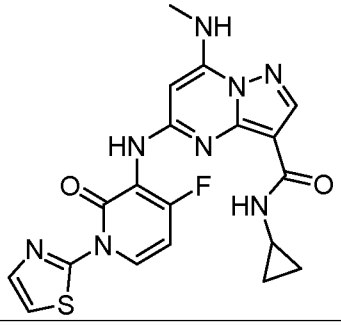
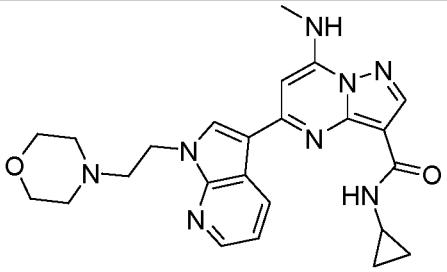
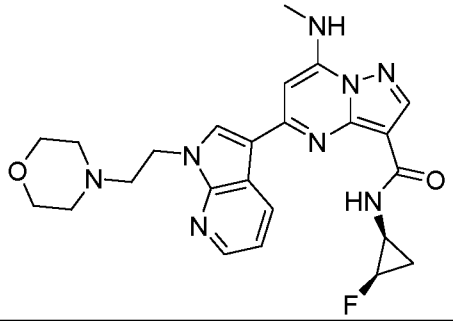
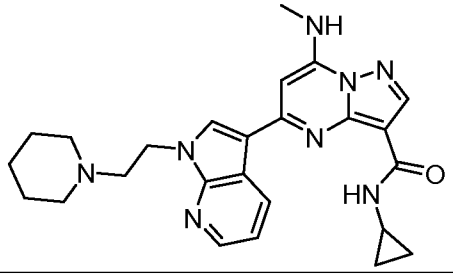
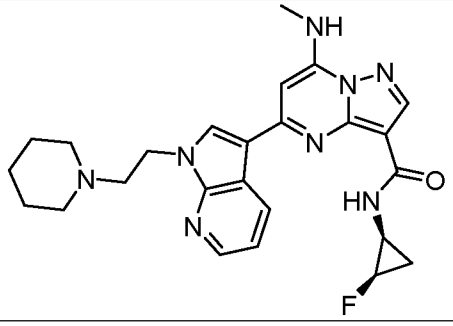
Compuesto	Estructura
I-556	
I-557	
I-558	
I-559	
I-560	

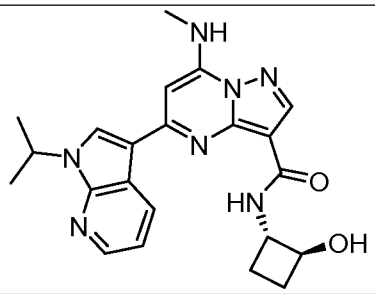
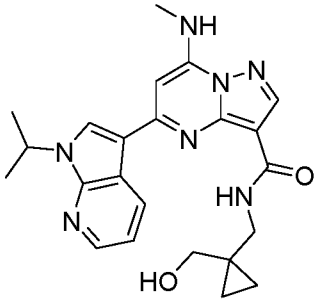
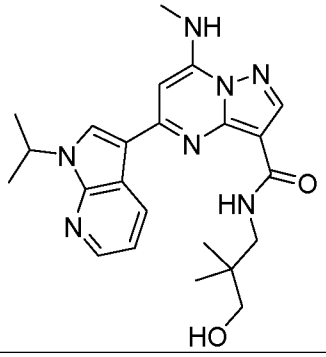
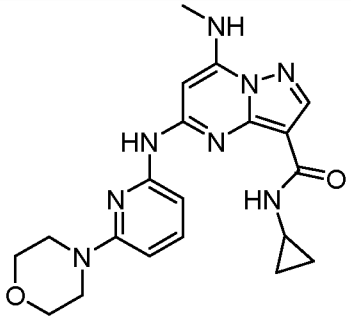
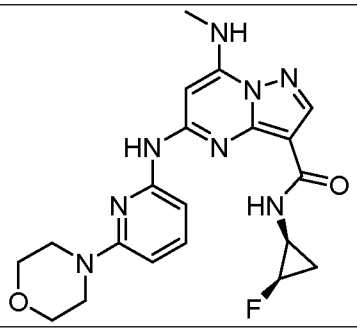
Compuesto	Estructura
I-561	
I-562	
I-563	
I-564	
I-565	

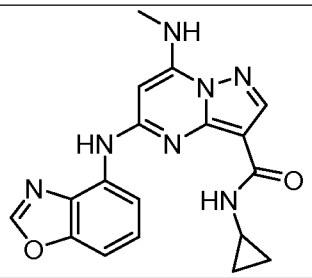
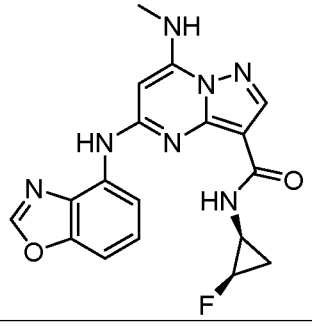
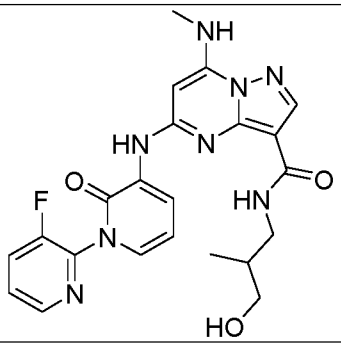
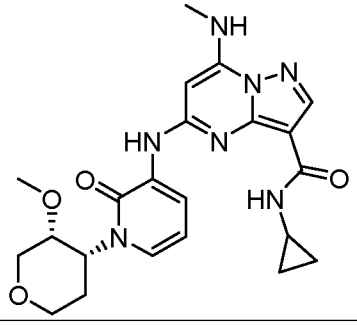
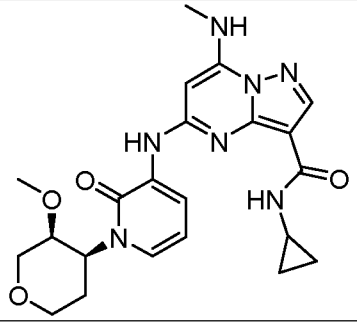
Compuesto	Estructura
I-566	
I-567	
I-568	
I-569	
I-570	

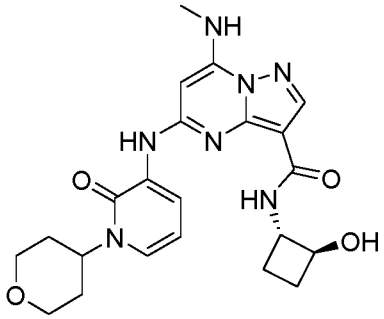
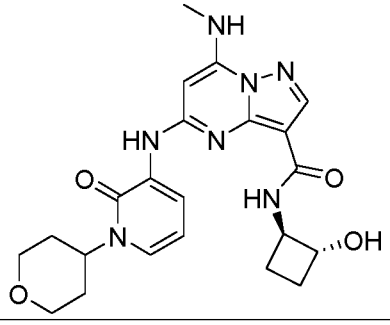
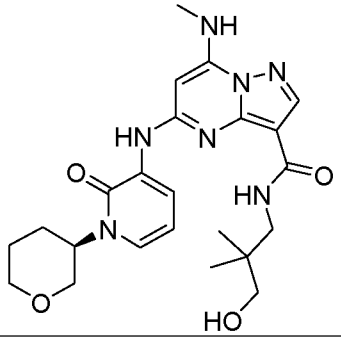
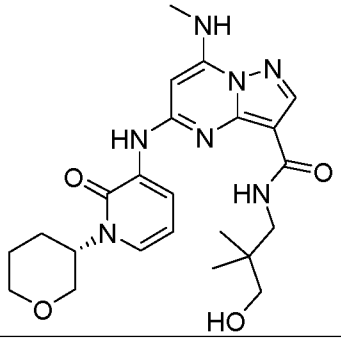
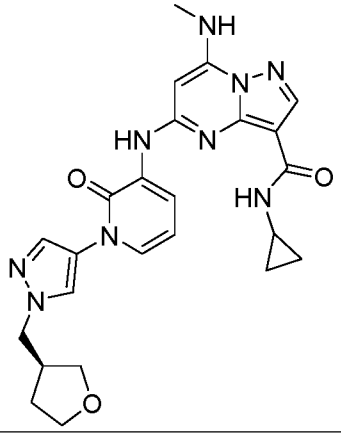
Compuesto	Estructura
I-571	
I-572	
I-573	
I-574	
I-575	

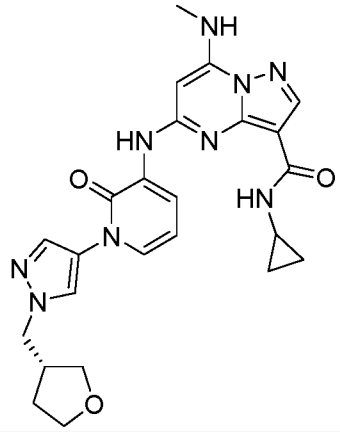
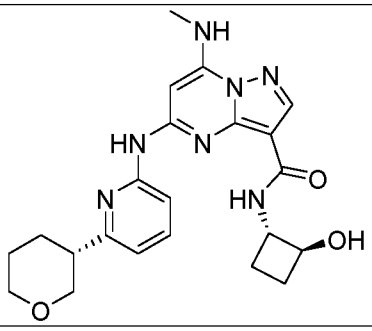
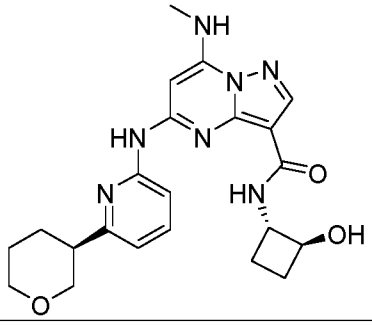
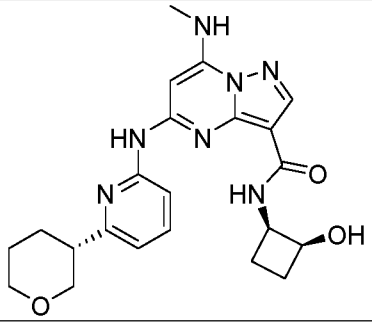
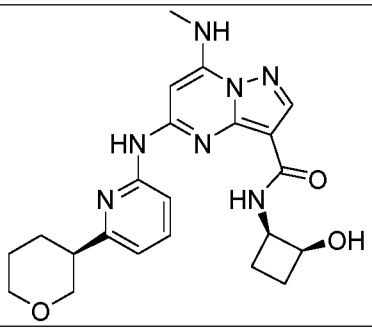
Compuesto	Estructura
I-576	
I-577	
I-578	
I-579	
I-580	

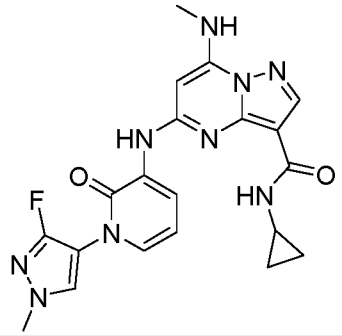
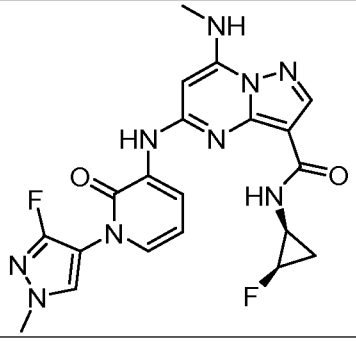
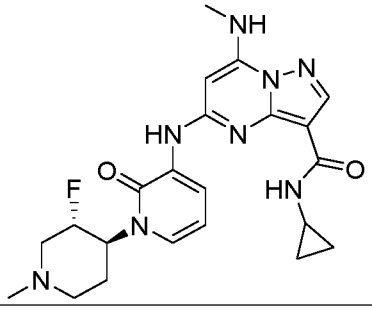
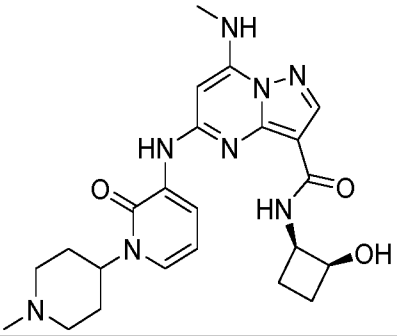
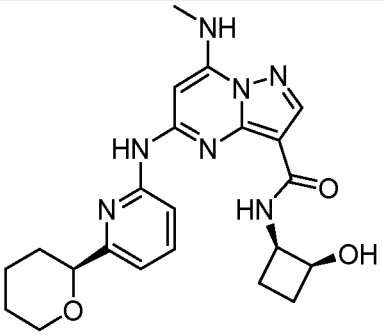
Compuesto	Estructura
I-581	
I-582	
I-583	
I-584	
I-585	

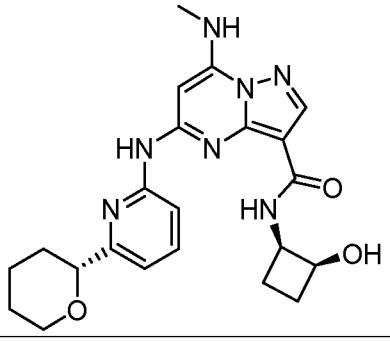
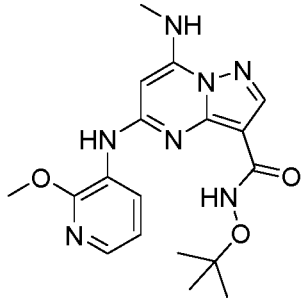
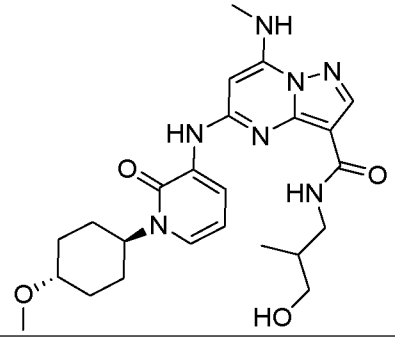
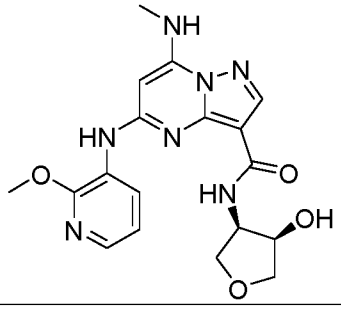
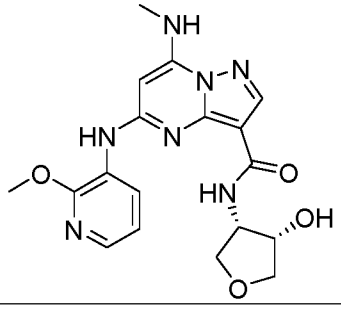
Compuesto	Estructura
I-586	
I-587	
I-588	
I-589	
I-590	

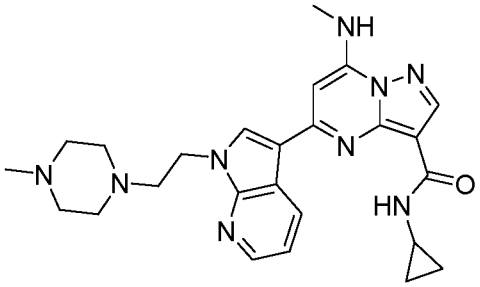
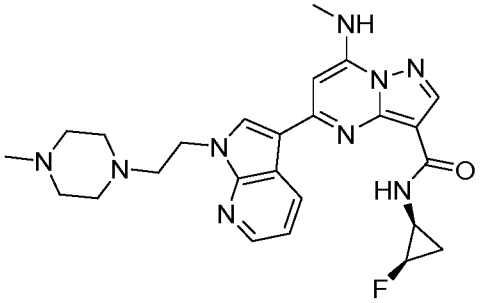
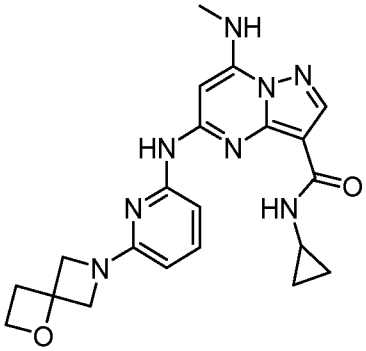
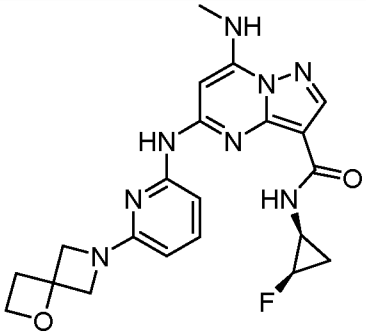
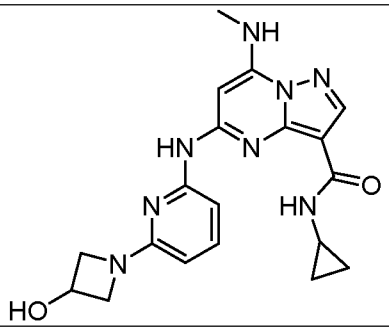
Compuesto	Estructura
I-591	
I-592	
I-593	
I-594	
I-595	

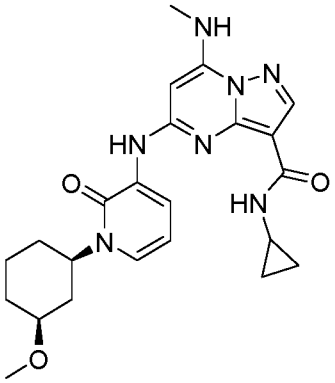
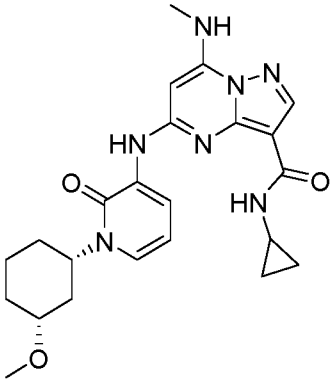
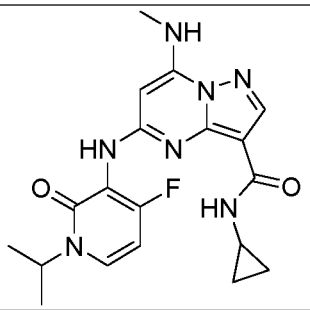
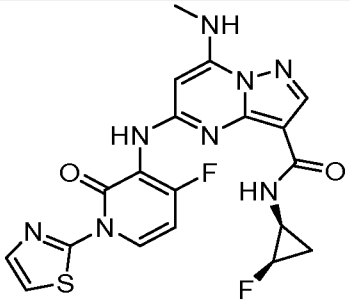
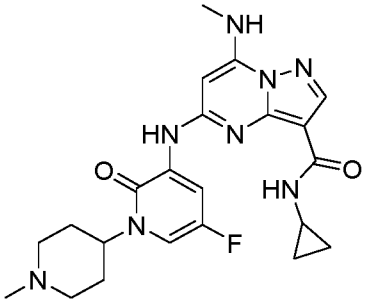
Compuesto	Estructura
I-596	
I-597	
I-598	
I-599	
I-600	

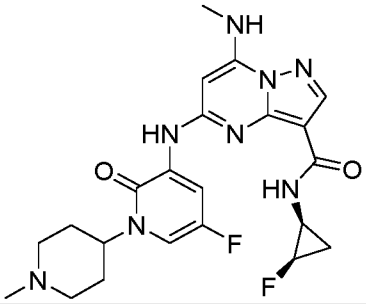
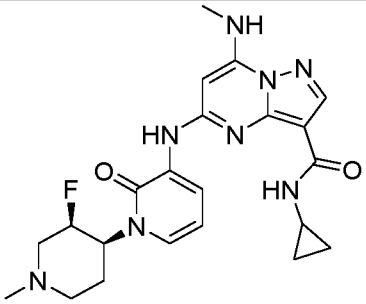
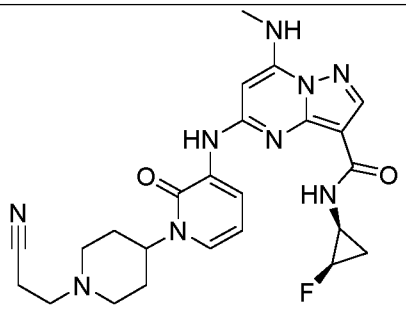
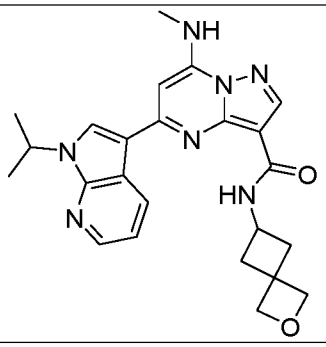
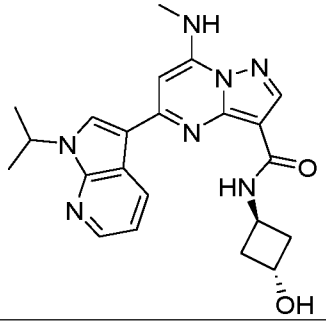
Compuesto	Estructura
I-601	
I-602	
I-603	
I-604	
I-605	

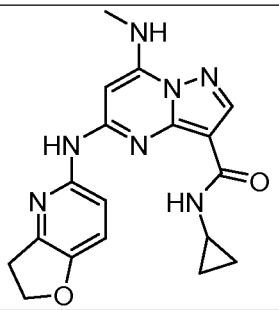
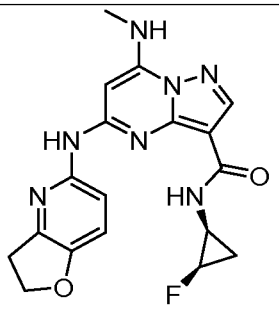
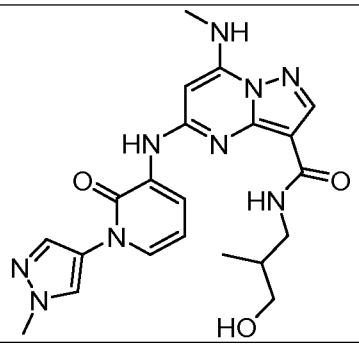
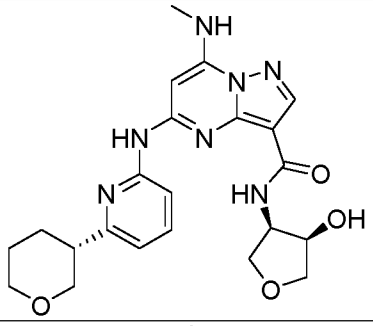
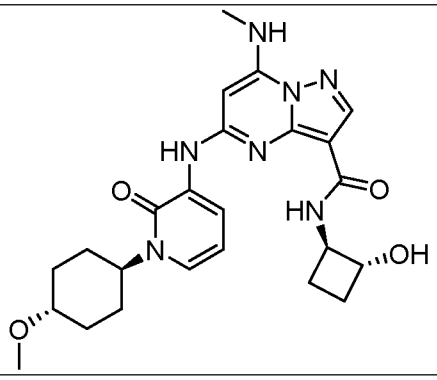
Compuesto	Estructura
I-606	
I-607	
I-608	
I-609	
I-610	

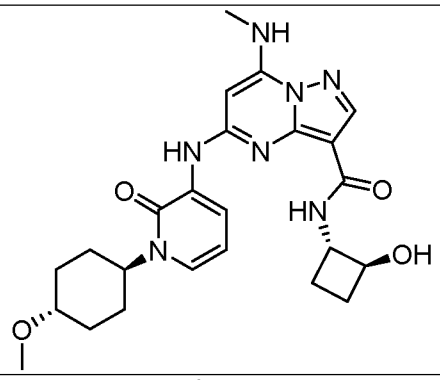
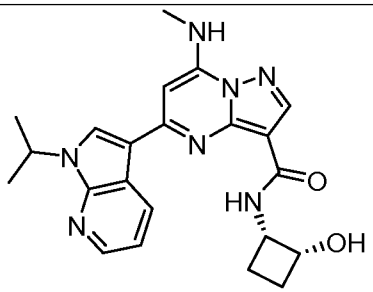
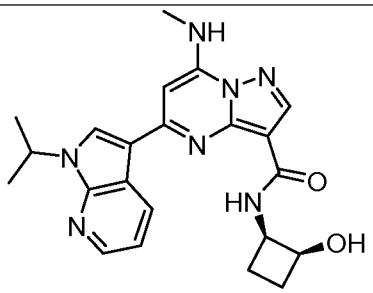
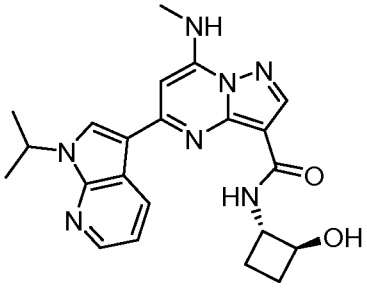
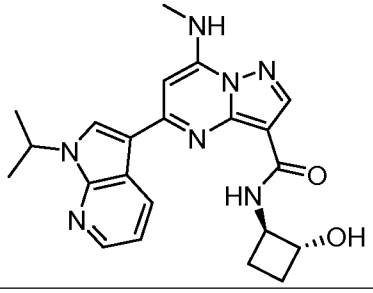
Compuesto	Estructura
I-611	
I-612	
I-613	
I-614	
I-615	

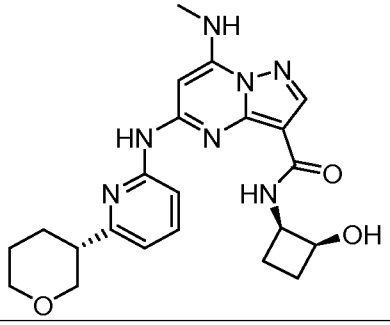
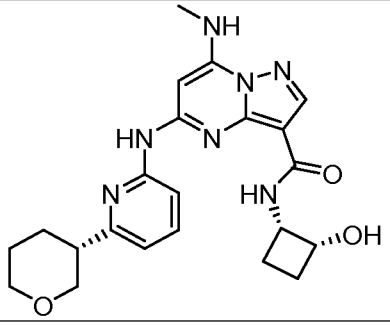
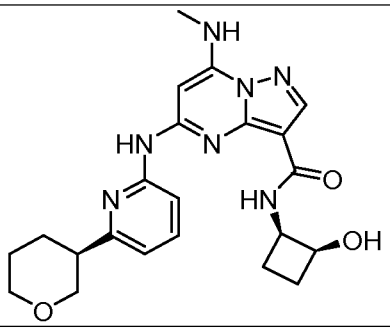
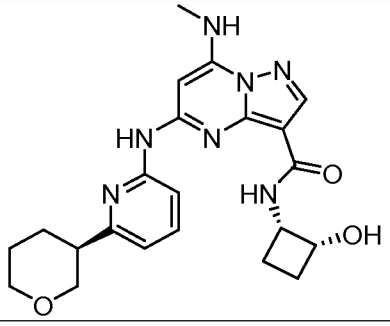
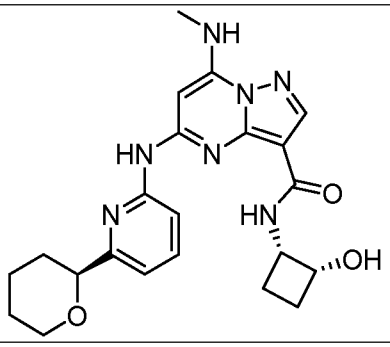
Compuesto	Estructura
I-616	
I-617	
I-618	
I-619	
I-620	

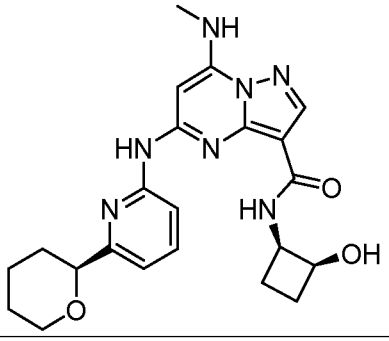
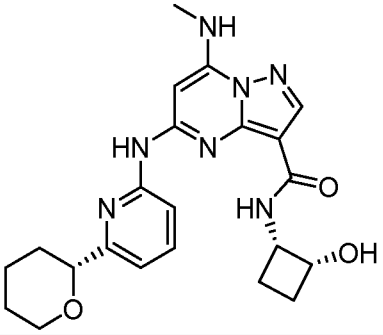
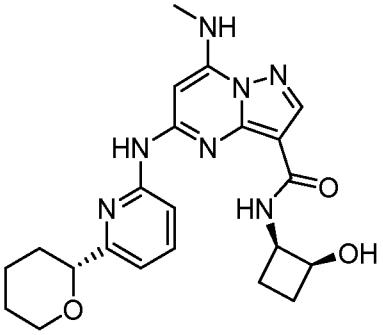
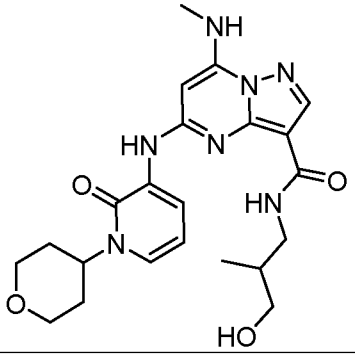
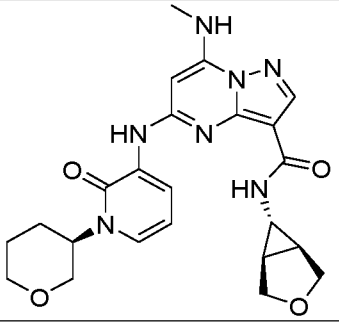
Compuesto	Estructura
I-621	
I-622	
I-623	
I-624	
I-625	

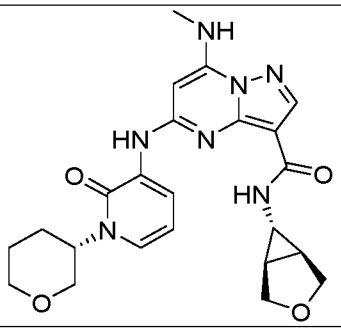
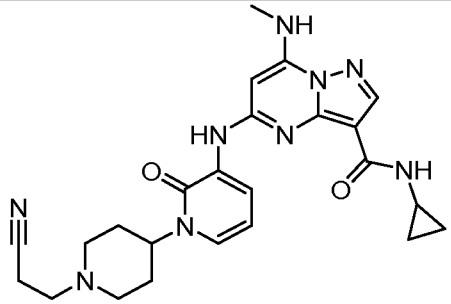
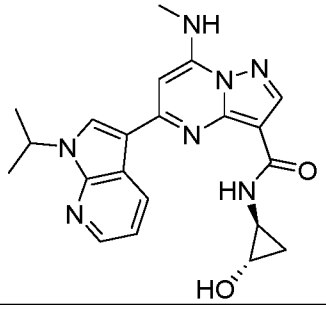
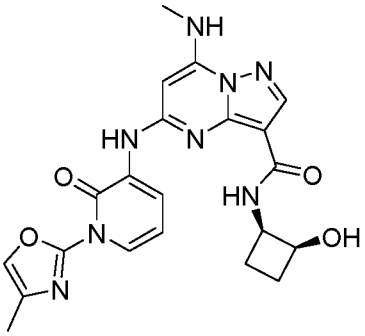
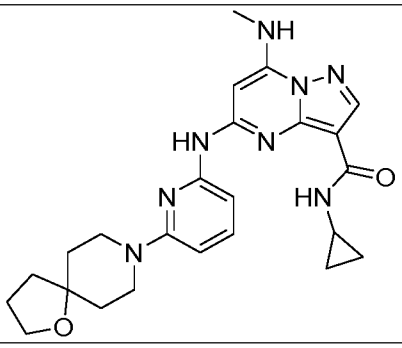
Compuesto	Estructura
I-626	
I-627	
I-628	
I-629	
I-630	

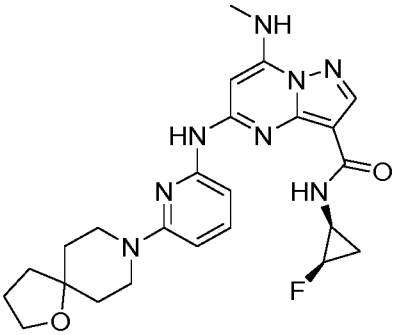
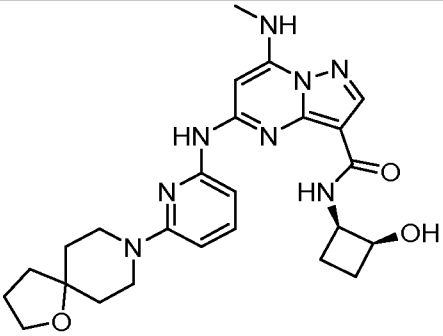
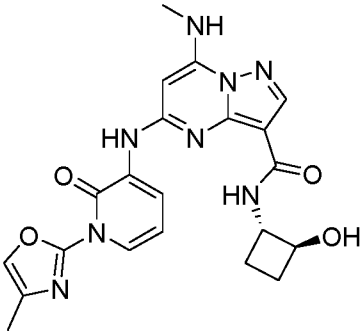
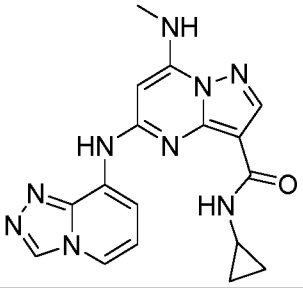
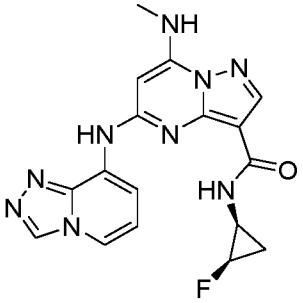
Compuesto	Estructura
I-631	
I-632	
I-633	
I-634	
I-635	

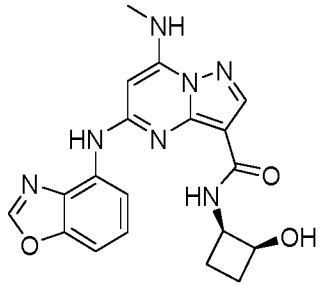
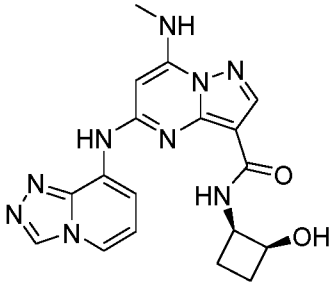
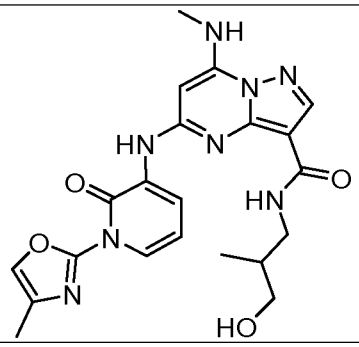
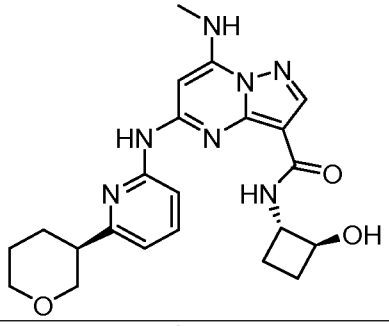
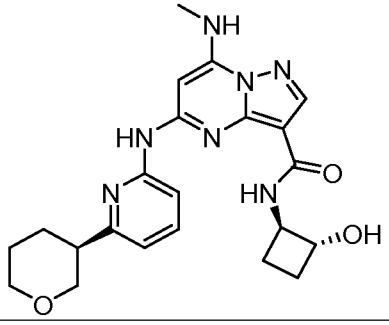
Compuesto	Estructura
I-636	
I-637	
I-638	
I-639	
I-640	

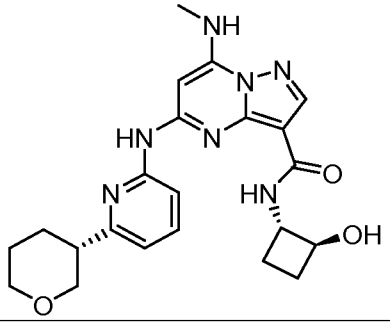
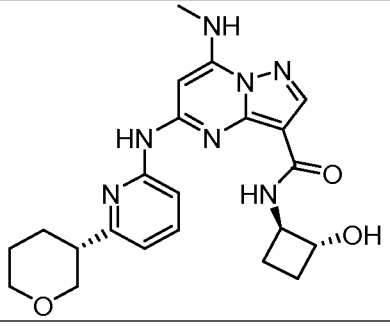
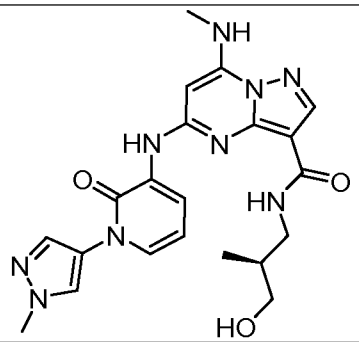
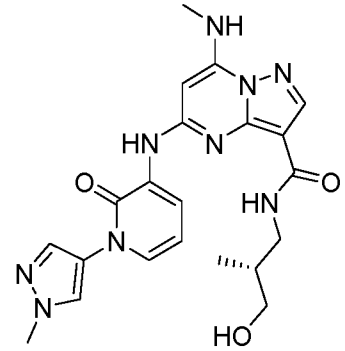
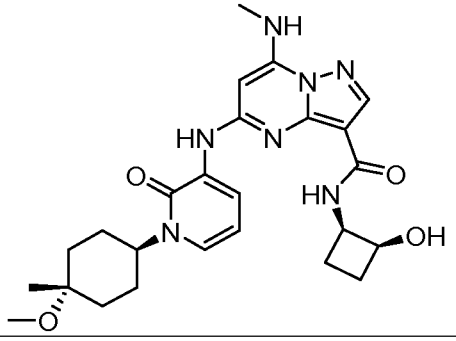
Compuesto	Estructura
I-641	
I-642	
I-643	
I-644	
I-645	

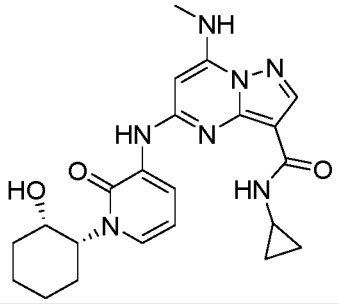
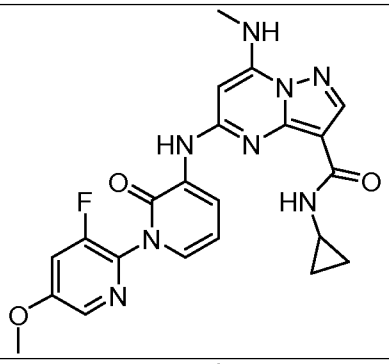
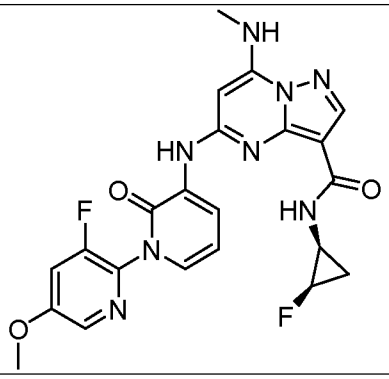
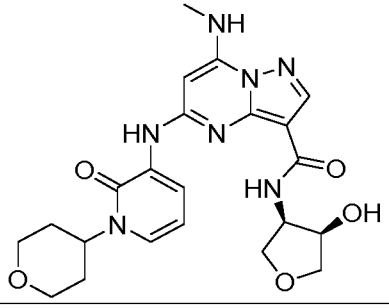
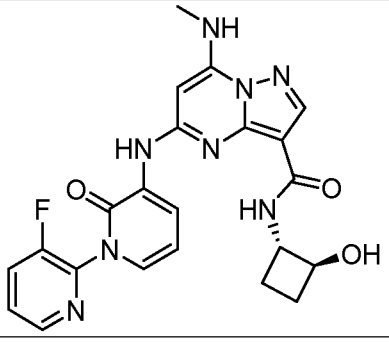
Compuesto	Estructura
I-646	
I-647	
I-648	
I-649	
I-650	

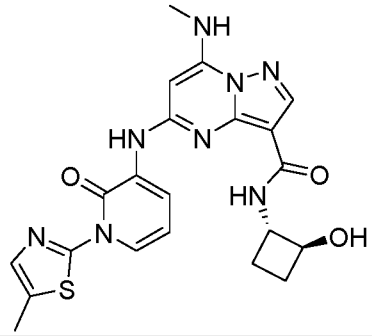
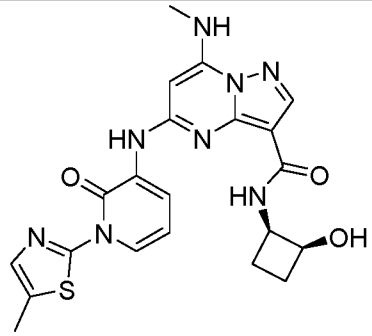
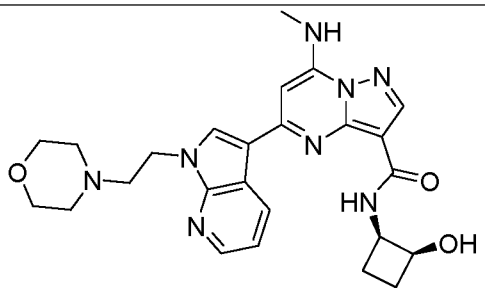
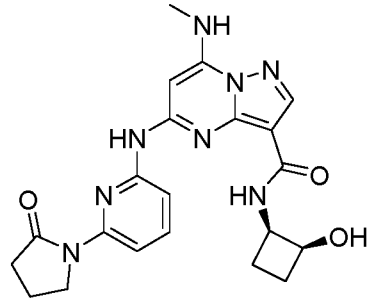
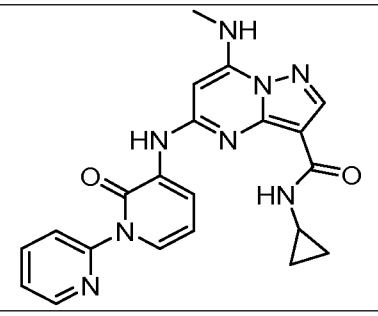
Compuesto	Estructura
I-651	
I-652	
I-653	
I-654	
I-655	

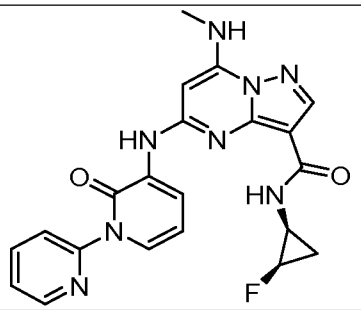
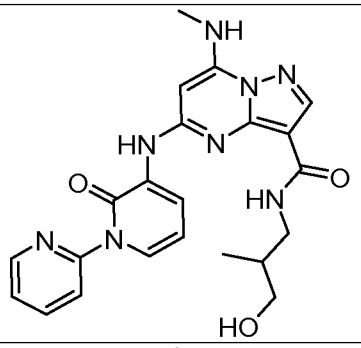
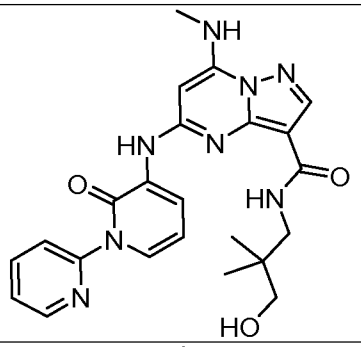
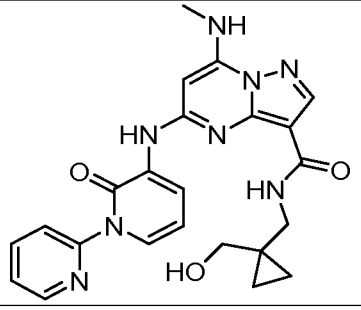
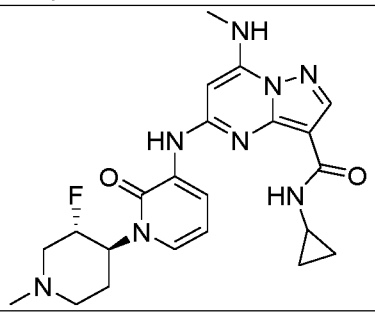
Compuesto	Estructura
I-656	
I-657	
I-658	
I-659	
I-660	

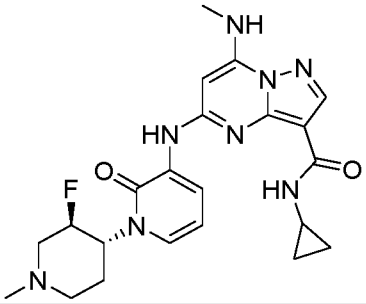
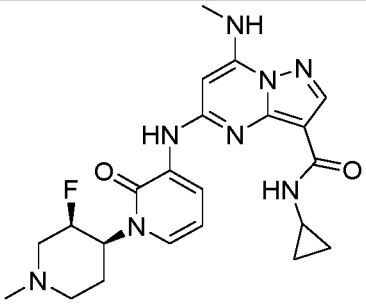
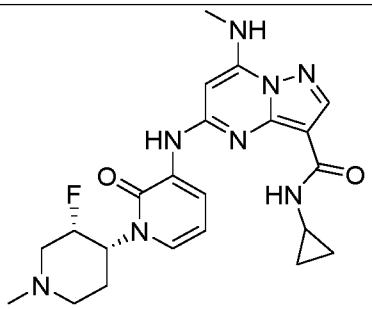
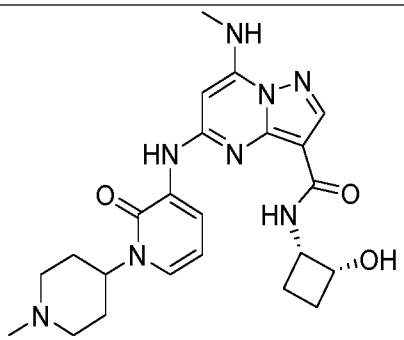
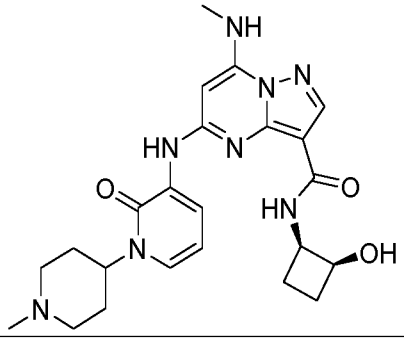
Compuesto	Estructura
I-661	
I-662	
I-663	
I-664	
I-665	

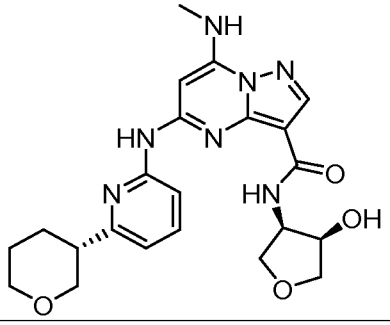
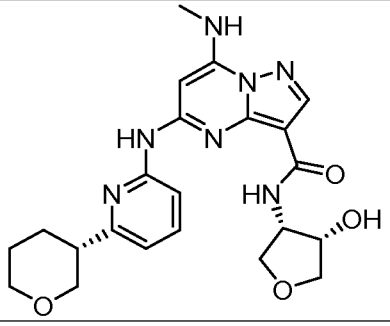
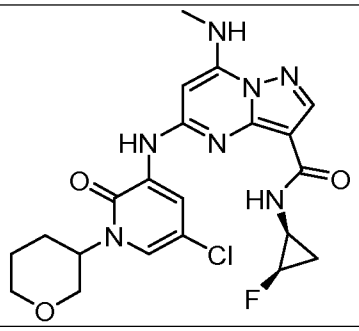
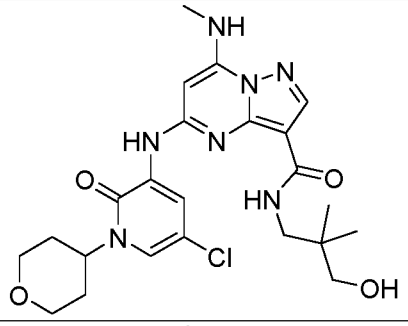
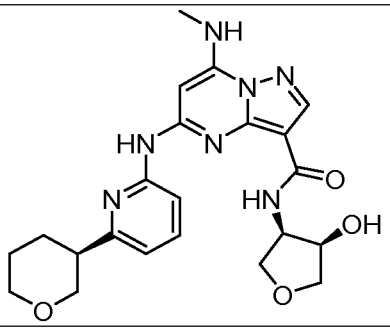
Compuesto	Estructura
I-666	
I-667	
I-668	
I-669	
I-670	

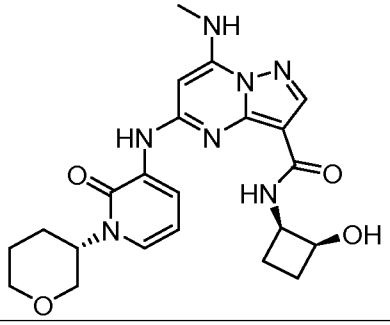
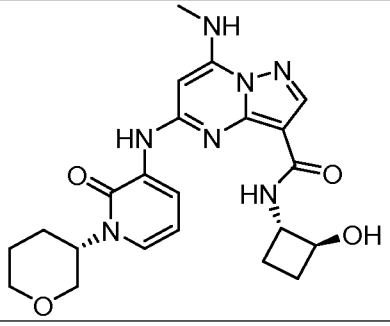
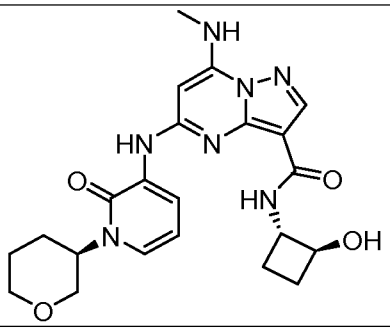
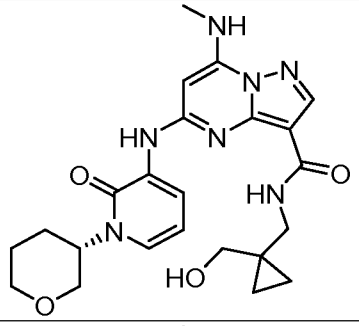
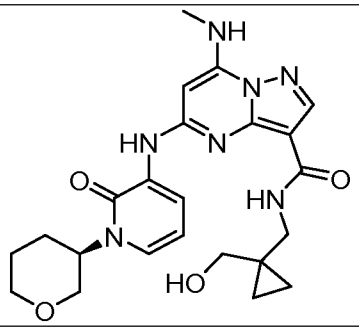
Compuesto	Estructura
I-671	
I-672	
I-673	
I-674	
I-675	

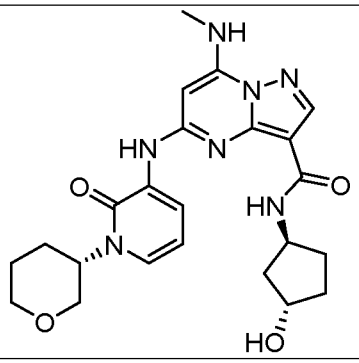
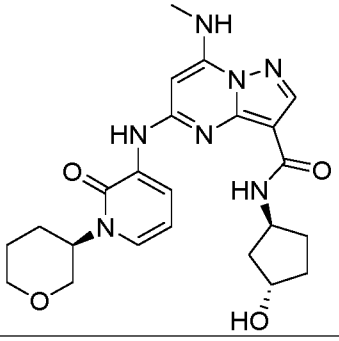
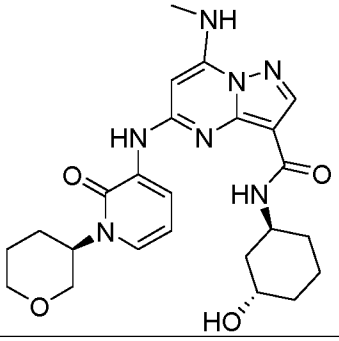
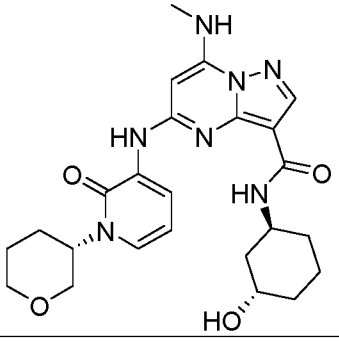
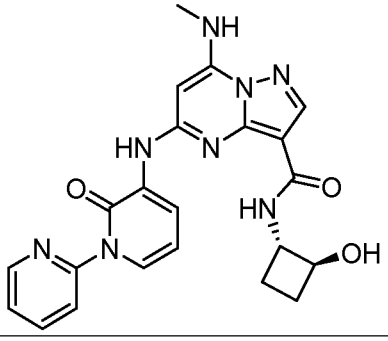
Compuesto	Estructura
I-676	
I-677	
I-678	
I-679	
I-680	

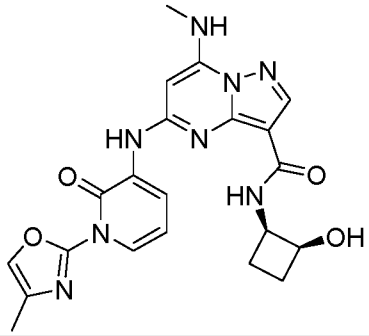
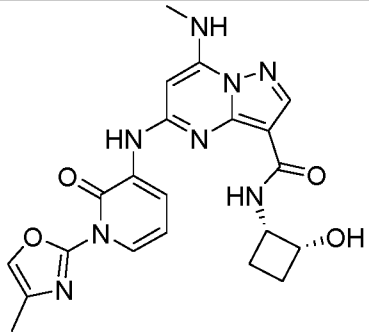
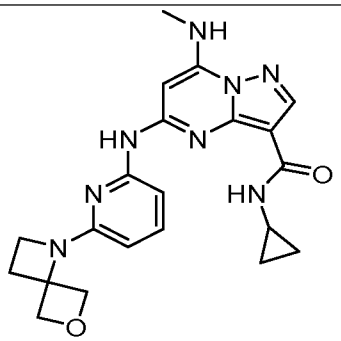
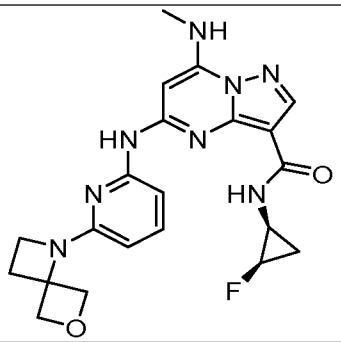
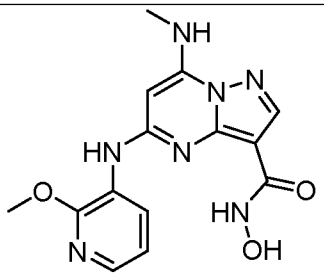
Compuesto	Estructura
I-681	
I-682	
I-683	
I-684	
I-685	

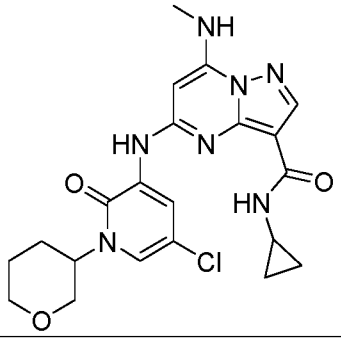
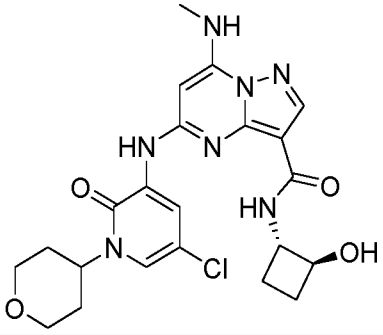
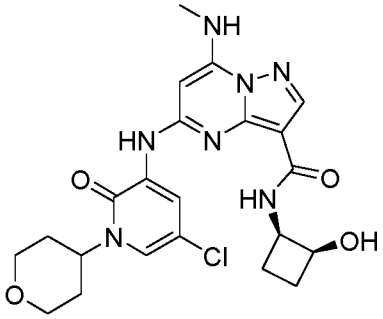
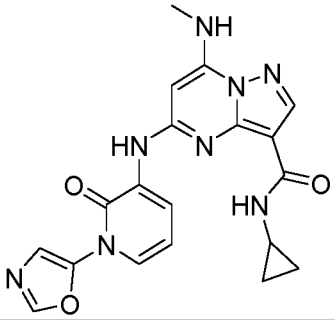
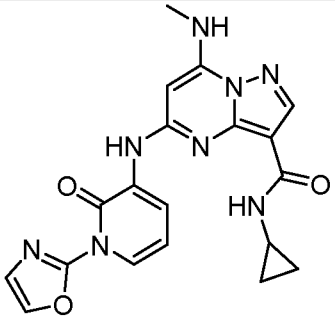
Compuesto	Estructura
I-686	
I-687	
I-688	
I-689	
I-690	

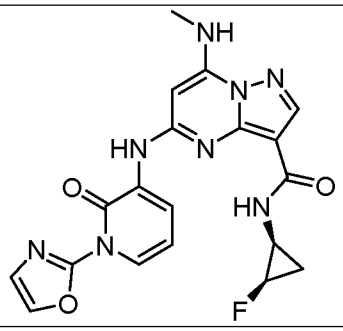
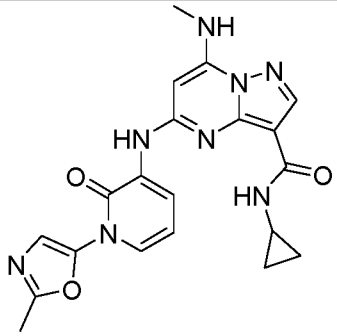
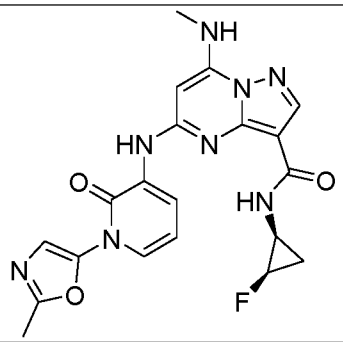
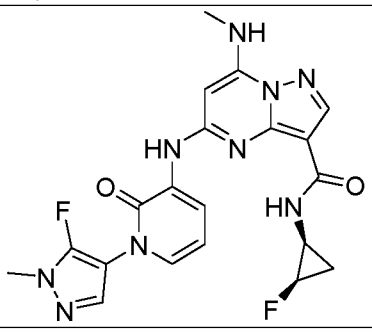
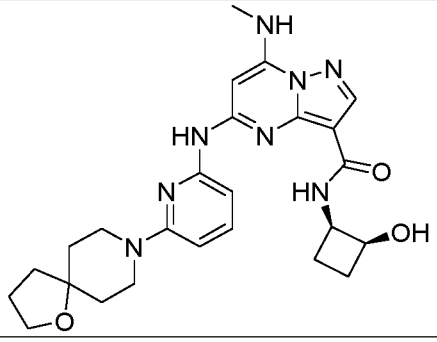
Compuesto	Estructura
I-691	
I-692	
I-693	
I-694	
I-695	

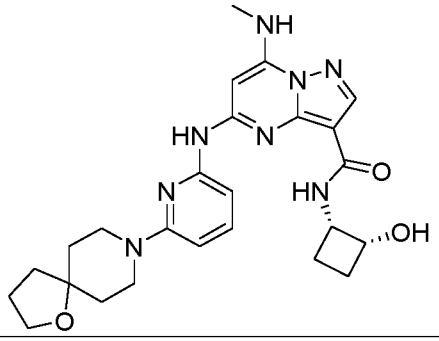
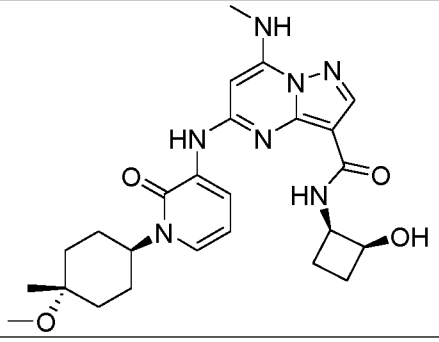
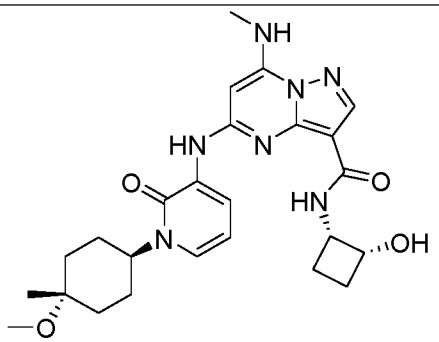
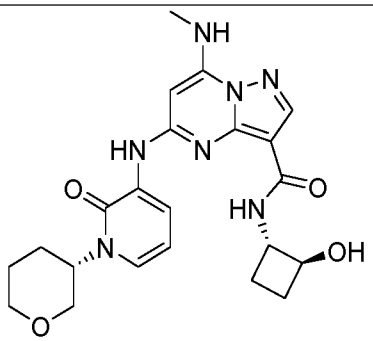
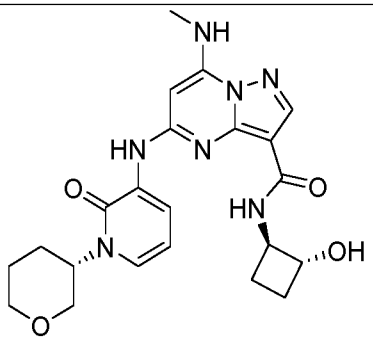
Compuesto	Estructura
I-696	
I-697	
I-698	
I-699	
I-700	

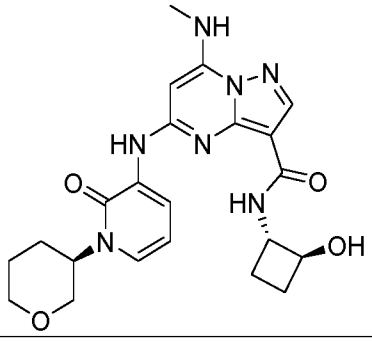
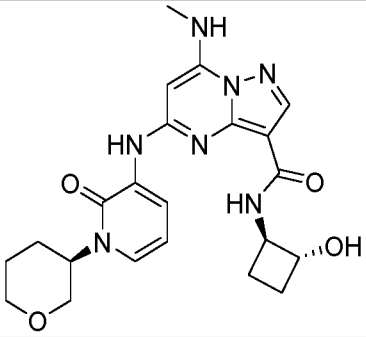
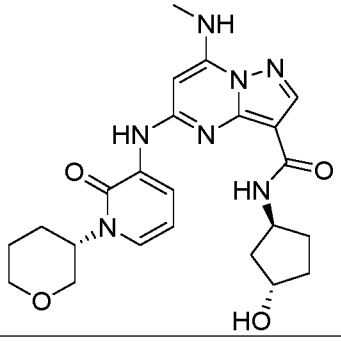
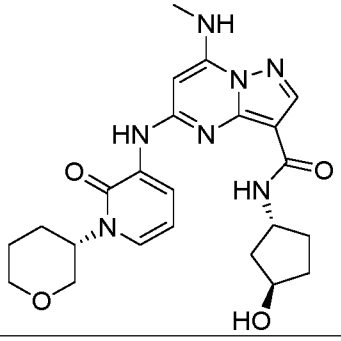
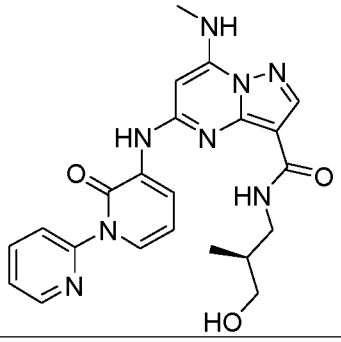
Compuesto	Estructura
I-701	
I-702	
I-703	
I-704	
I-705	

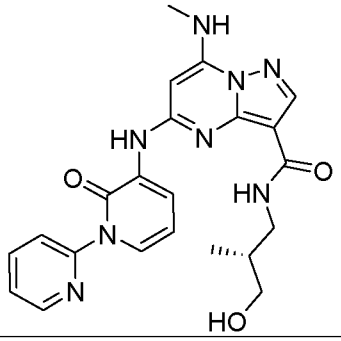
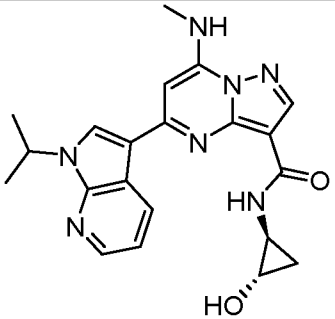
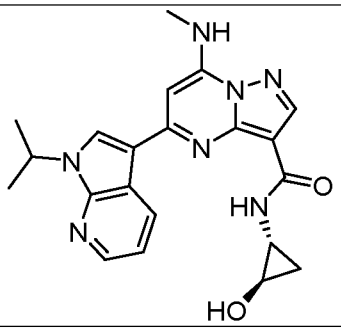
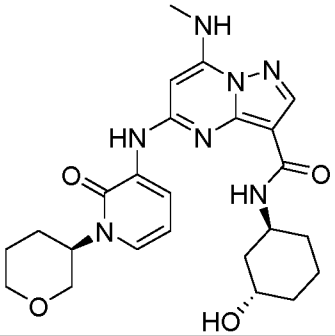
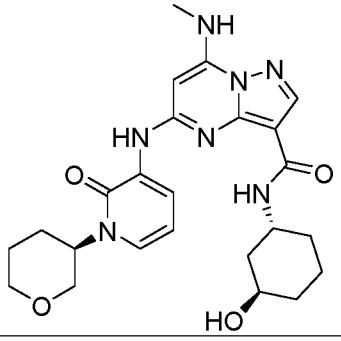
Compuesto	Estructura
I-706	
I-707	
I-708	
I-709	
I-710	

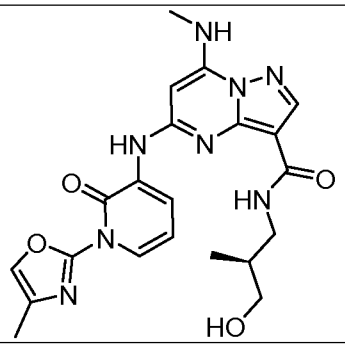
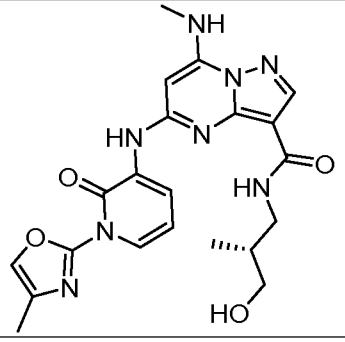
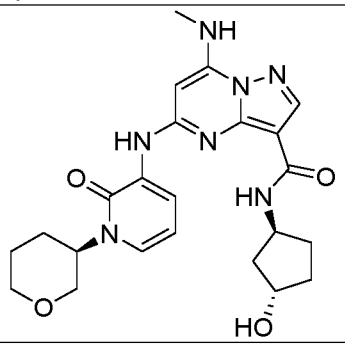
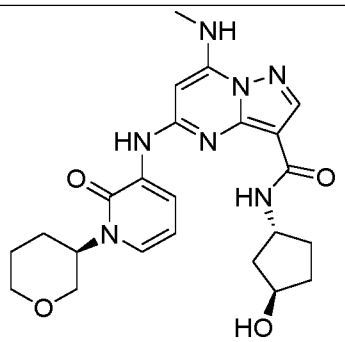
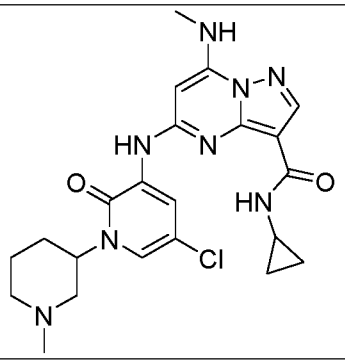
Compuesto	Estructura
I-711	
I-712	
I-713	
I-714	
I-715	

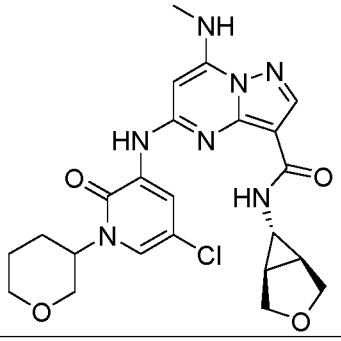
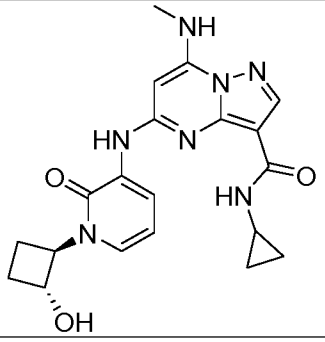
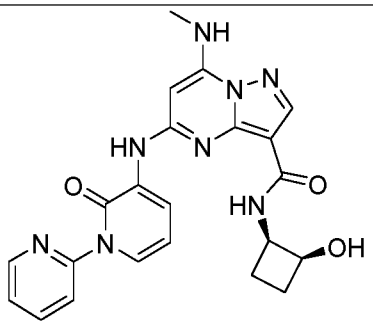
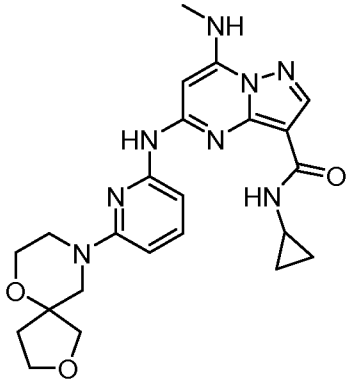
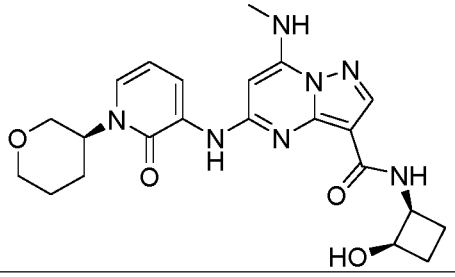
Compuesto	Estructura
I-716	
I-717	
I-718	
I-719	
I-720	

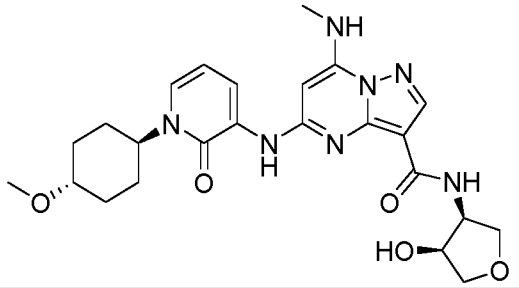
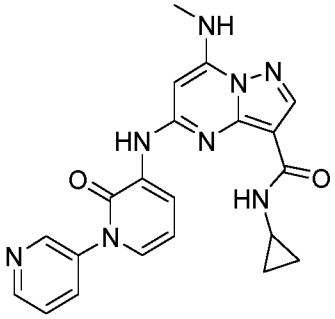
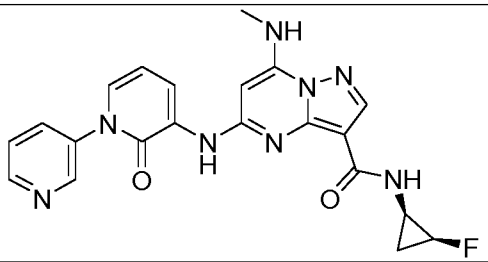
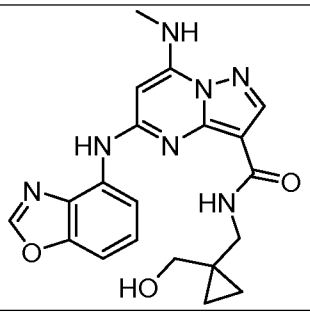
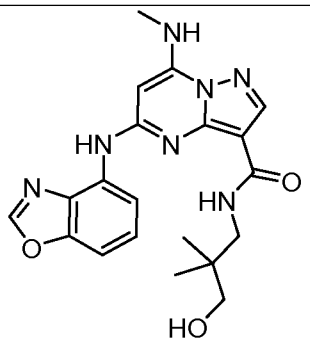
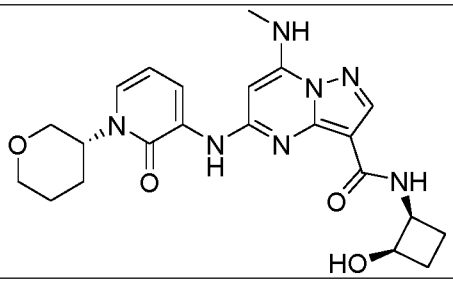
Compuesto	Estructura
I-721	
I-722	
I-723	
I-724	
I-725	

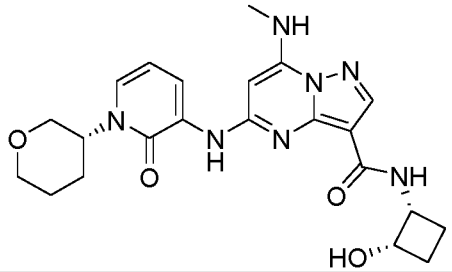
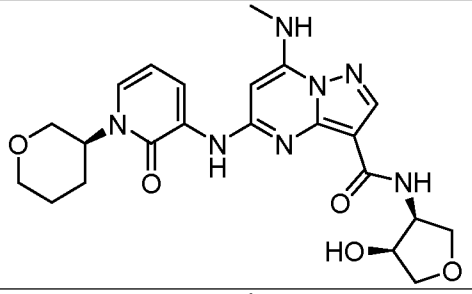
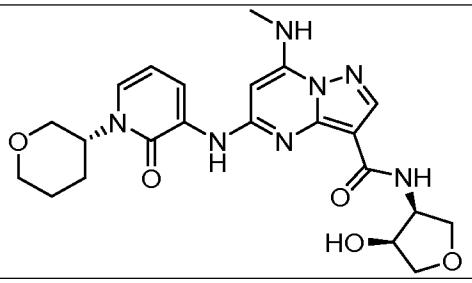
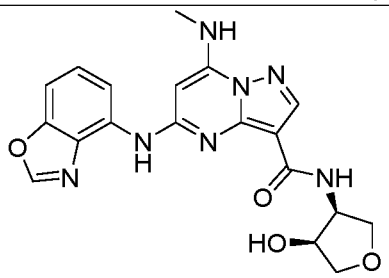
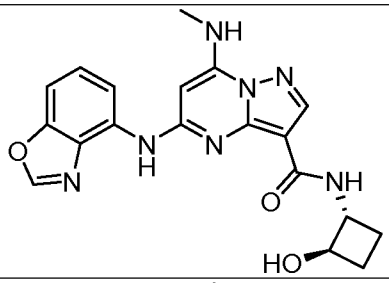
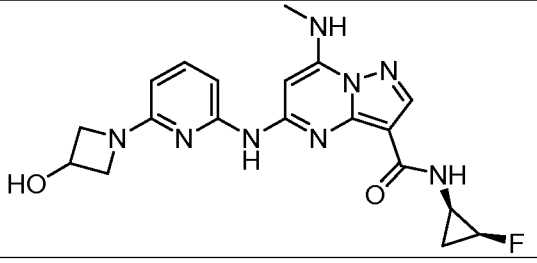
Compuesto	Estructura
I-726	
I-727	
I-728	
I-729	
I-730	

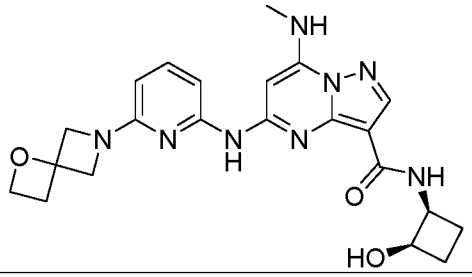
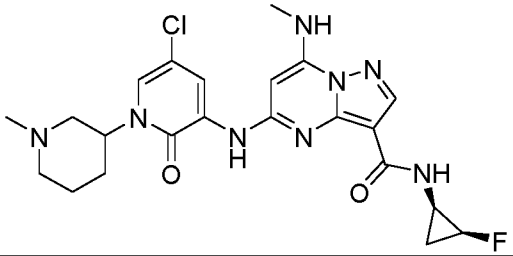
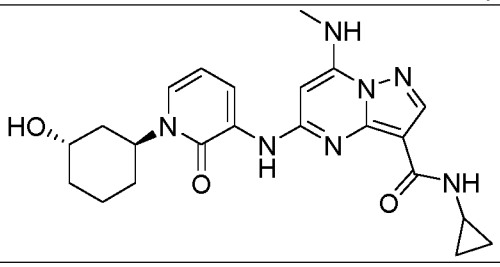
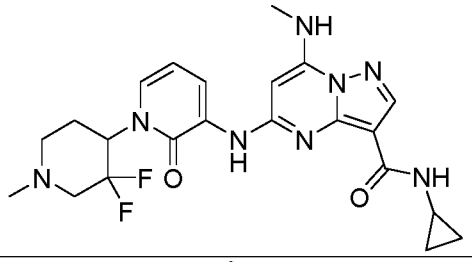
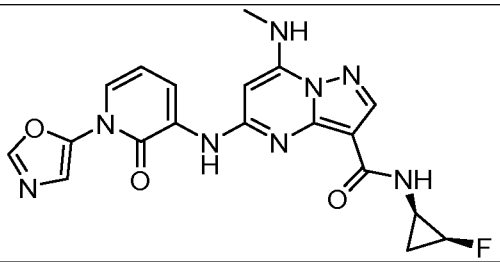
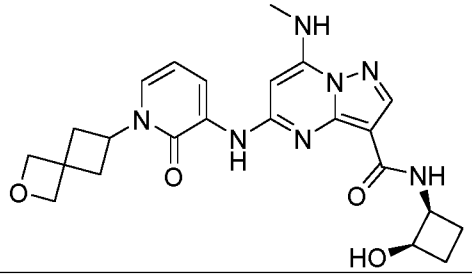
Compuesto	Estructura
I-731	
I-732	
I-733	
I-734	
I-735	

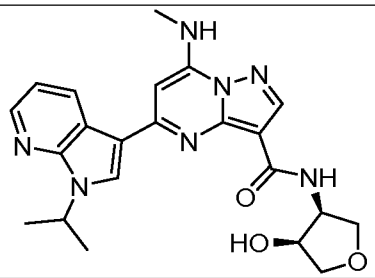
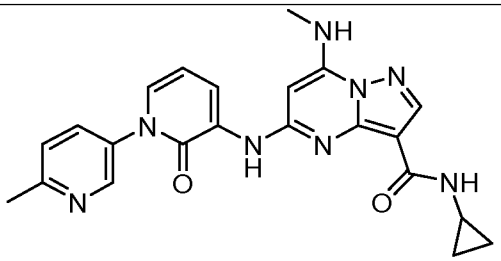
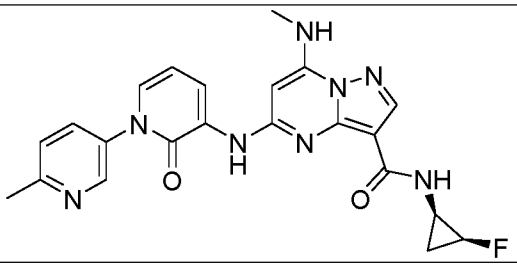
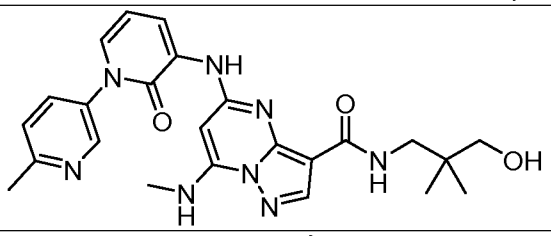
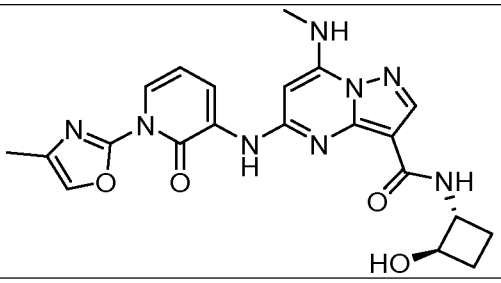
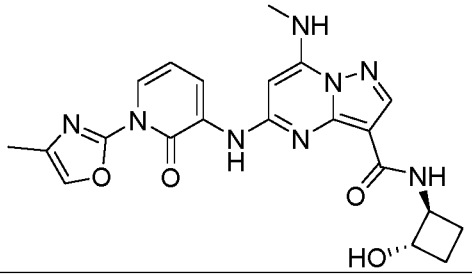
Compuesto	Estructura
I-736	
I-737	
I-738	
I-739	
I-740	

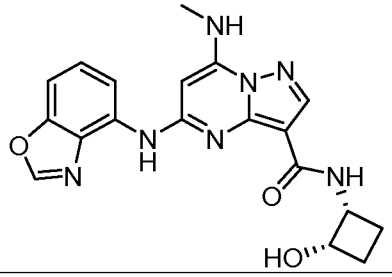
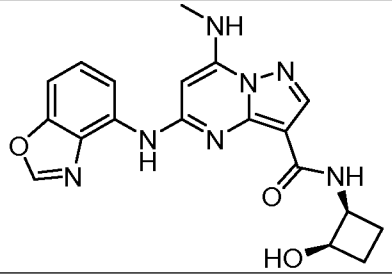
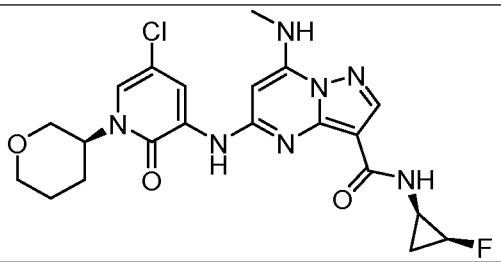
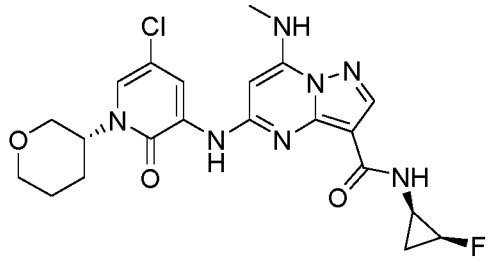
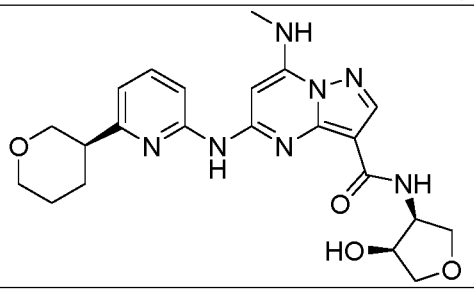
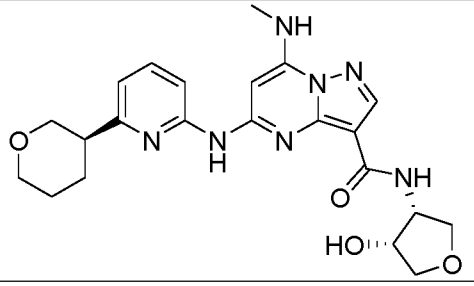
Compuesto	Estructura
I-741	
I-742	
I-743	
I-744	
I-745	

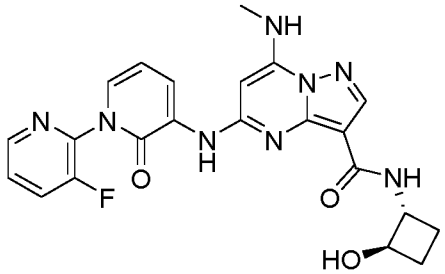
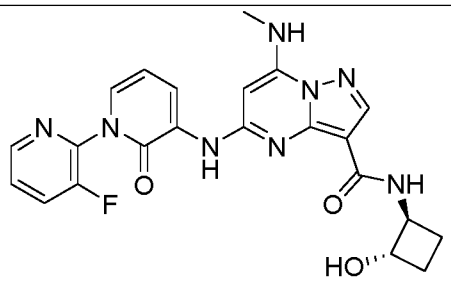
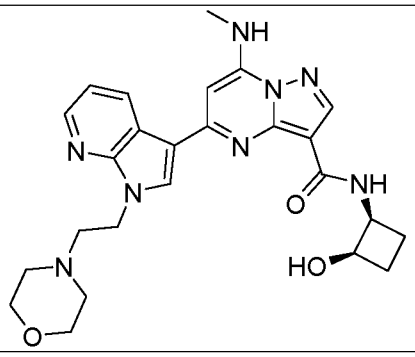
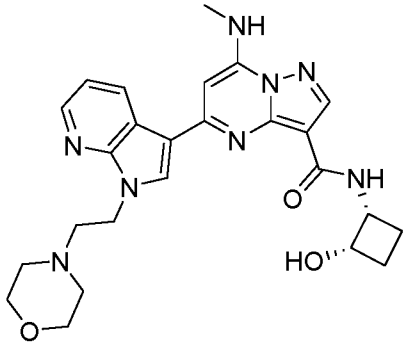
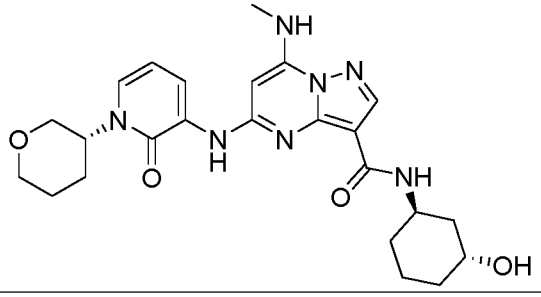
Compuesto	Estructura
I-746	
I-747	
I-748	
I-749	
I-750	
I-751	

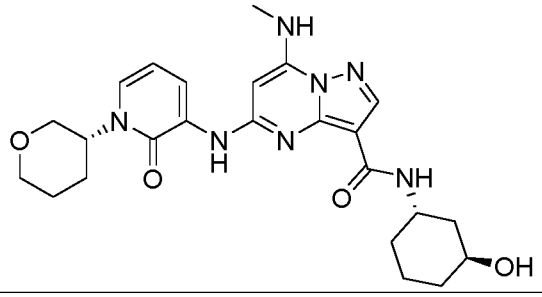
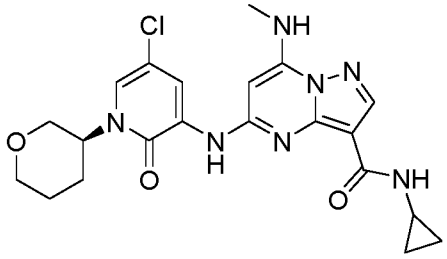
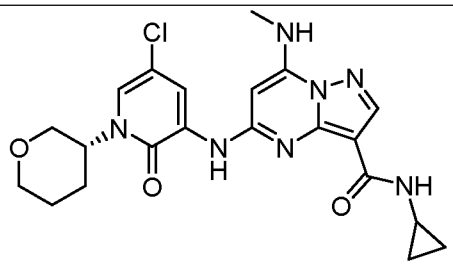
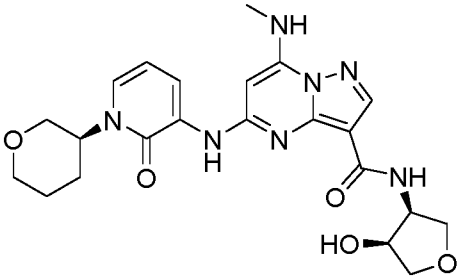
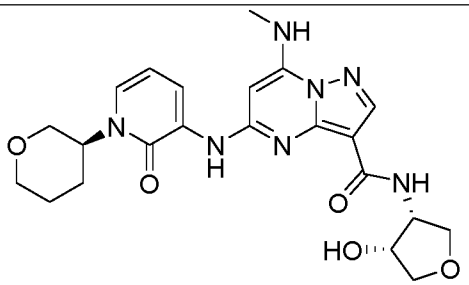
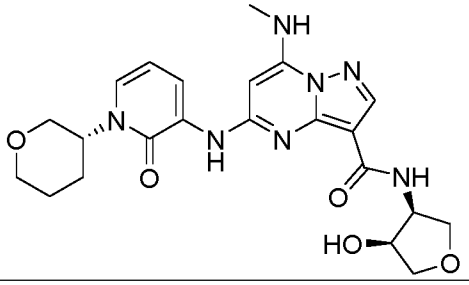
Compuesto	Estructura
I-752	
I-753	
I-754	
I-755	
I-756	
I-757	

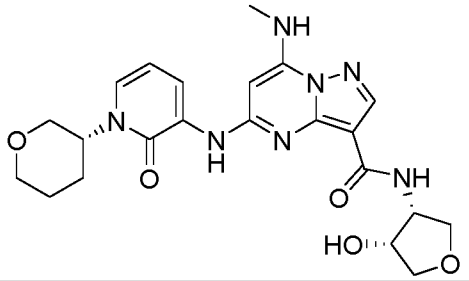
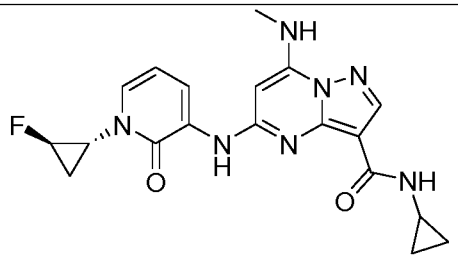
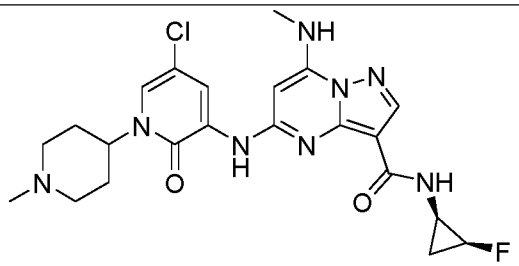
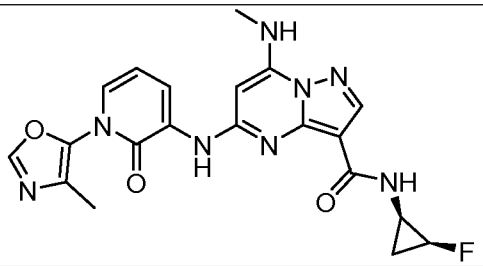
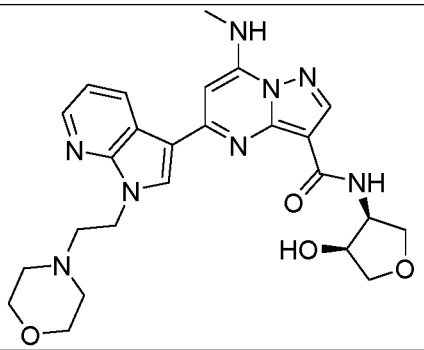
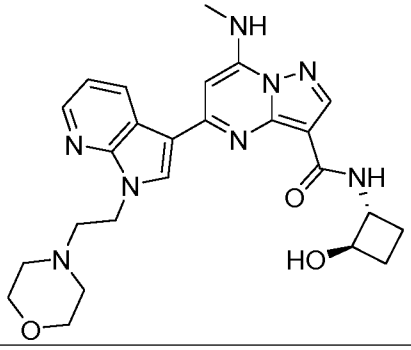
Compuesto	Estructura
I-758	
I-759	
I-760	
I-761	
I-762	
I-763	

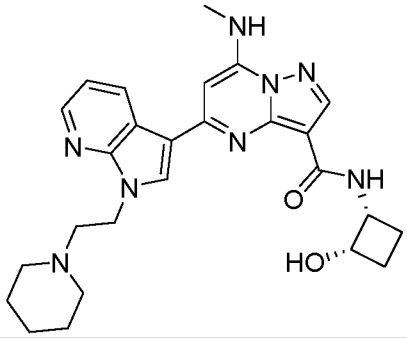
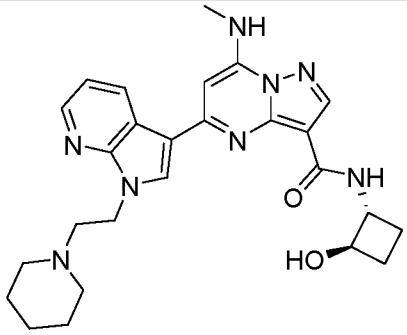
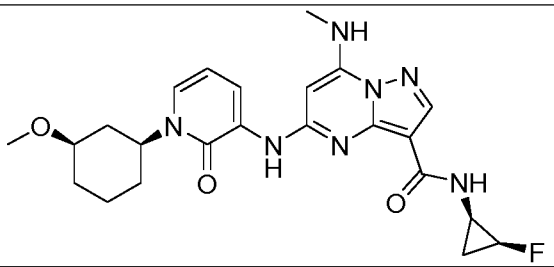
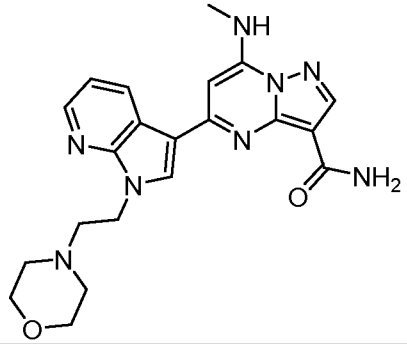
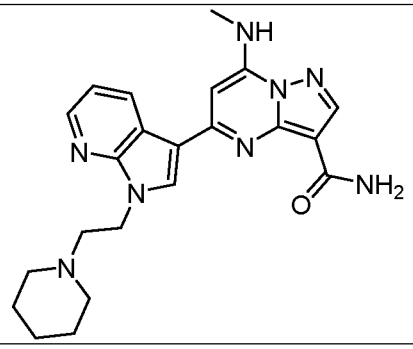
Compuesto	Estructura
I-764	
I-765	
I-766	
I-767	
I-768	
I-769	

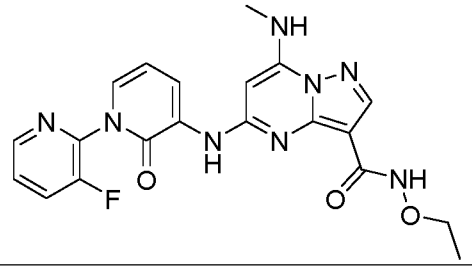
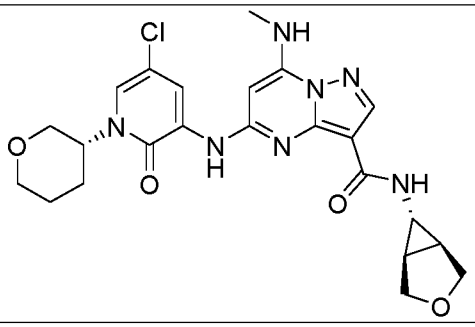
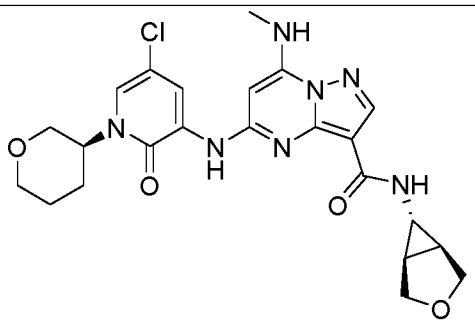
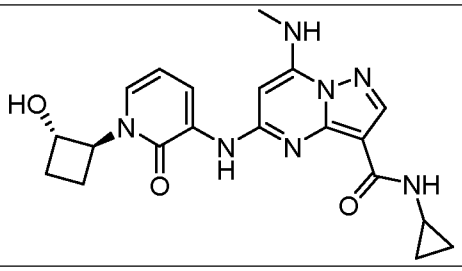
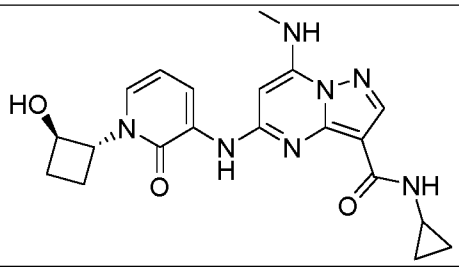
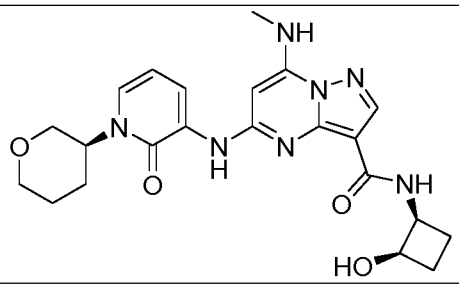
Compuesto	Estructura
I-770	
I-771	
I-772	
I-773	
I-774	
I-775	

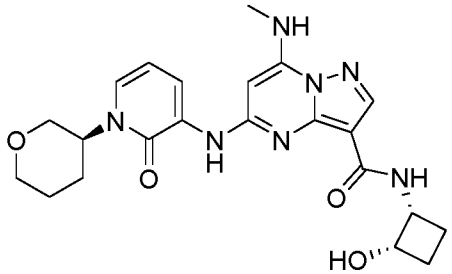
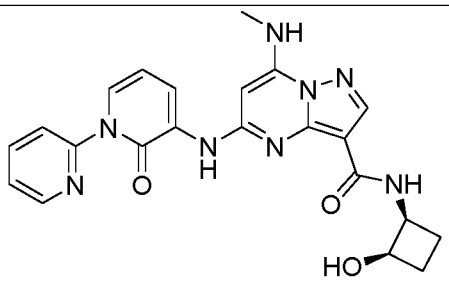
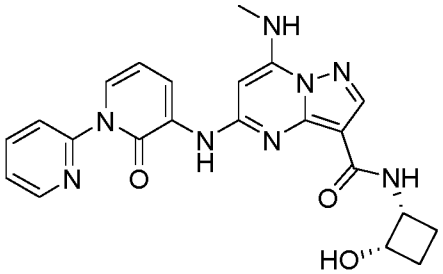
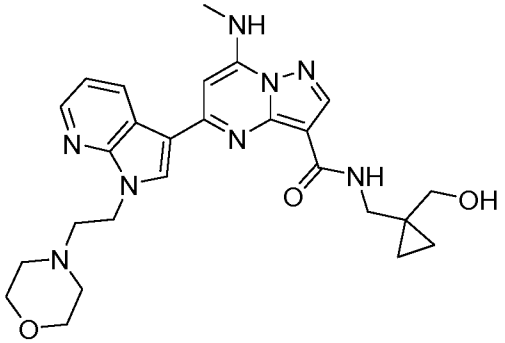
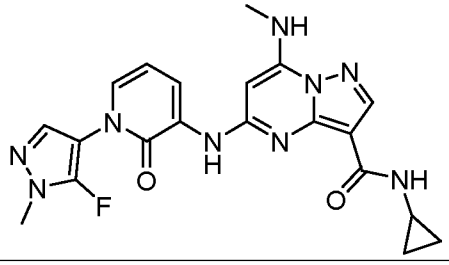
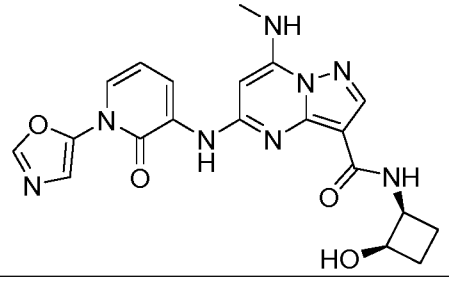
Compuesto	Estructura
I-776	
I-777	
I-778	
I-779	
I-780	

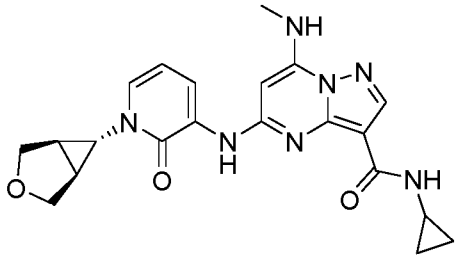
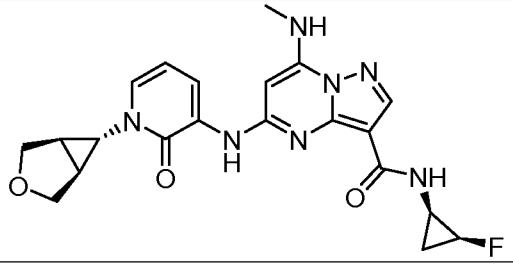
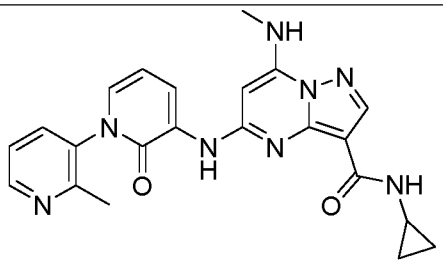
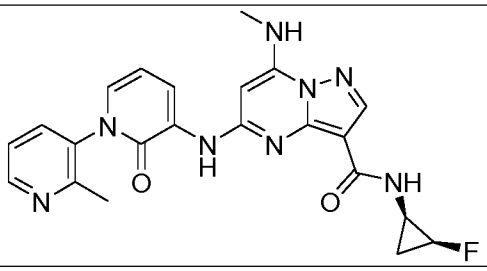
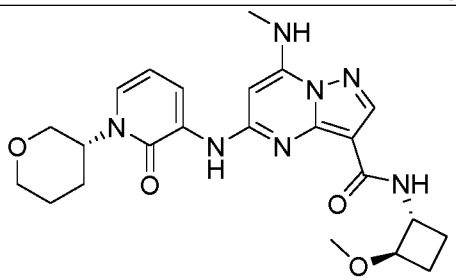
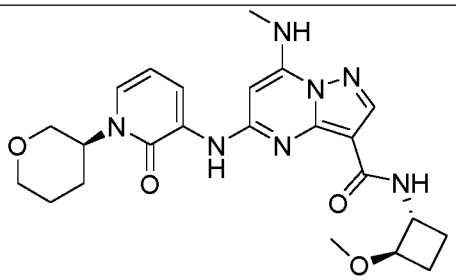
Compuesto	Estructura
I-781	
I-782	
I-783	
I-784	
I-785	
I-786	

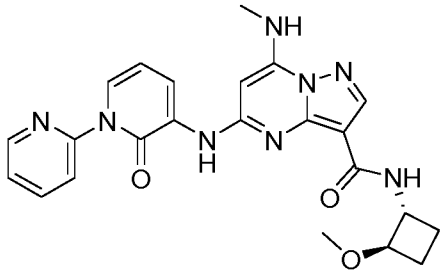
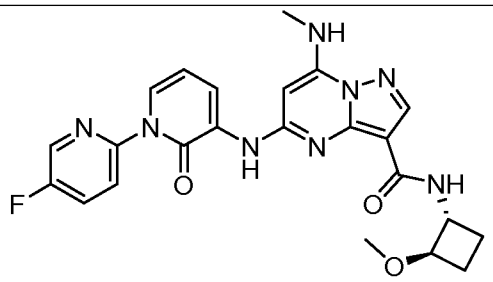
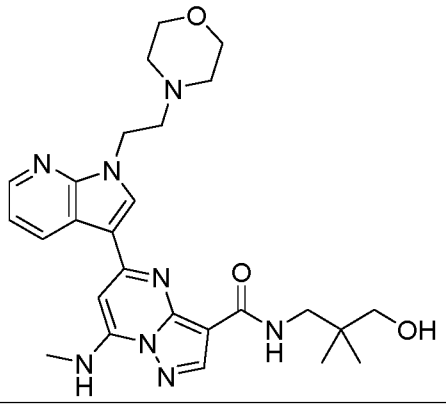
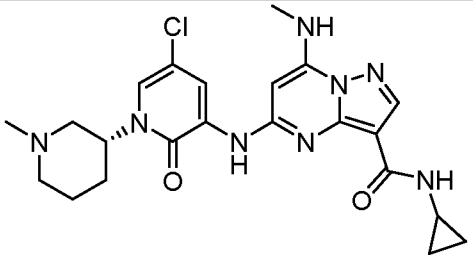
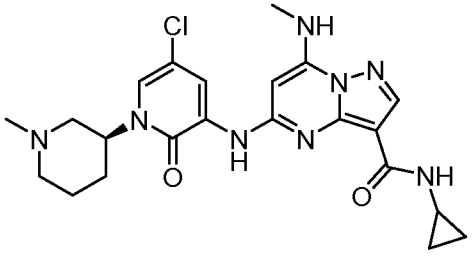
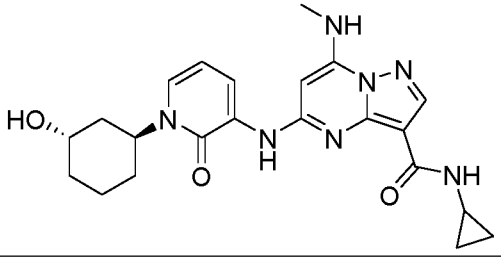
Compuesto	Estructura
I-787	
I-788	
I-789	
I-790	
I-791	
I-792	

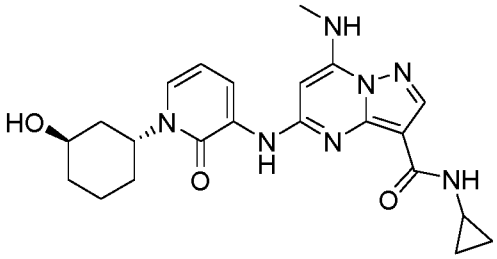
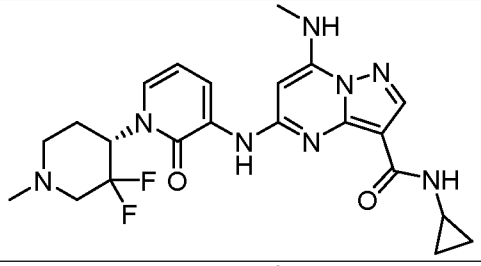
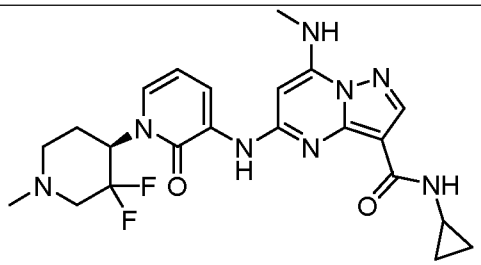
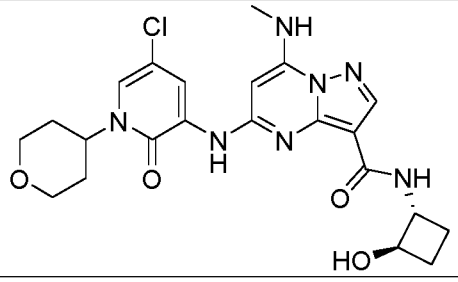
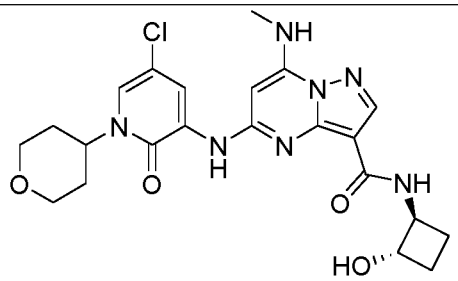
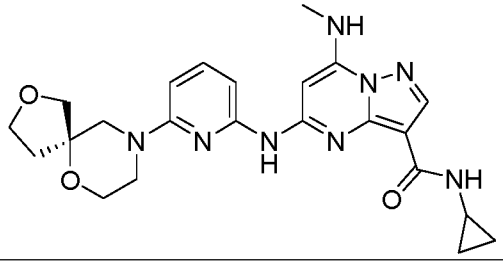
Compuesto	Estructura
I-793	
I-794	
I-795	
I-796	
I-797	

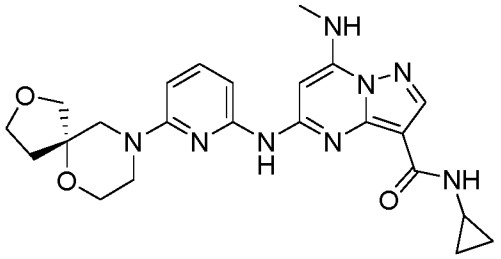
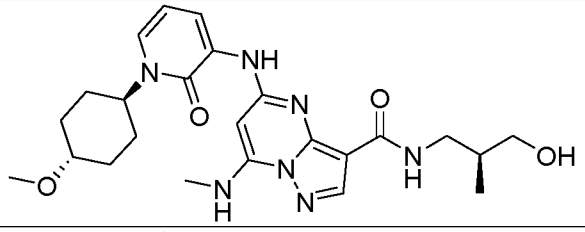
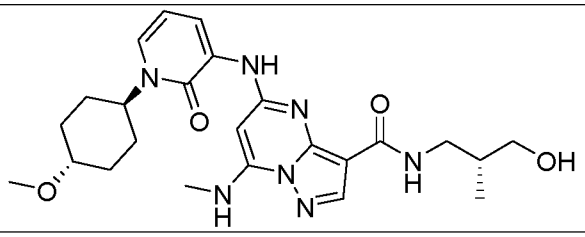
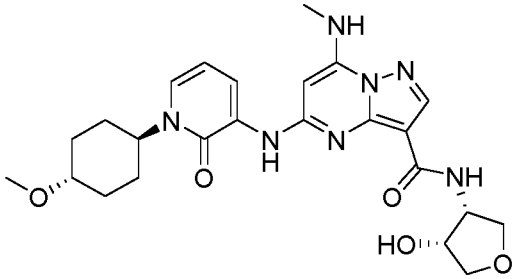
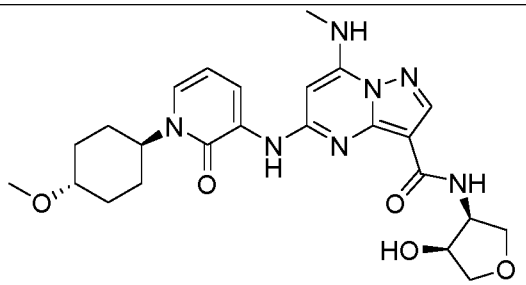
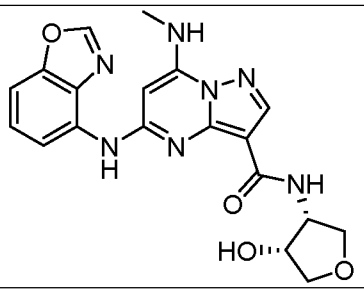
Compuesto	Estructura
I-798	
I-799	
I-800	
I-801	
I-802	
I-803	

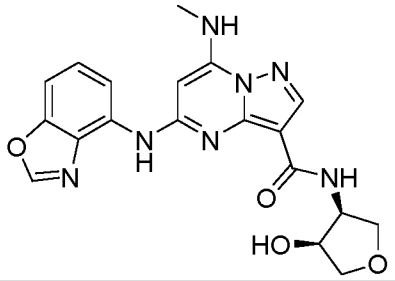
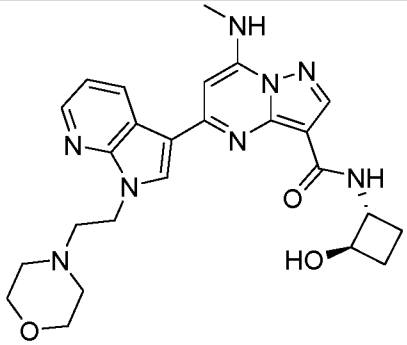
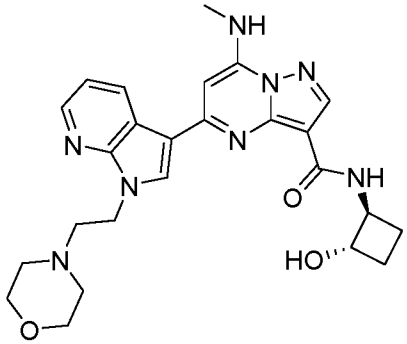
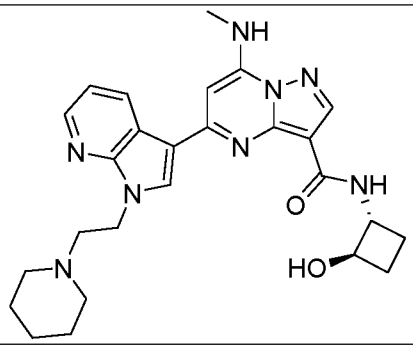
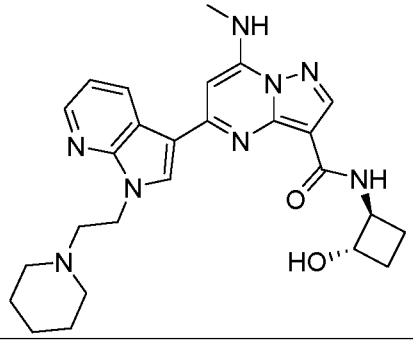
Compuesto	Estructura
I-804	
I-805	
I-806	
I-807	
I-808	
I-809	

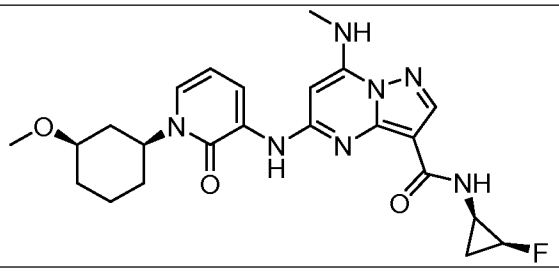
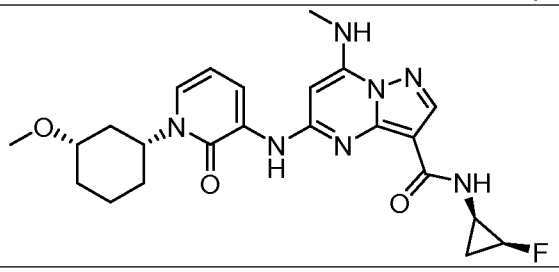
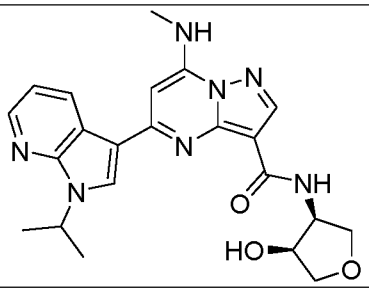
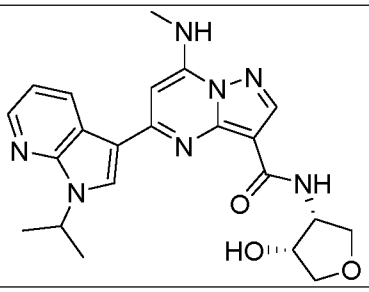
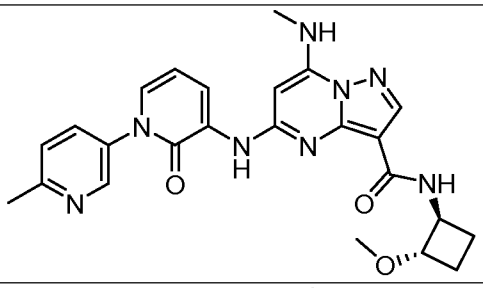
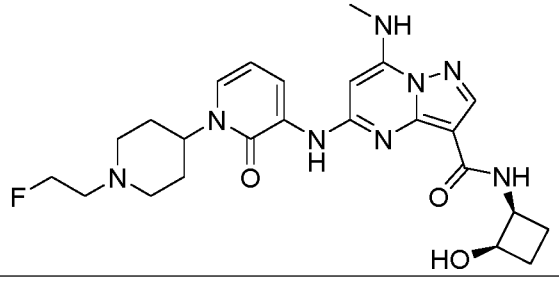
Compuesto	Estructura
I-810	
I-811	
I-812	
I-813	
I-814	
I-815	

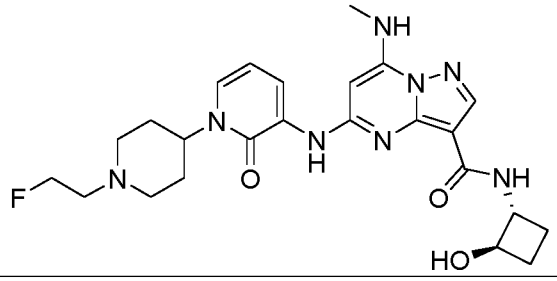
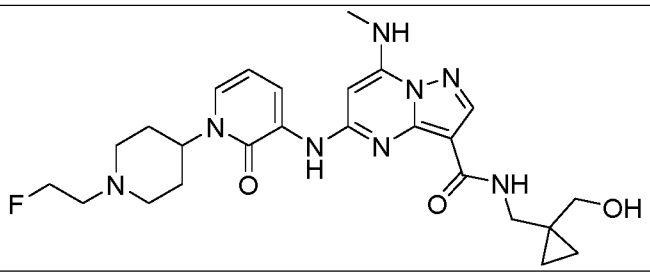
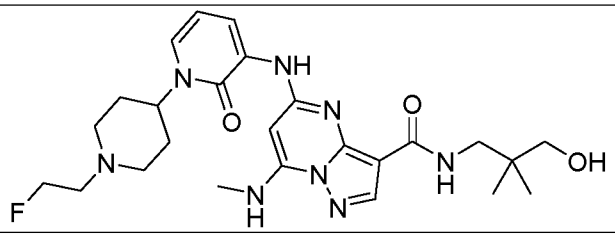
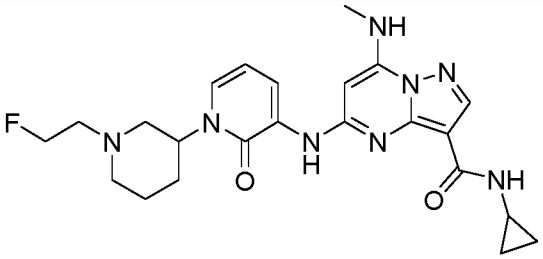
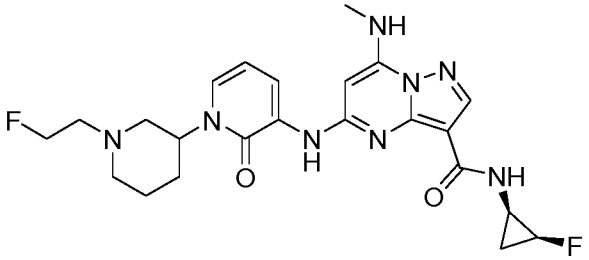
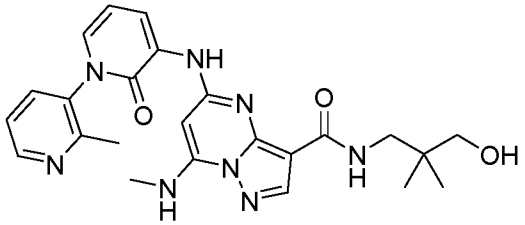
Compuesto	Estructura
I-816 (descrito en las reivindicaciones)	
I-817	
I-818	
I-819	
I-820	
I-821	

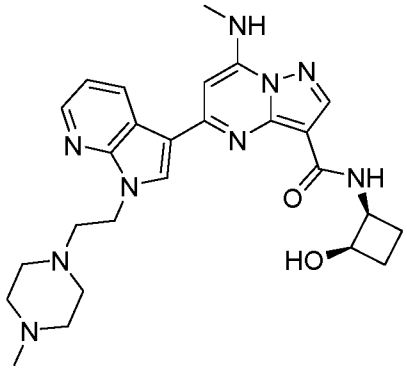
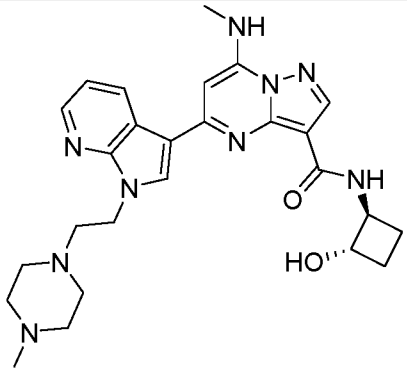
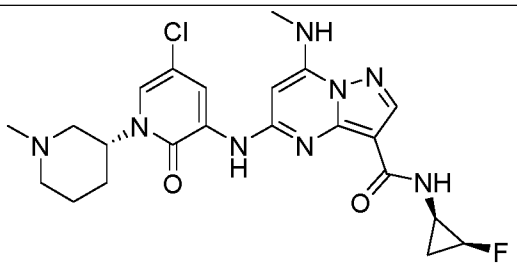
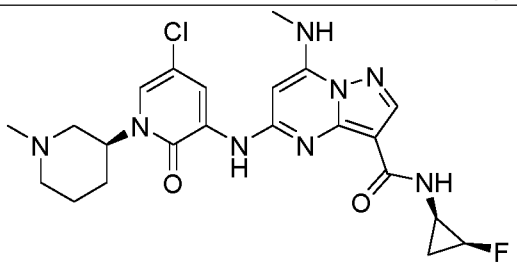
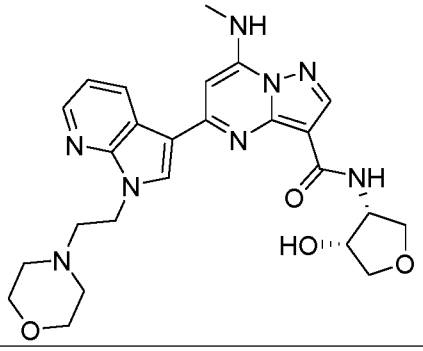
Compuesto	Estructura
I-822	
I-823	
I-824	
I-825	
I-826	
I-827	

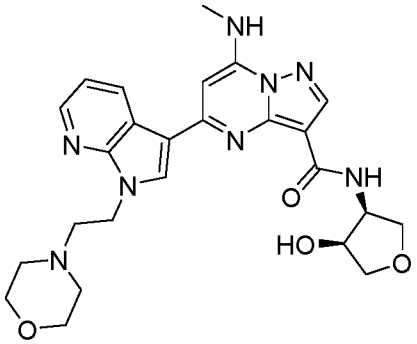
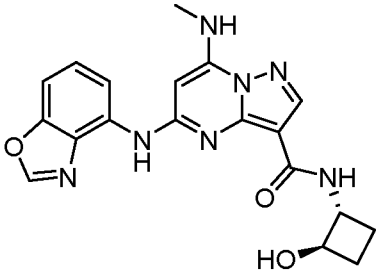
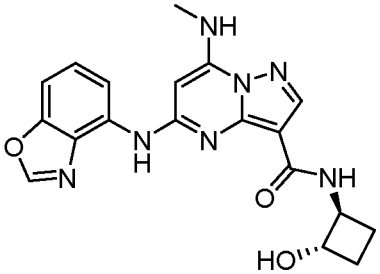
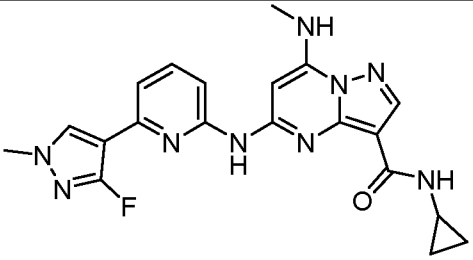
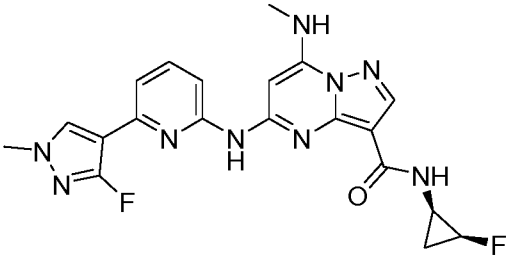
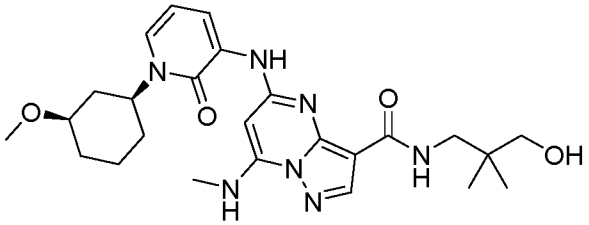
Compuesto	Estructura
I-828	
I-829	
I-830	
I-831	
I-832	
I-833	

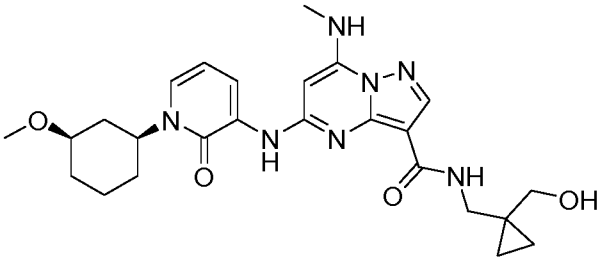
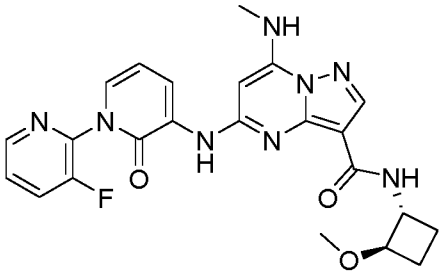
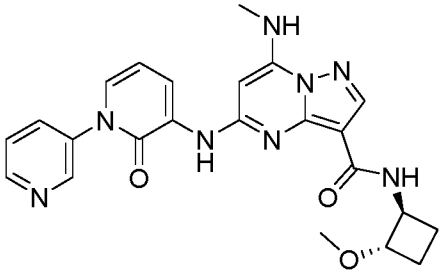
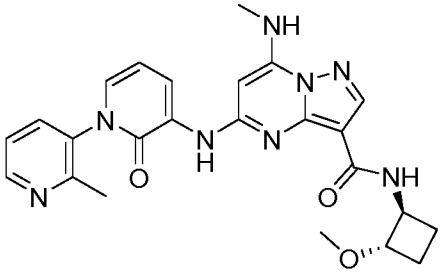
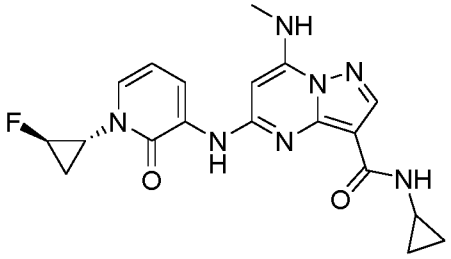
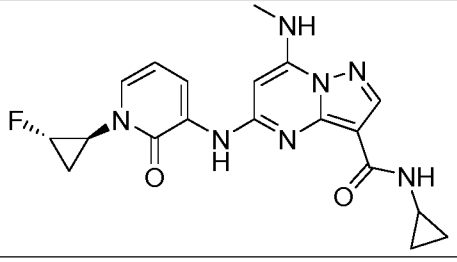
Compuesto	Estructura
I-834	
I-835	
I-836	
I-837	
I-838	

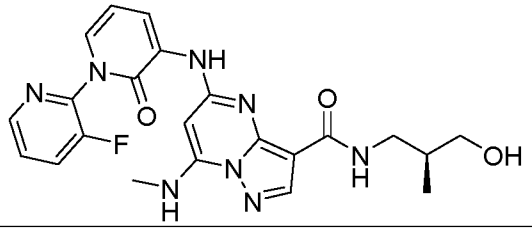
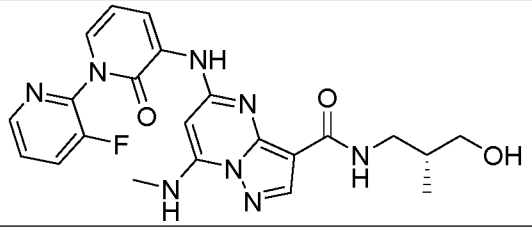
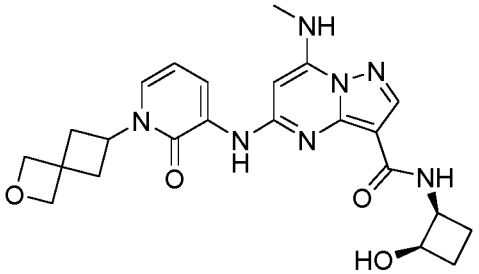
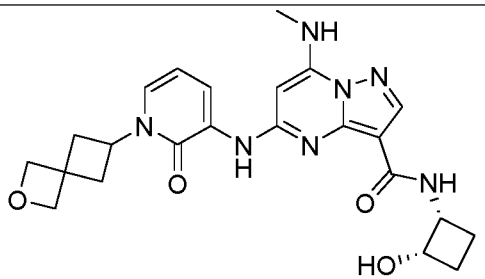
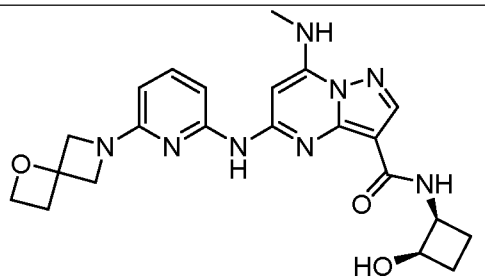
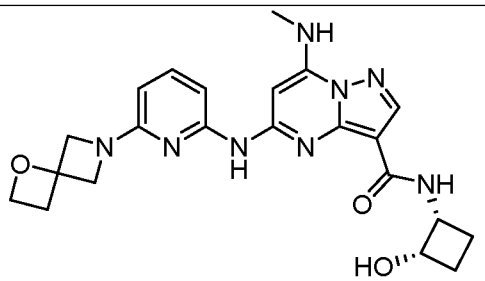
Compuesto	Estructura
I-839	
I-840	
I-841	
I-842	
I-843	
I-844	

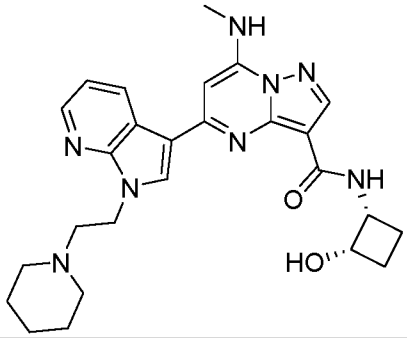
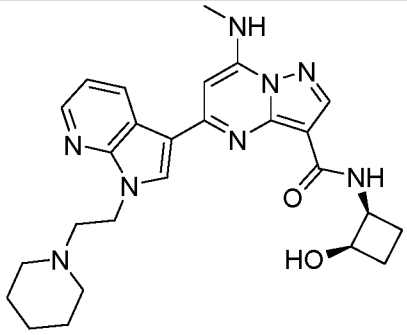
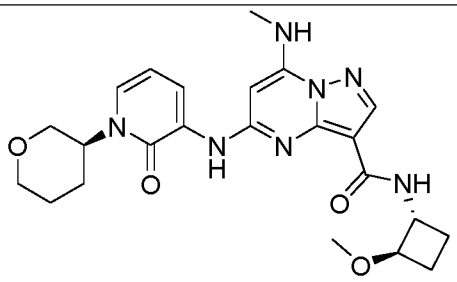
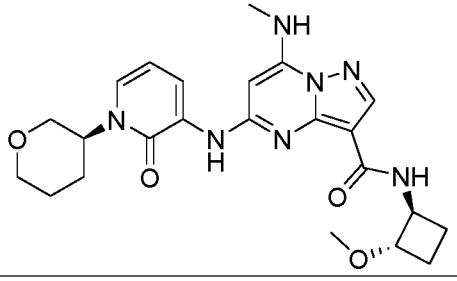
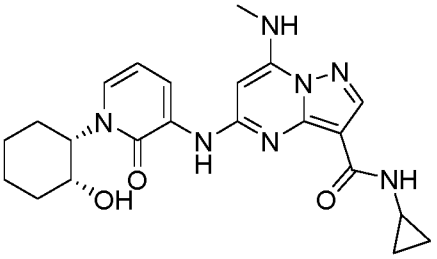
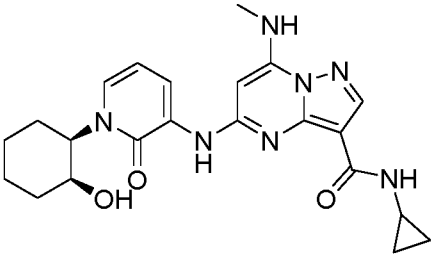
Compuesto	Estructura
I-845	
I-846	
I-847	
I-848	
I-849	
I-850	

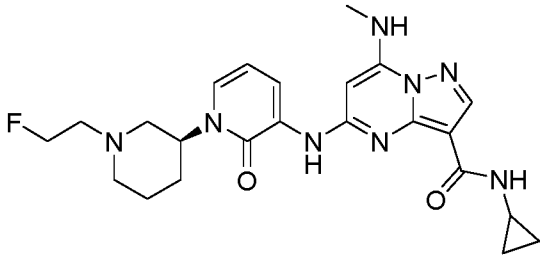
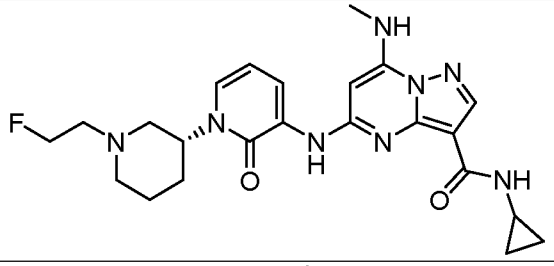
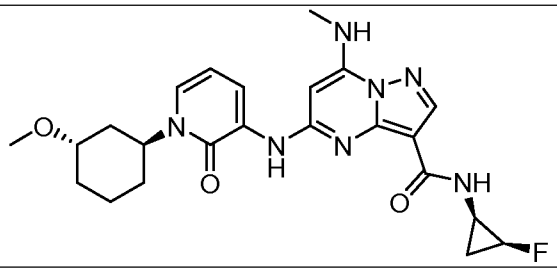
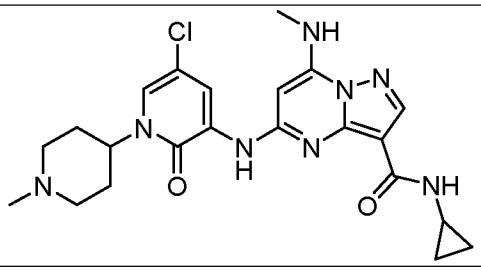
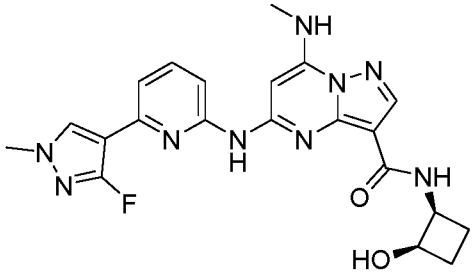
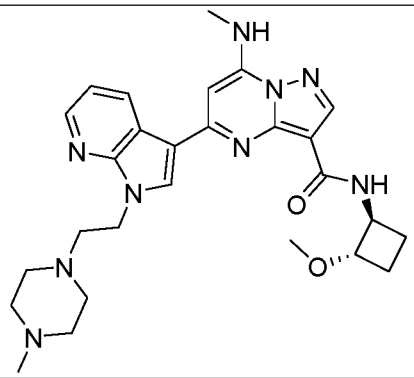
Compuesto	Estructura
I-851	
I-852	
I-853	
I-854	
I-855	

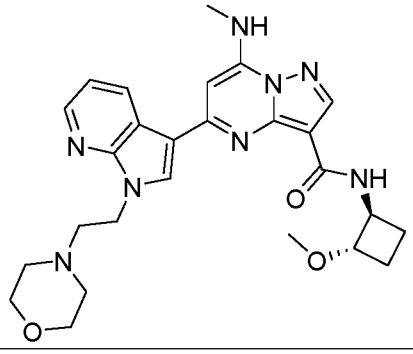
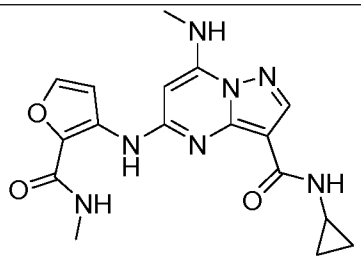
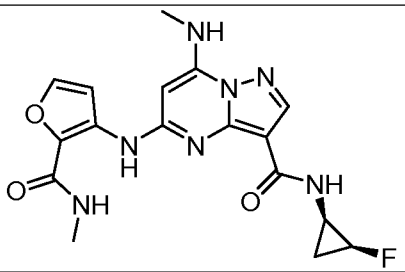
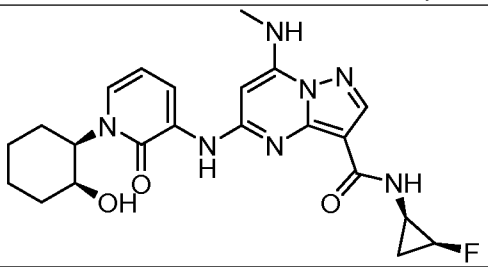
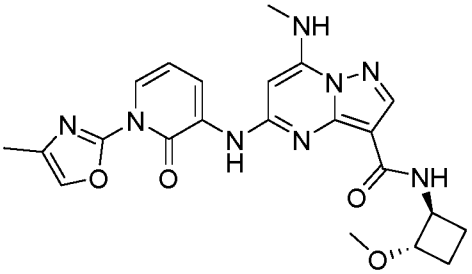
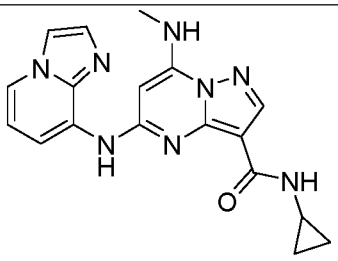
Compuesto	Estructura
I-856	
I-857	
I-858	
I-859	
I-860	
I-861	

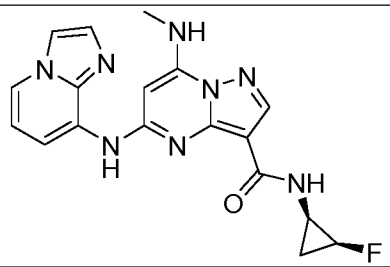
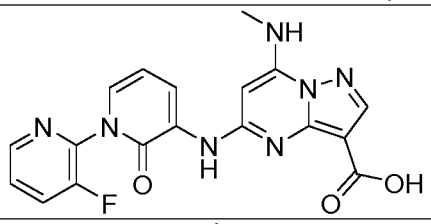
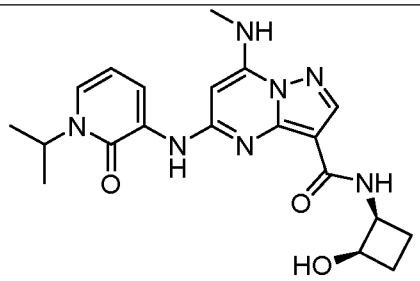
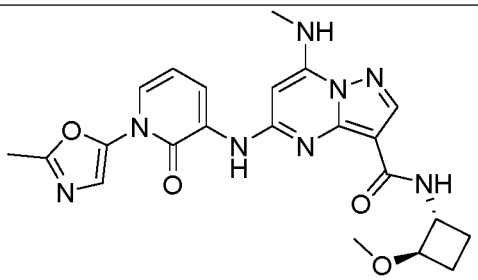
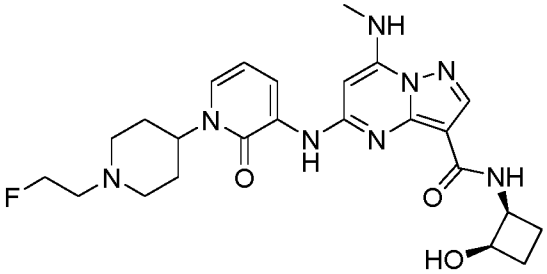
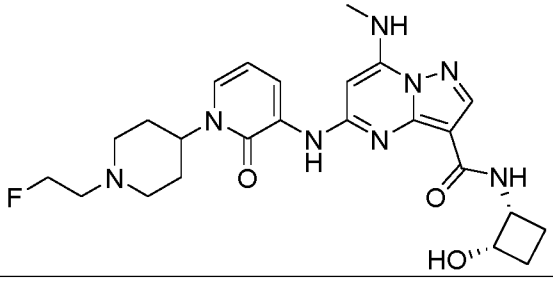
Compuesto	Estructura
I-862	
I-863	
I-864	
I-865	
I-866	
I-867	

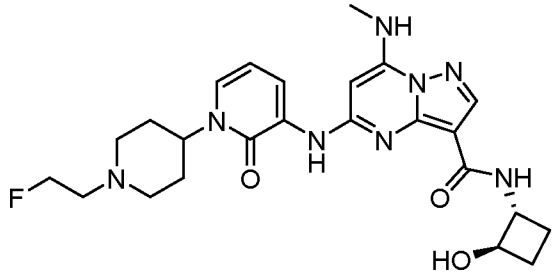
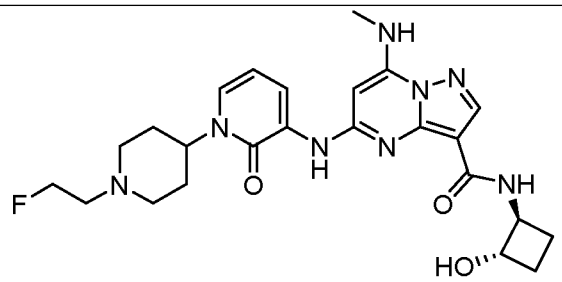
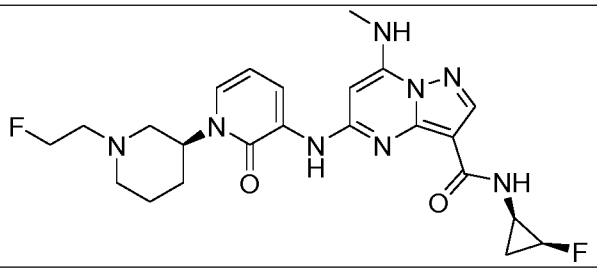
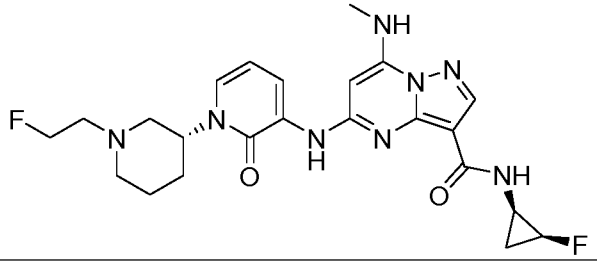
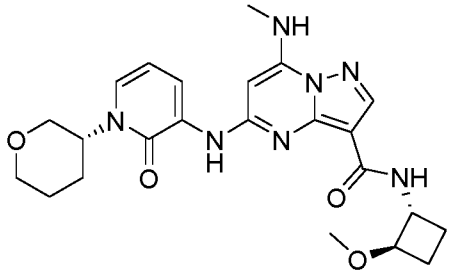
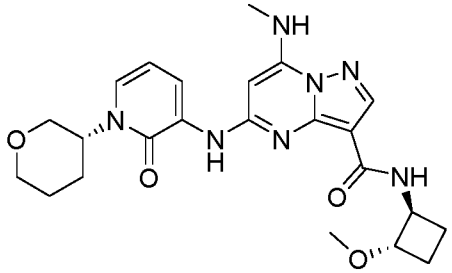
Compuesto	Estructura
I-868	
I-869	
I-870	
I-871	
I-872	
I-873	

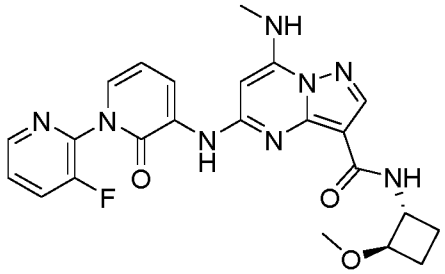
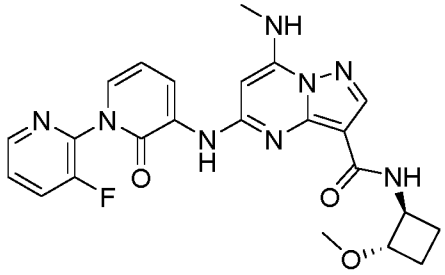
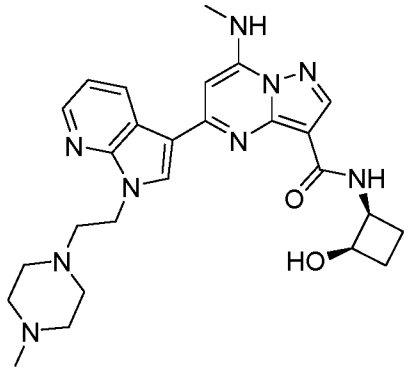
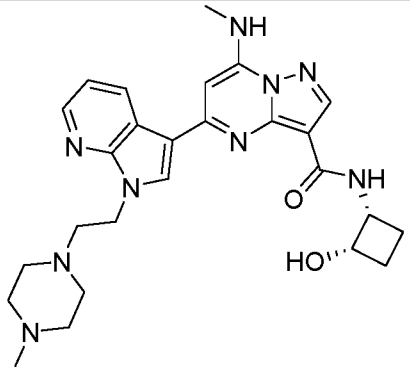
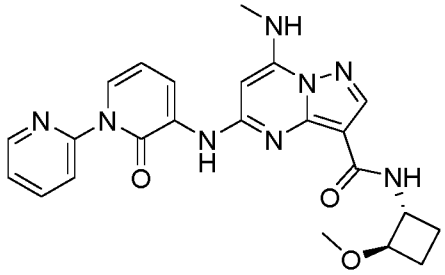
Compuesto	Estructura
I-874	
I-875	
I-876	
I-877	
I-878	
I-879	

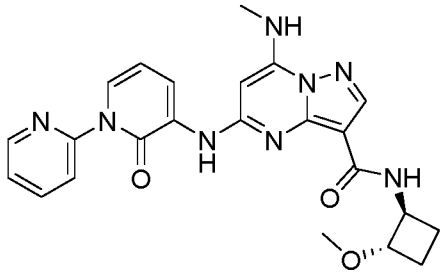
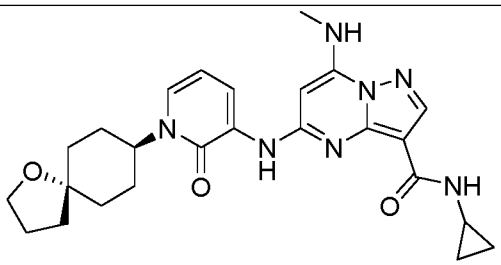
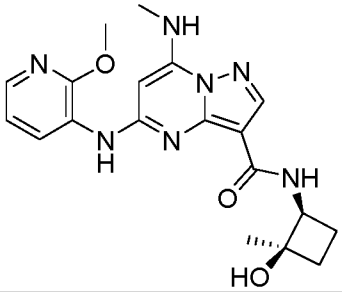
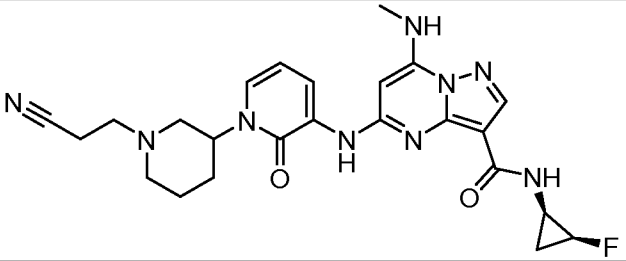
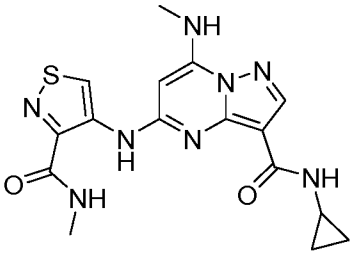
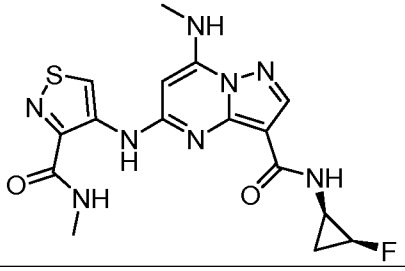
Compuesto	Estructura
I-880	
I-881	
I-882	
I-883	
I-884	
I-885	

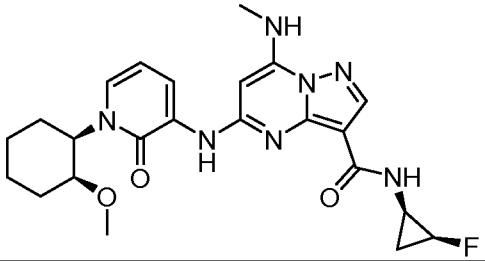
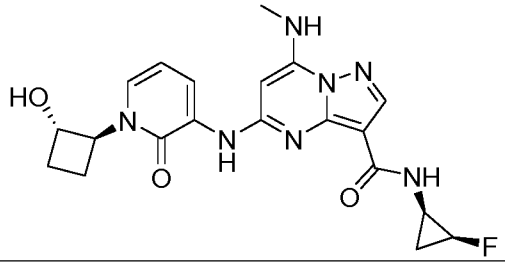
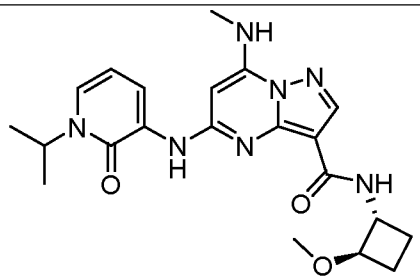
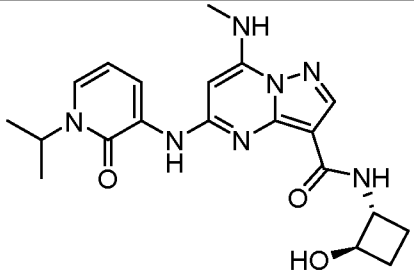
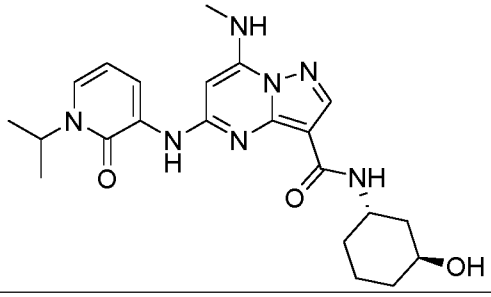
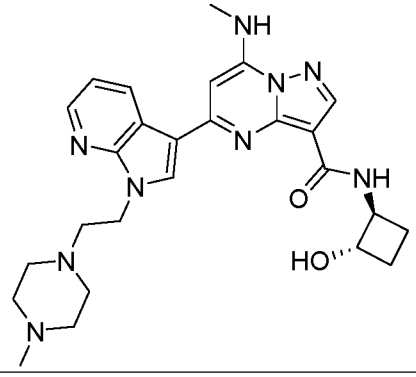
Compuesto	Estructura
I-886	
I-887	
I-888	
I-889	
I-890	
I-891	

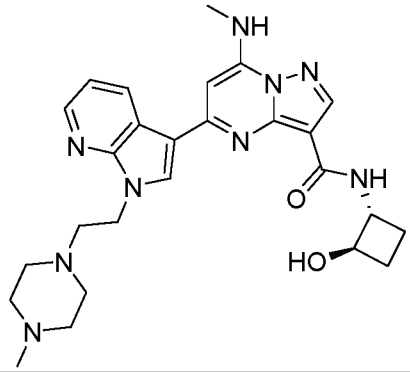
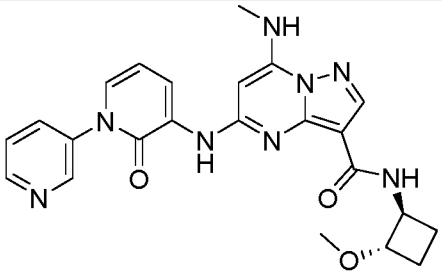
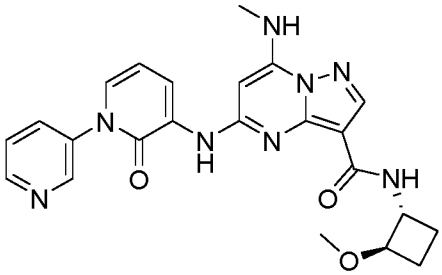
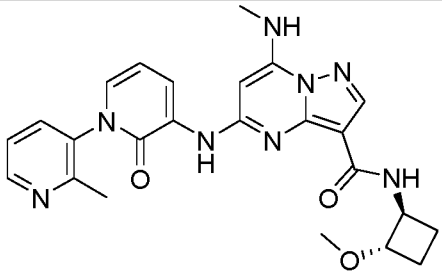
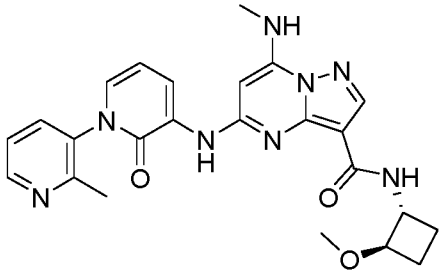
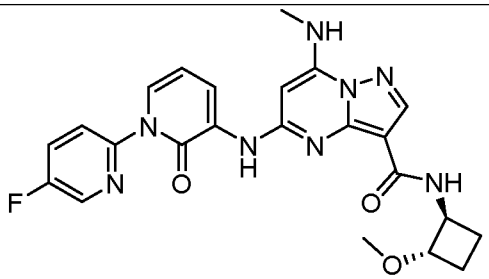
Compuesto	Estructura
I-892	
I-893	
I-894	
I-895	
I-896	
I-897	

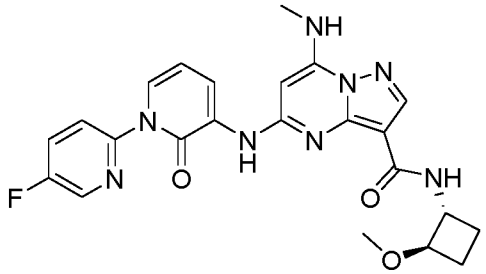
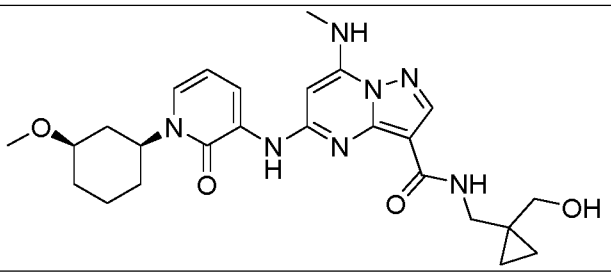
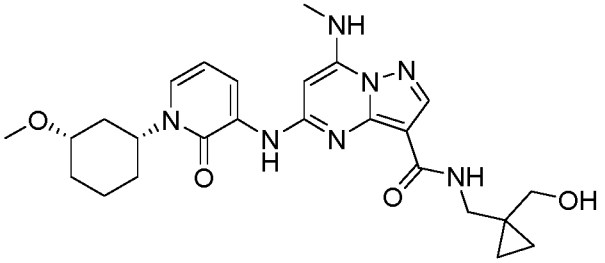
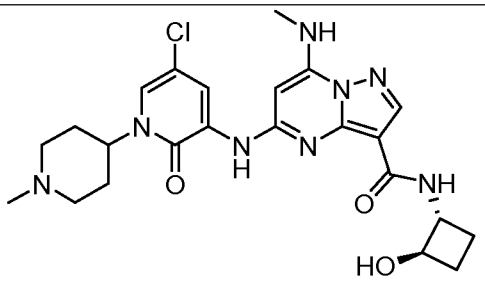
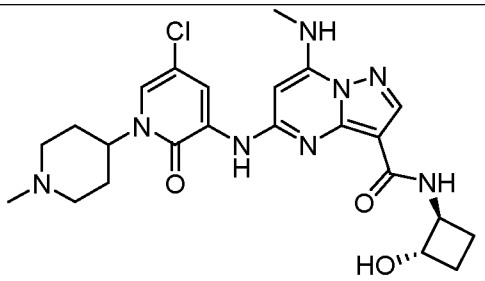
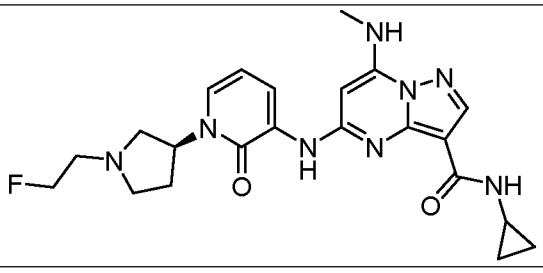
Compuesto	Estructura
I-898	
I-899	
I-900	
I-901	
I-902	
I-903	

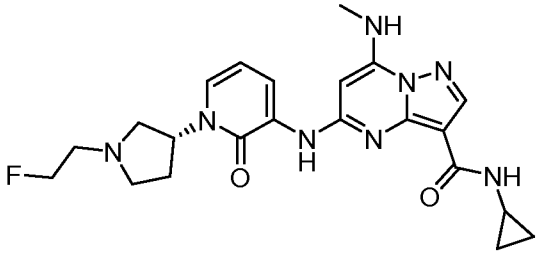
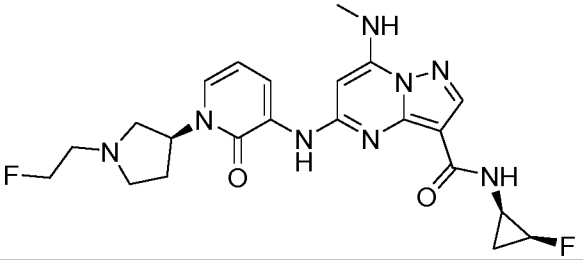
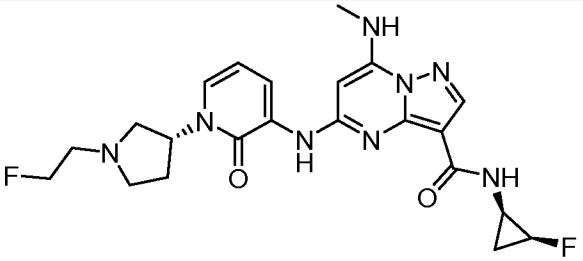
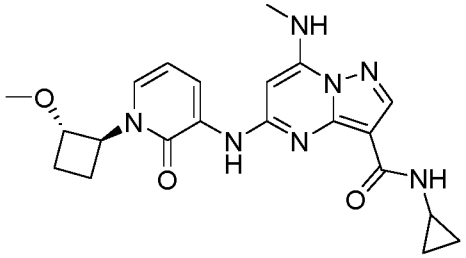
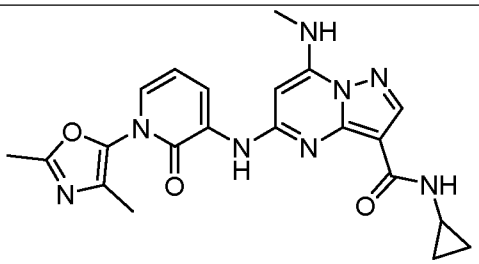
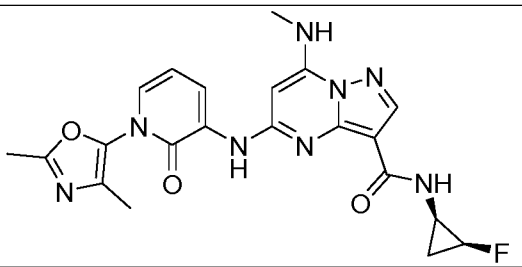
Compuesto	Estructura
I-904	
I-905	
I-906	
I-907	
I-908 **(descrito en las reivindicaciones)**	

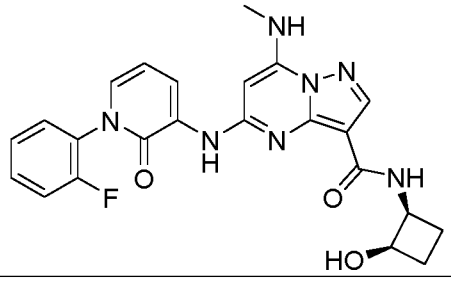
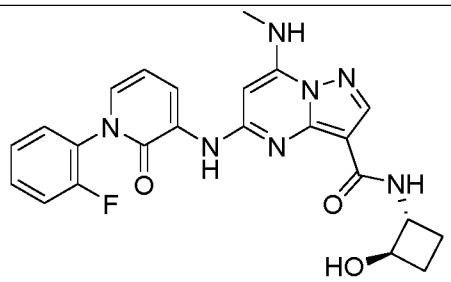
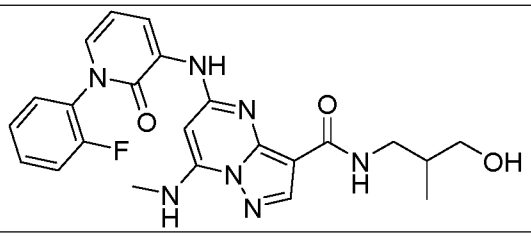
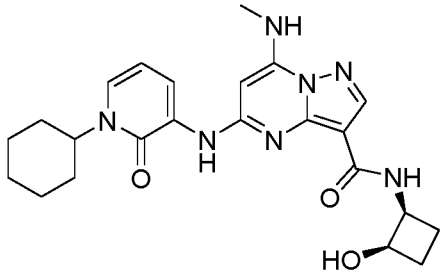
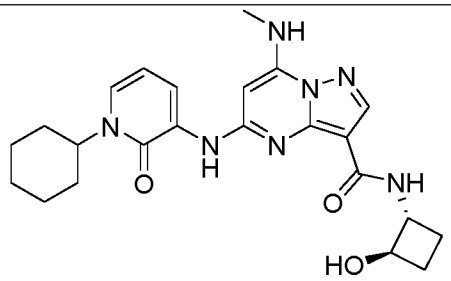
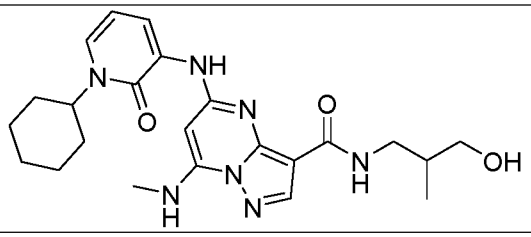
Compuesto	Estructura
I-909 **(descrito en las reivindicaciones)**	
I-910	
I-911	
I-912	
I-913	
I-914	

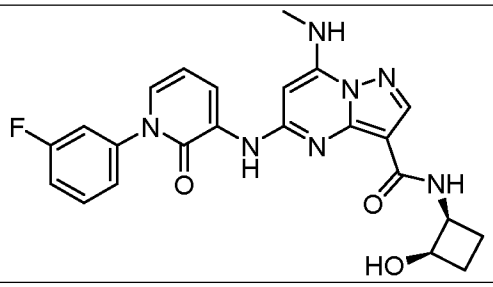
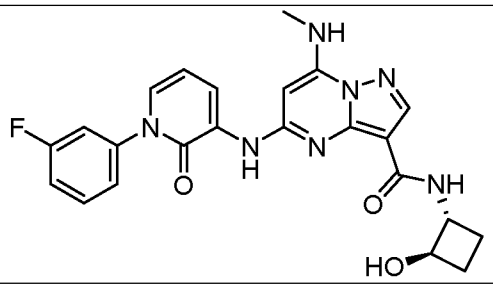
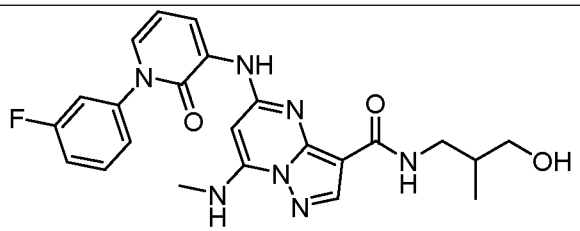
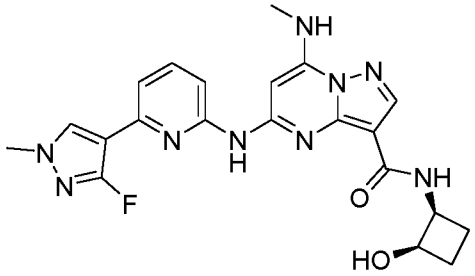
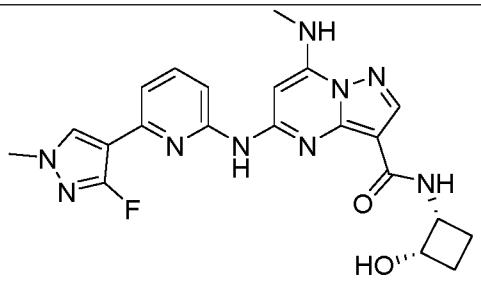
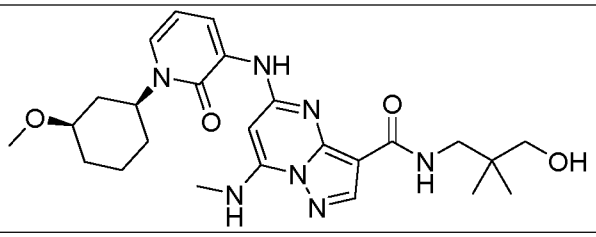
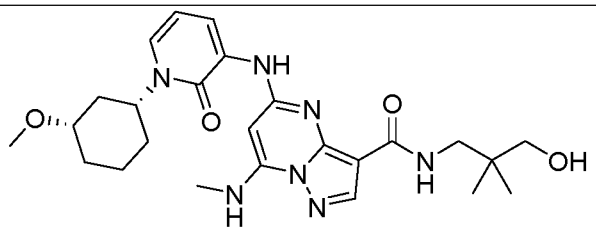
Compuesto	Estructura
I-915	
I-916	
I-917	
I-918	
I-919	
I-920	

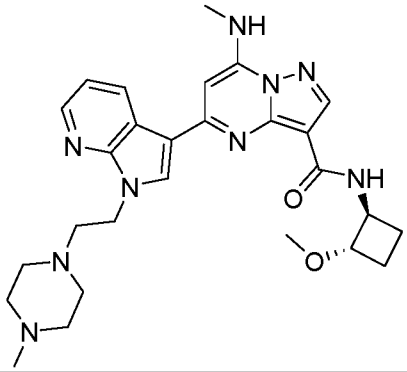
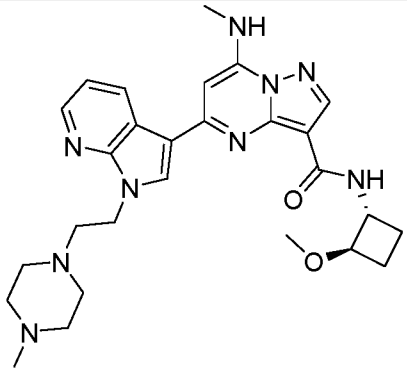
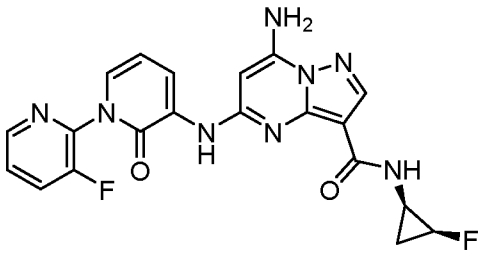
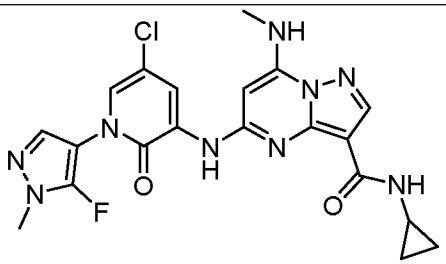
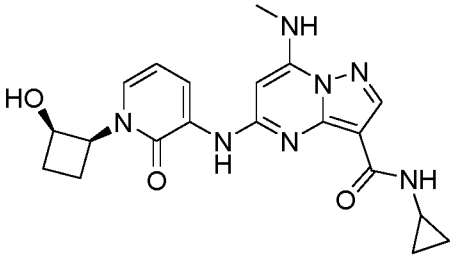
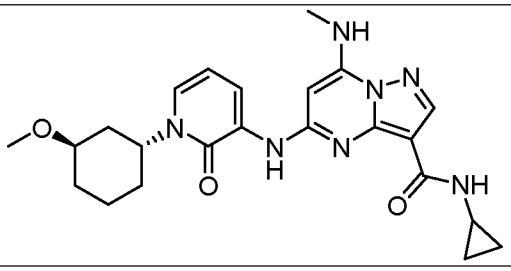
Compuesto	Estructura
I-921	
I-922	
I-923	
I-924	
I-925	
I-926	

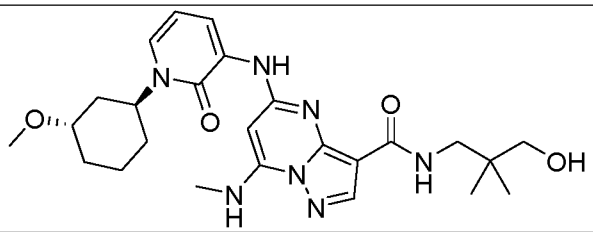
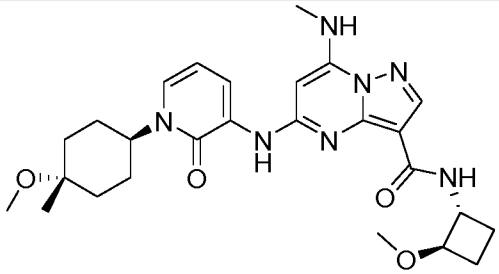
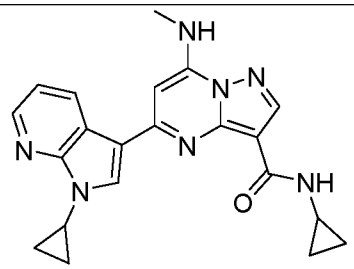
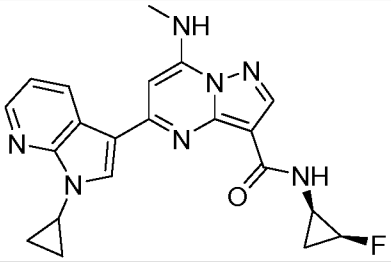
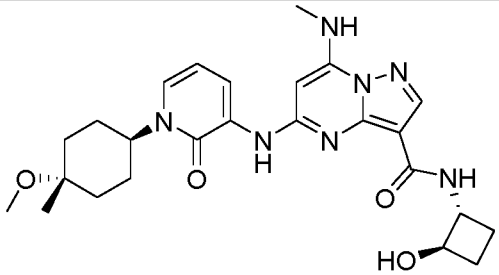
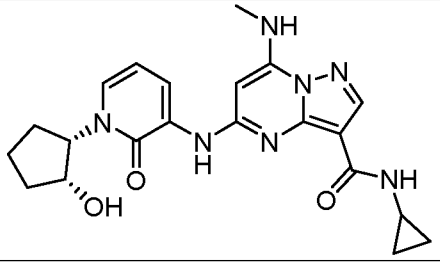
Compuesto	Estructura
I-927	
I-928	
I-929	
I-930	
I-931	
I-932	

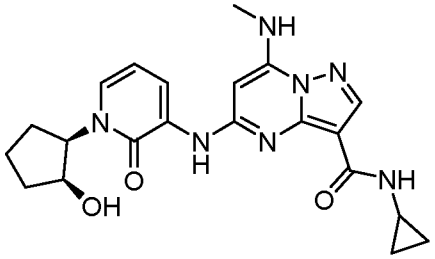
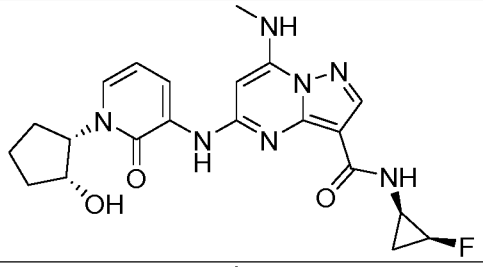
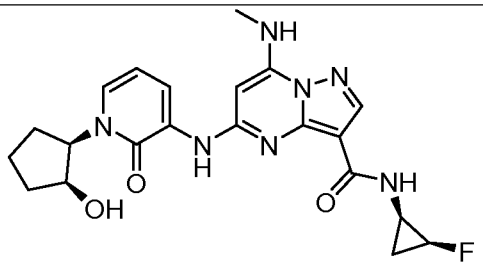
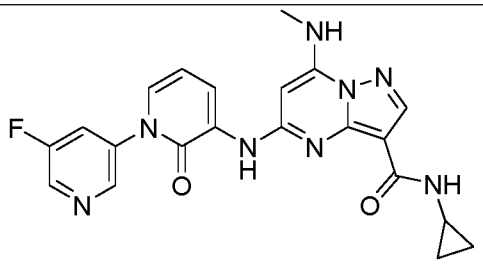
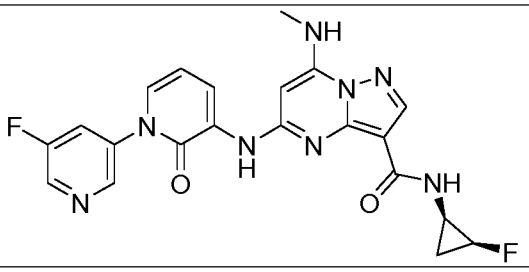
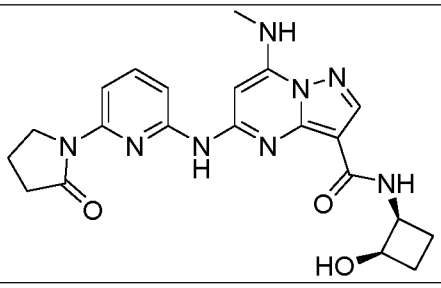
Compuesto	Estructura
I-933	
I-934	
I-935	
I-936	
I-937	
I-938	

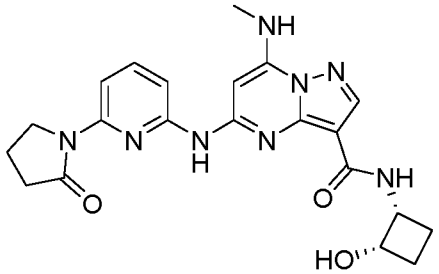
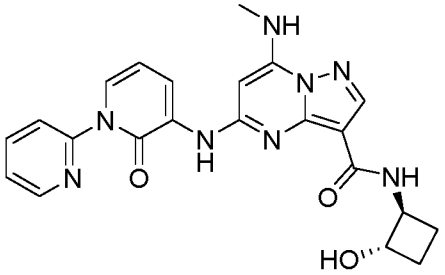
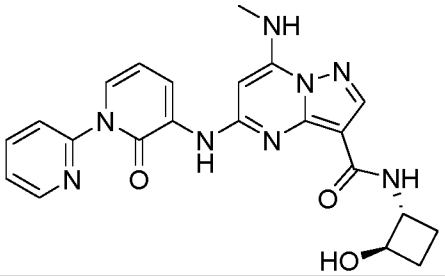
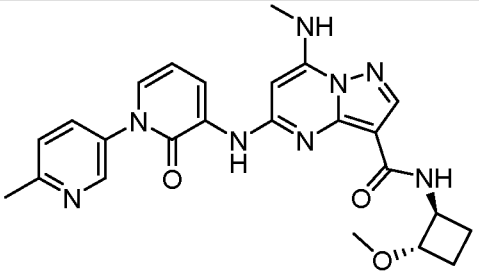
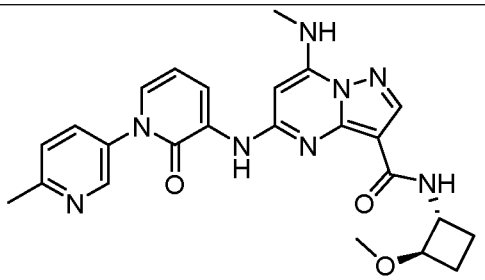
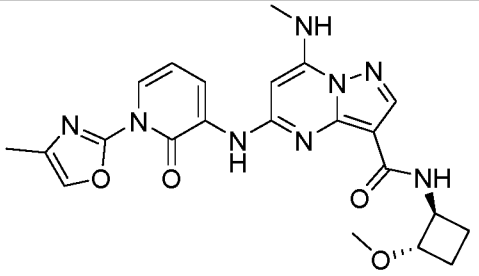
Compuesto	Estructura
I-939	
I-940	
I-941	
I-942	
I-943	
I-944	

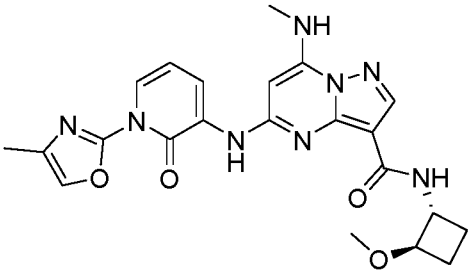
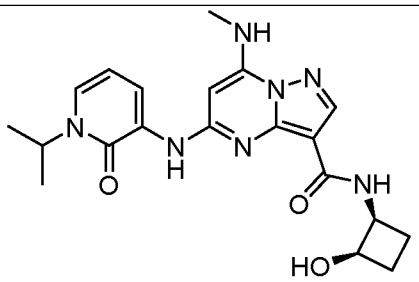
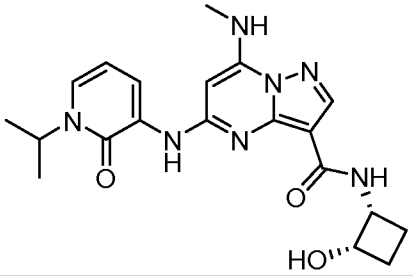
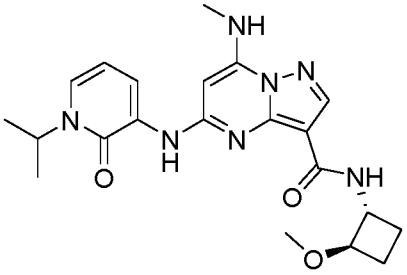
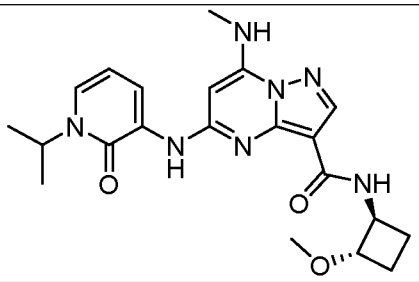
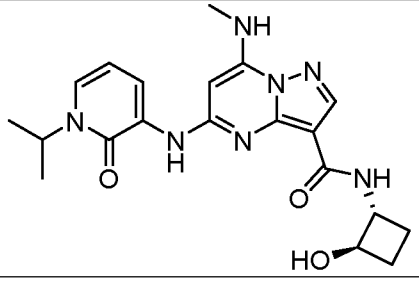
Compuesto	Estructura
I-945	
I-946	
I-947	
I-948	
I-949	
I-950	
I-951	

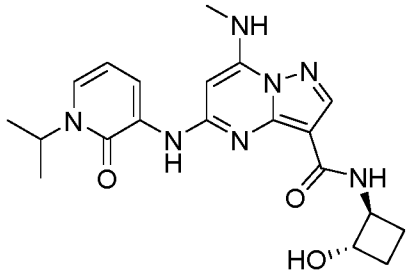
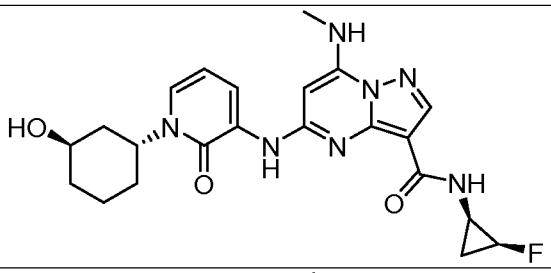
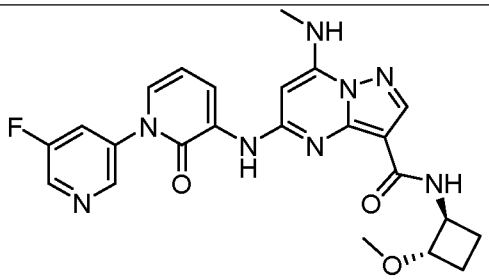
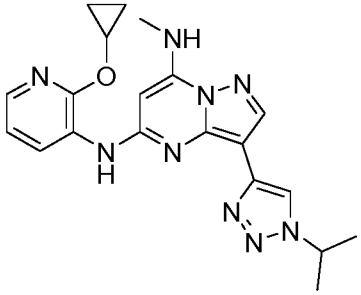
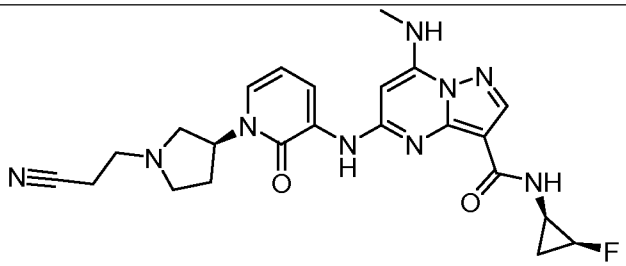
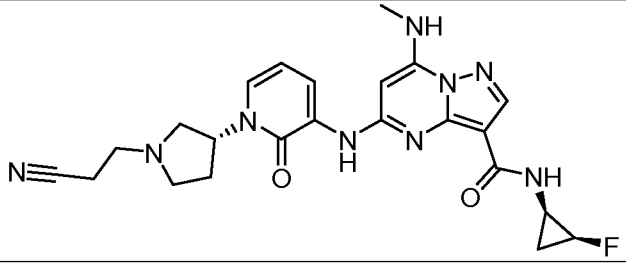
Compuesto	Estructura
I-952	
I-953	
I-954	
I-955	
I-956	
I-957	

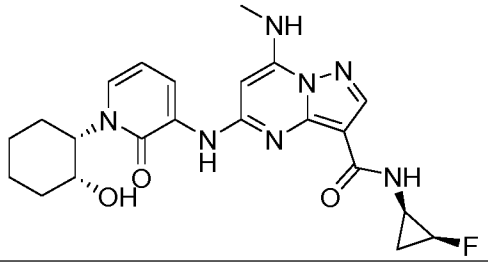
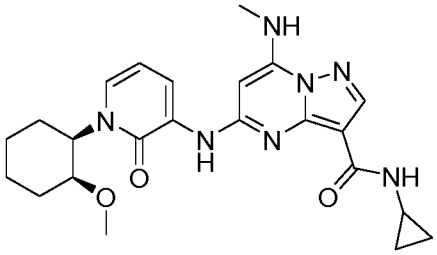
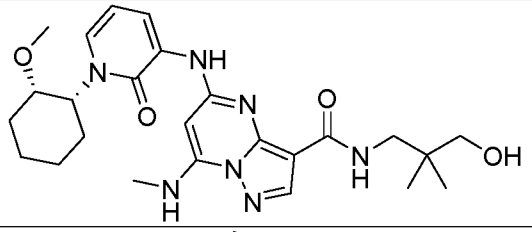
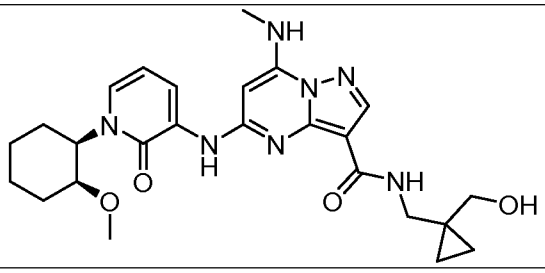
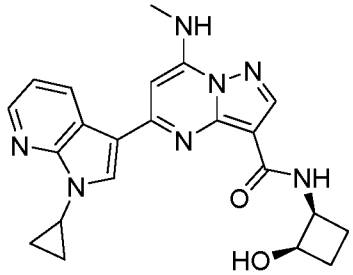
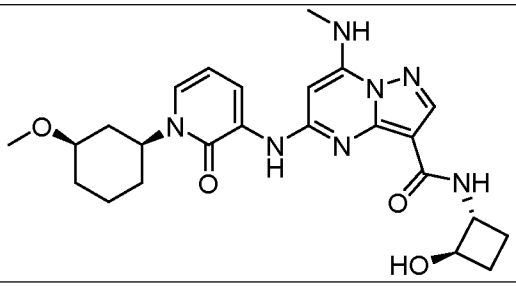
Compuesto	Estructura
I-958	
I-959	
I-960	
I-961	
I-962	
I-963	

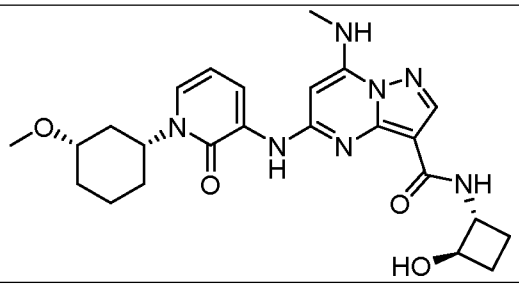
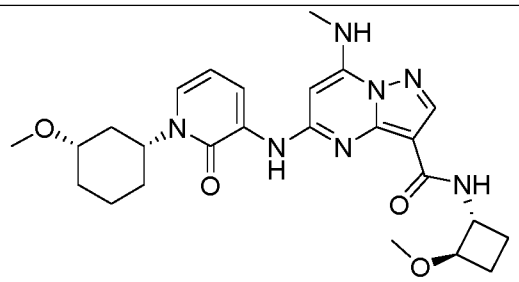
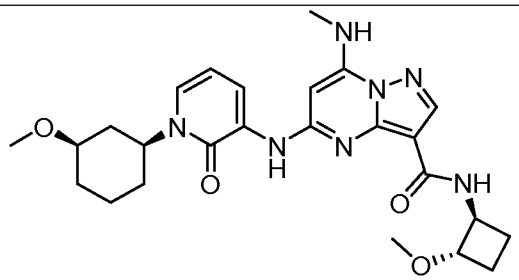
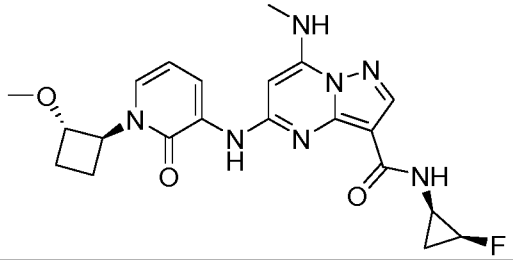
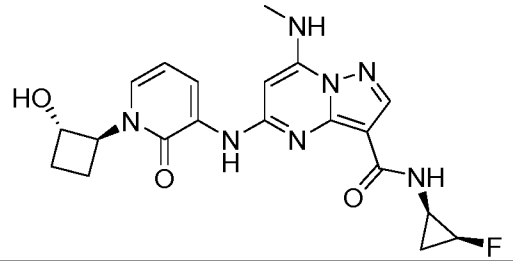
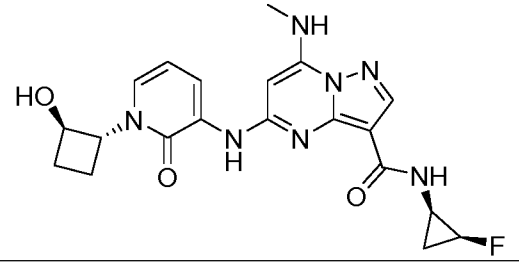
Compuesto	Estructura
I-964	
I-965	
I-966	
I-967	
I-968	
I-969	

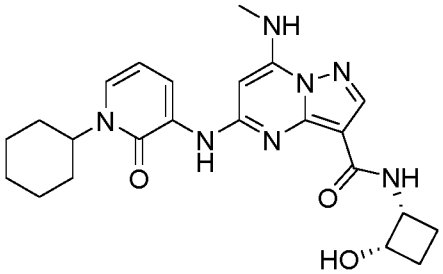
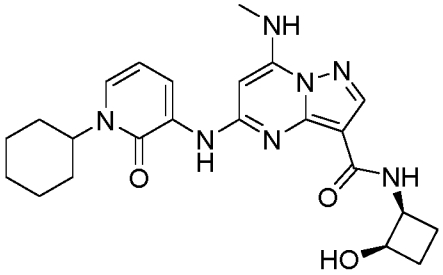
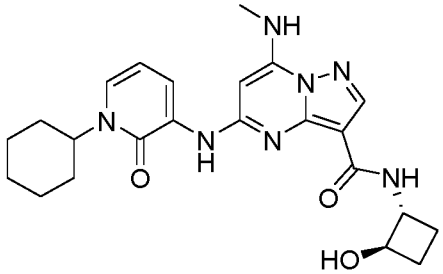
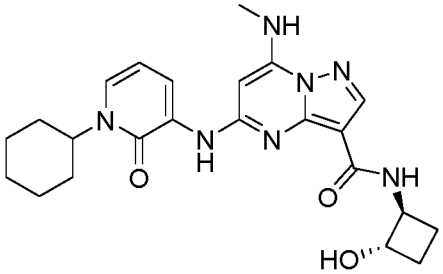
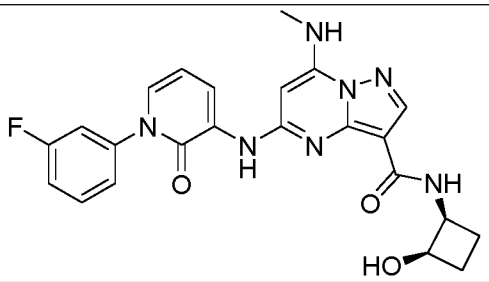
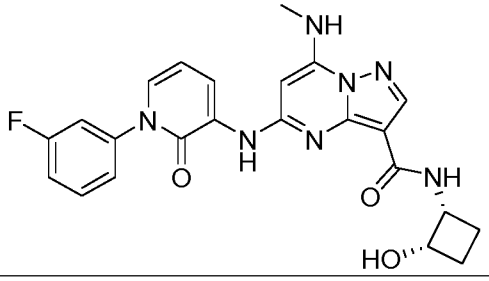
Compuesto	Estructura
I-970	
I-971	
I-972	
I-973	
I-974	
I-975	

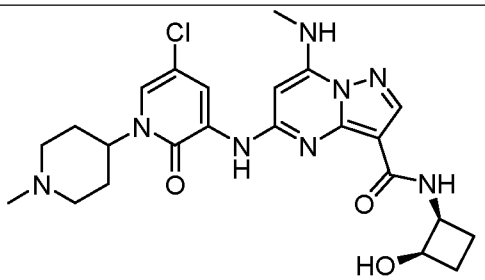
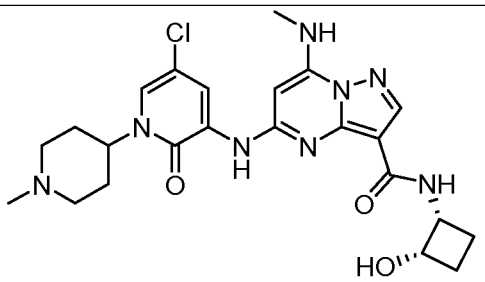
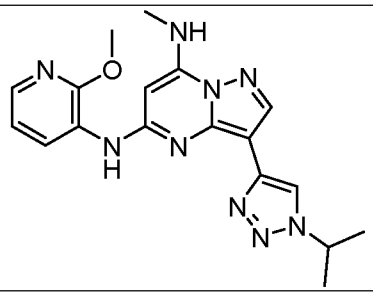
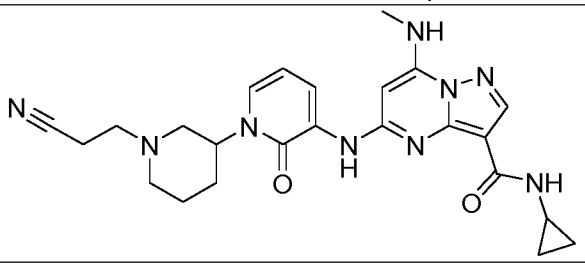
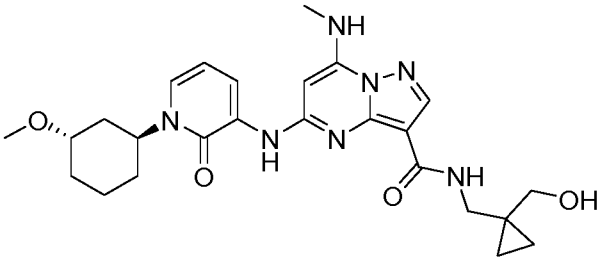
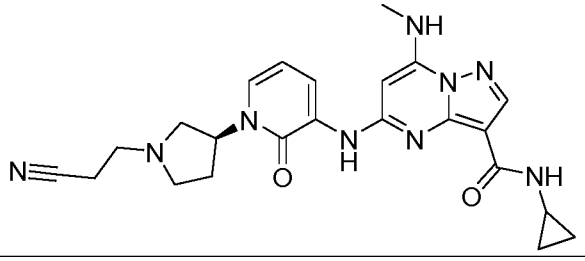
Compuesto	Estructura
I-976	
I-977	
I-978	
I-979	
I-980	
I-981	

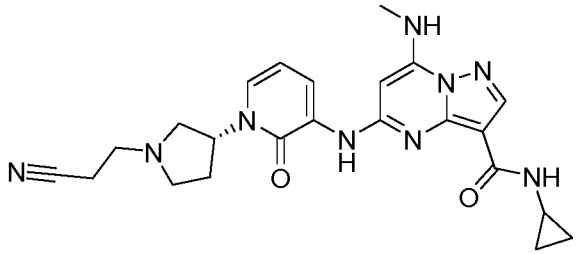
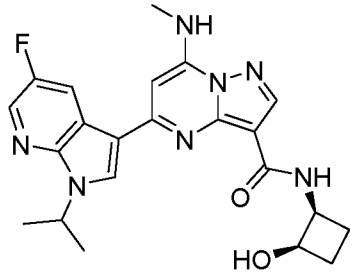
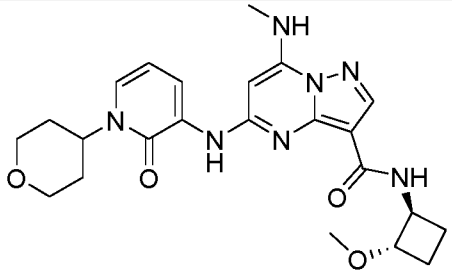
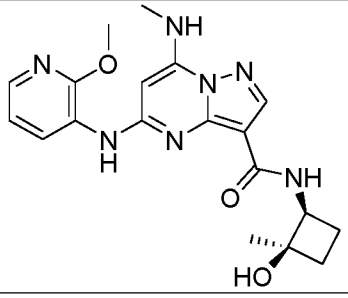
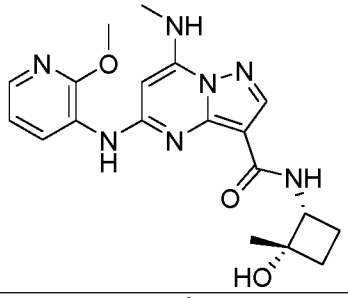
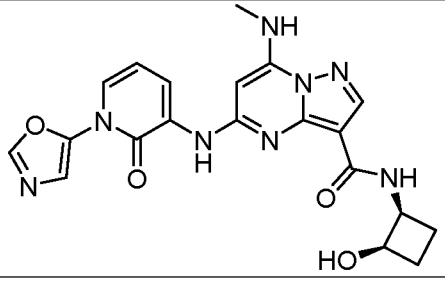
Compuesto	Estructura
I-982	
I-983	
I-984	
I-985	
I-986	
I-987	

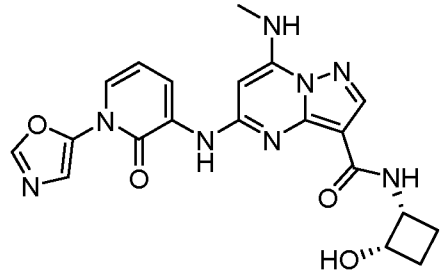
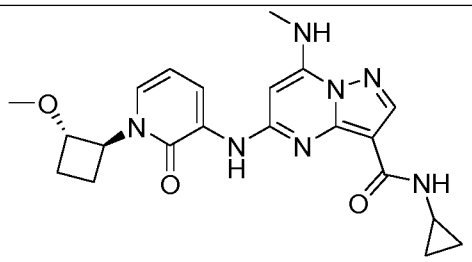
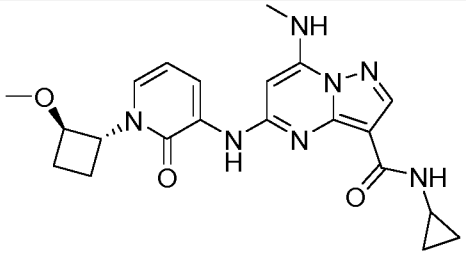
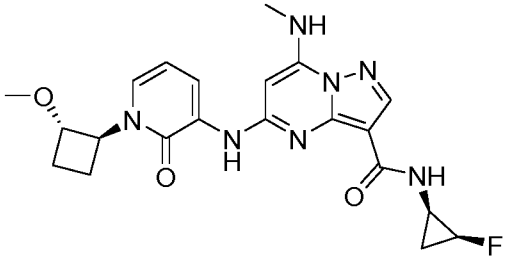
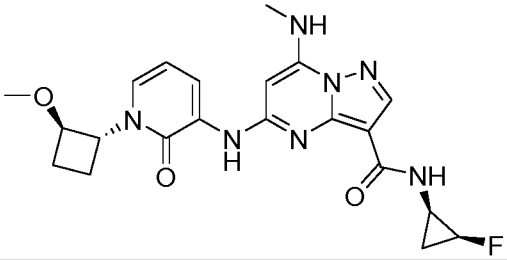
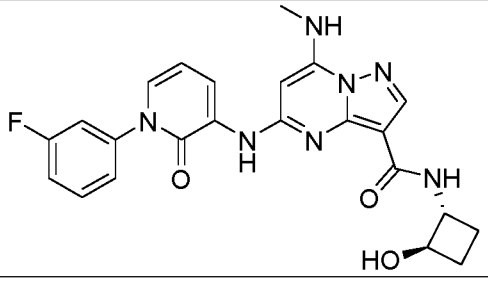
Compuesto	Estructura
I-988	
I-989	
I-990	
I-991	
I-992	
I-993	

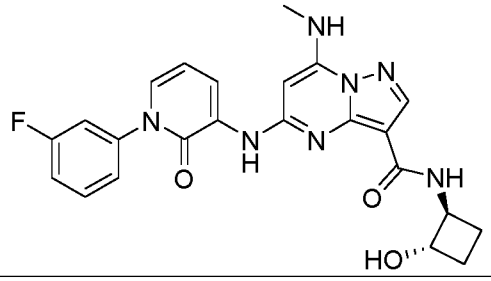
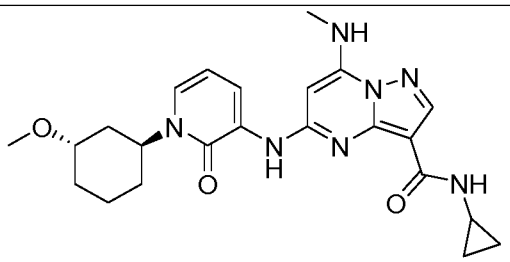
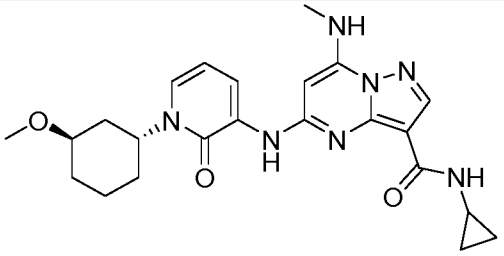
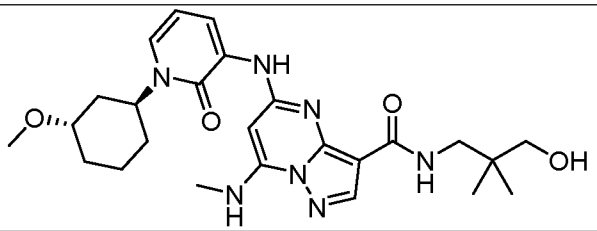
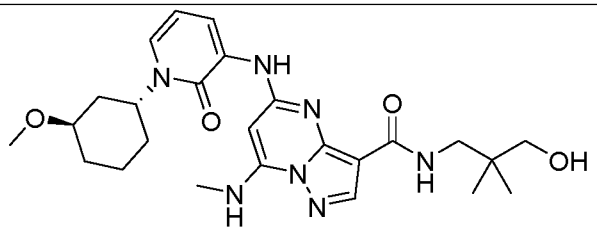
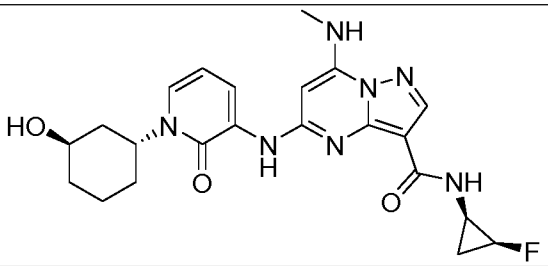
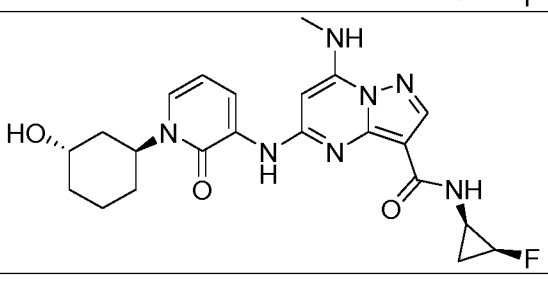
Compuesto	Estructura
I-994	
I-995	
I-996	
I-997	
I-998	
I-999	

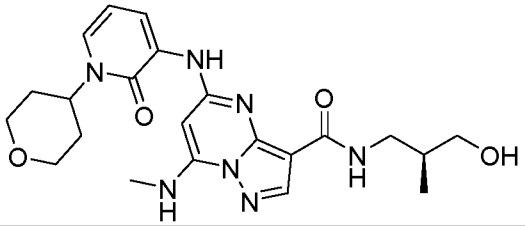
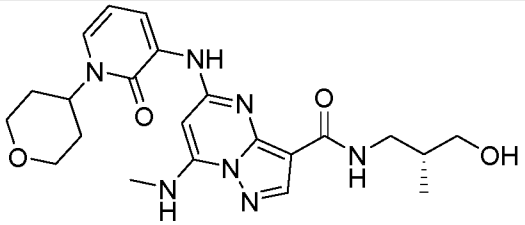
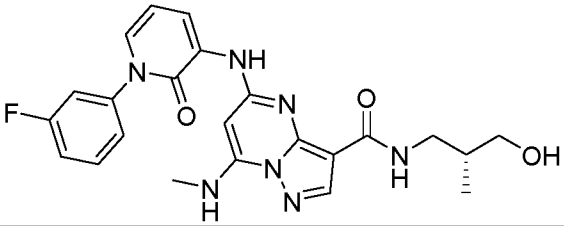
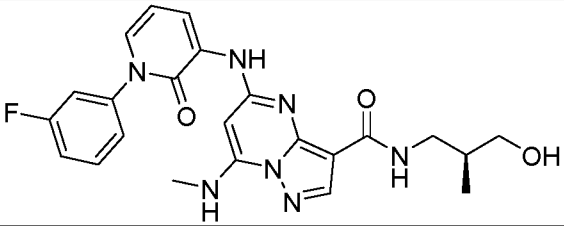
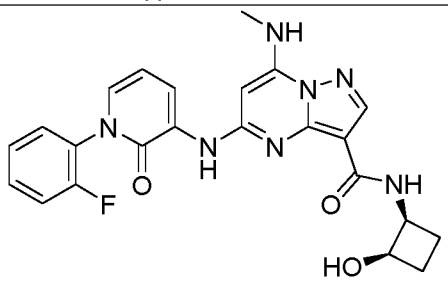
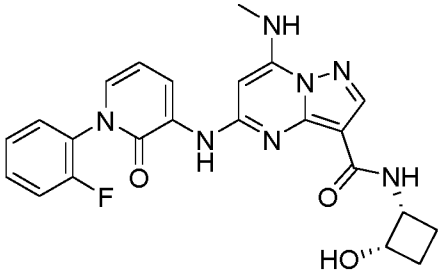
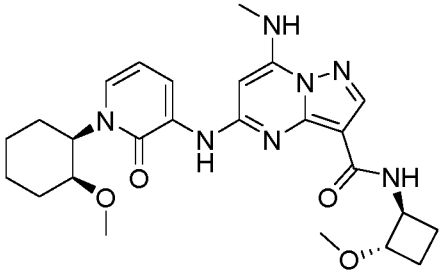
Compuesto	Estructura
I-1000	
I-1001	
I-1002	
I-1003	
I-1004	
I-1005	

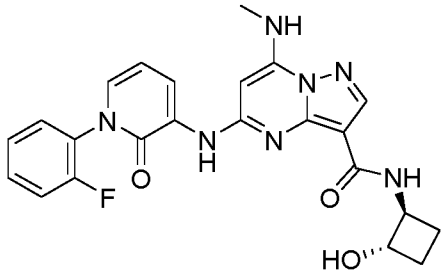
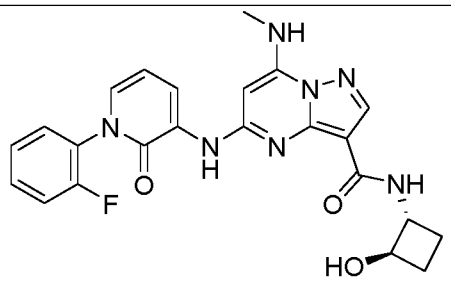
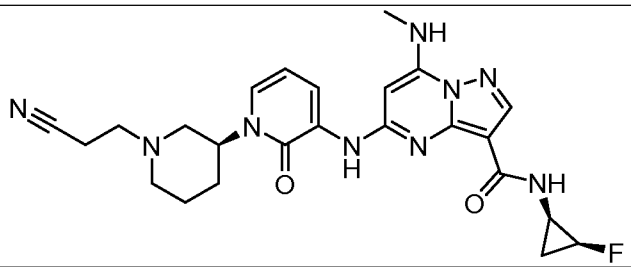
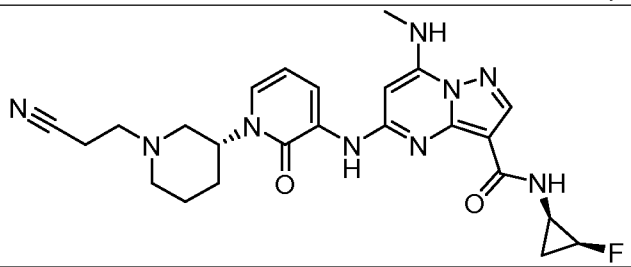
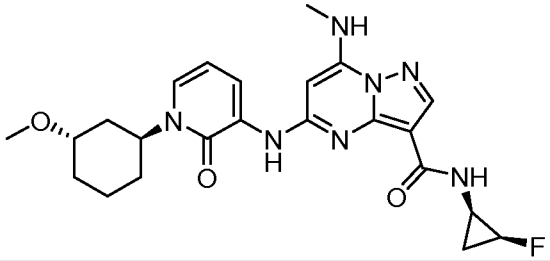
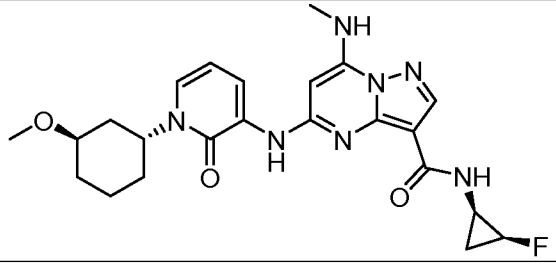
Compuesto	Estructura
I-1006	
I-1007	
I-1008	
I-1009	
I-1010	
I-1011	

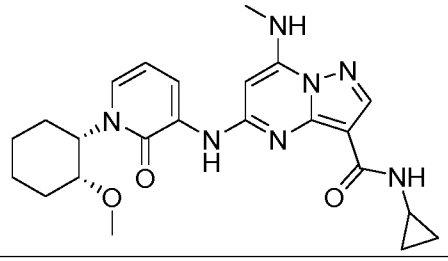
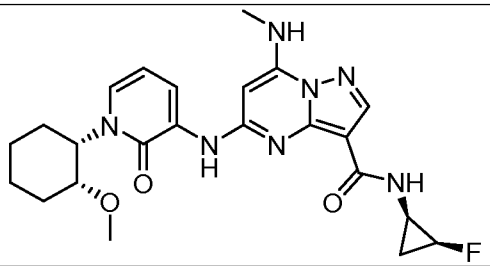
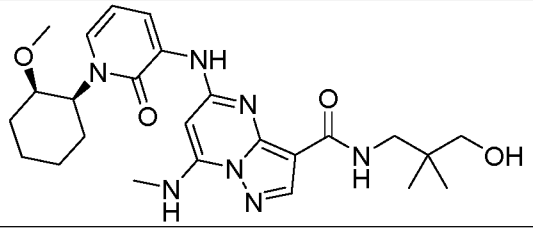
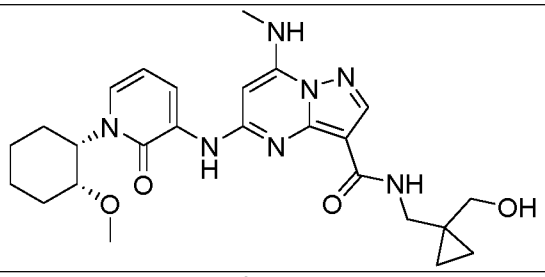
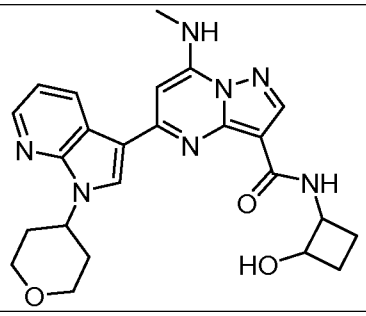
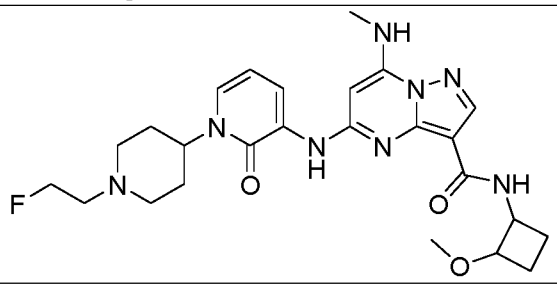
Compuesto	Estructura
I-1012	
I-1013	
I-1014	
I-1015	
I-1016	
I-1017	

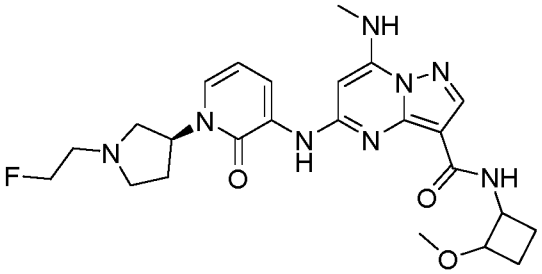
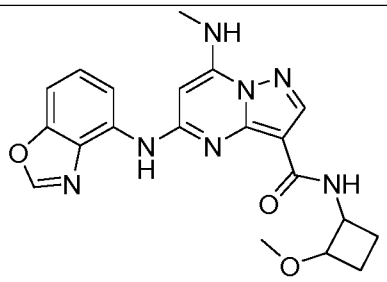
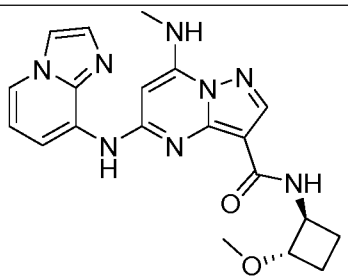
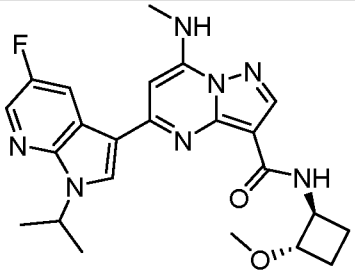
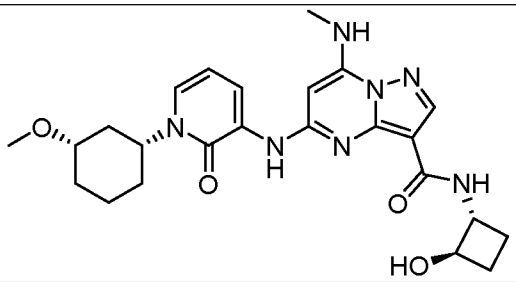
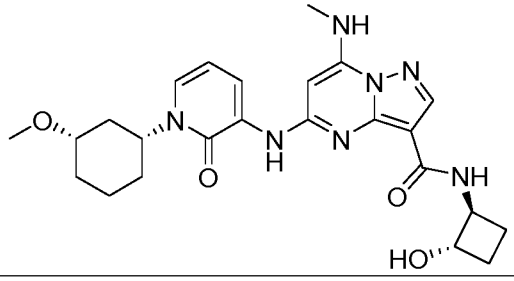
Compuesto	Estructura
I-1018	
I-1019	
I-1020	
I-1021	
I-1022	
I-1023	

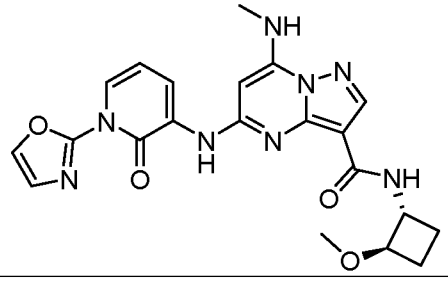
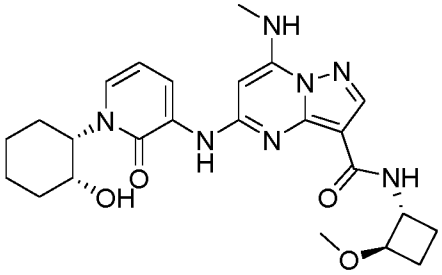
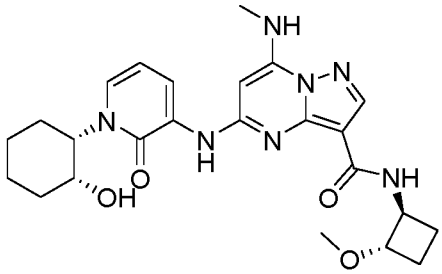
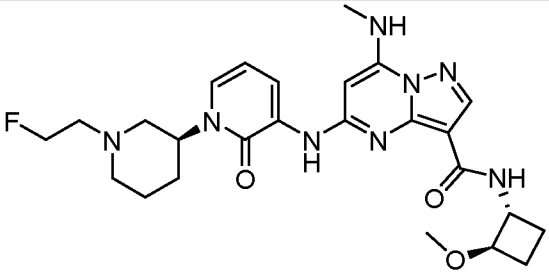
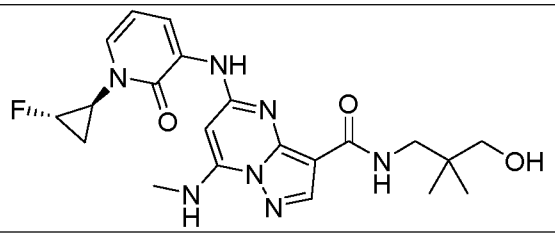
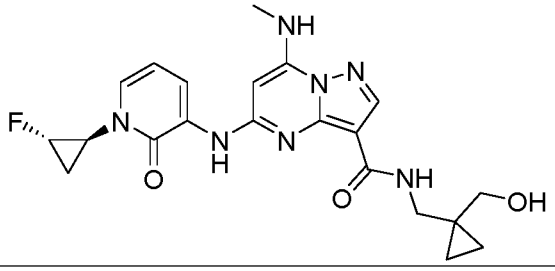
Compuesto	Estructura
I-1024	
I-1025	
I-1026	
I-1027	
I-1028	
I-1029	
I-1030	

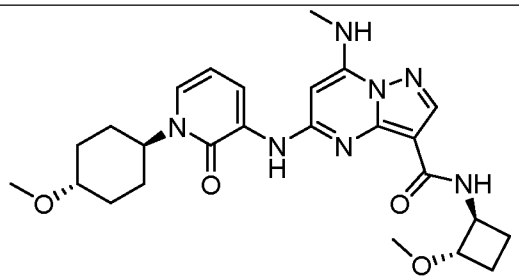
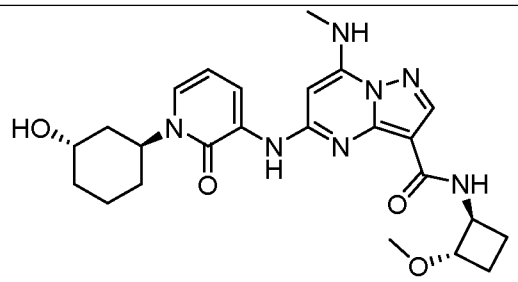
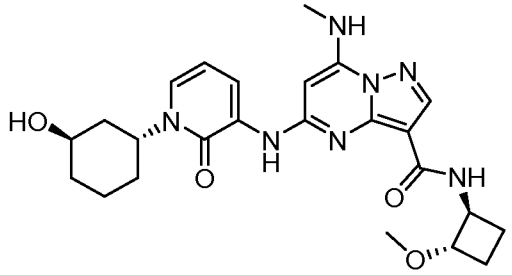
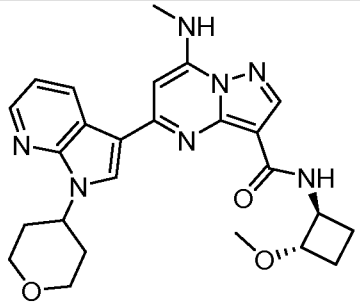
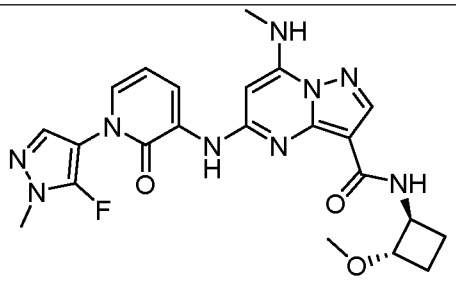
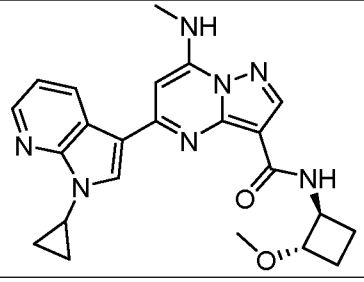
Compuesto	Estructura
I-1031	
I-1032	
I-1033	
I-1034	
I-1035	
I-1036	
I-1037	

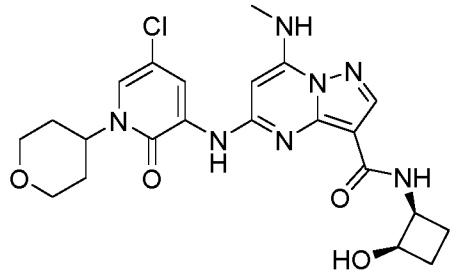
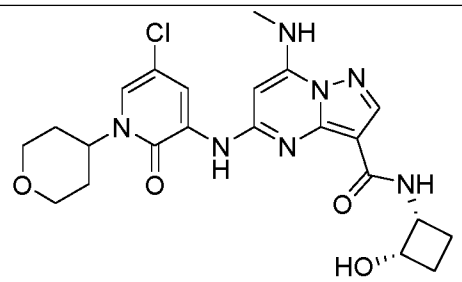
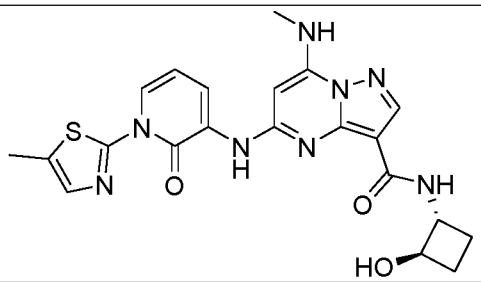
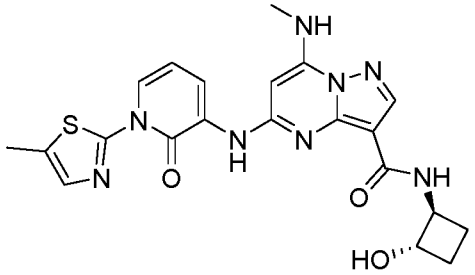
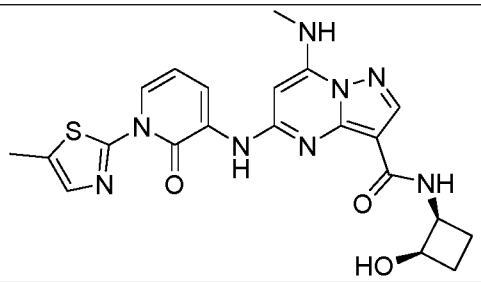
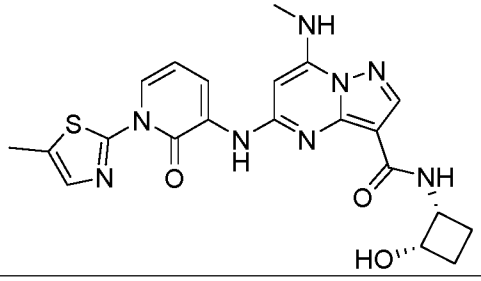
Compuesto	Estructura
I-1038	
I-1039	
I-1040	
I-1041	
I-1042	
I-1043	

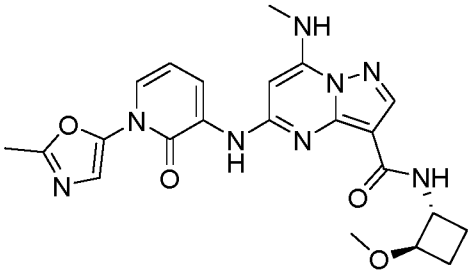
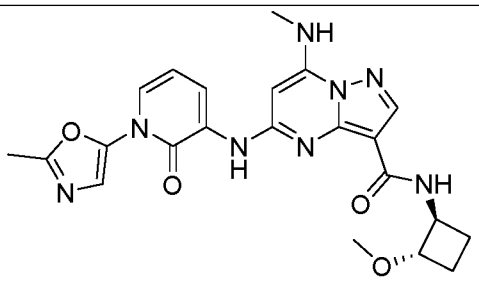
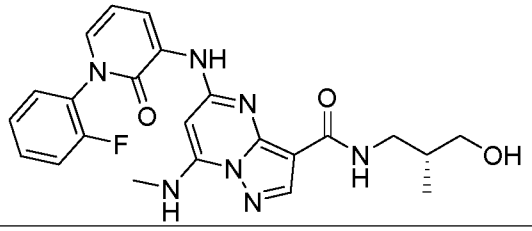
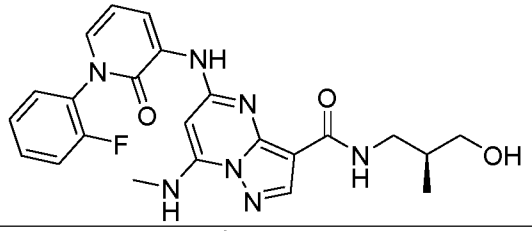
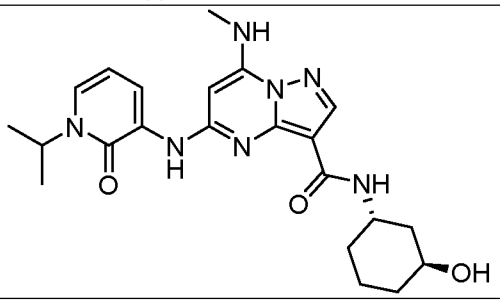
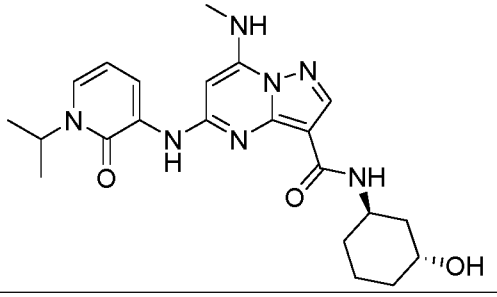
Compuesto	Estructura
I-1044	
I-1045	
I-1046	
I-1047	
I-1048	
I-1049	

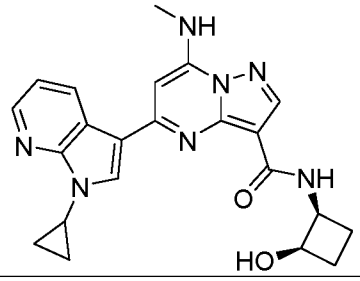
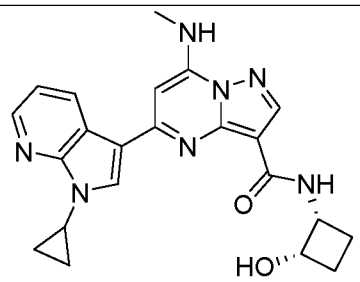
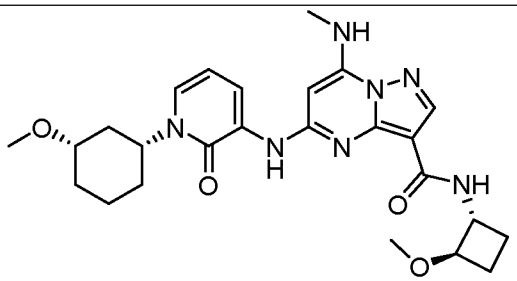
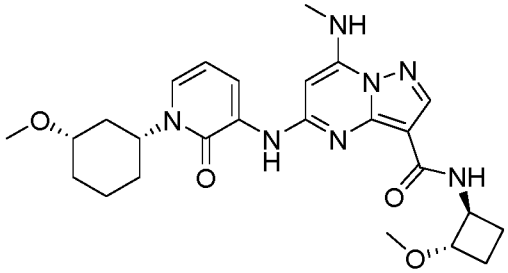
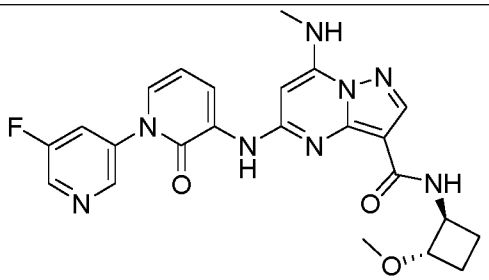
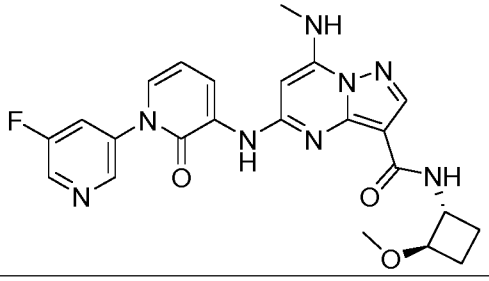
Compuesto	Estructura
I-1050	
I-1051	
I-1052	
I-1053	
I-1054	
I-1055	

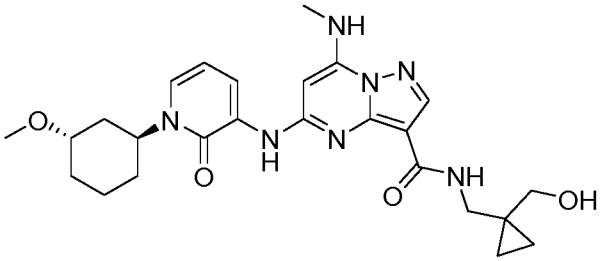
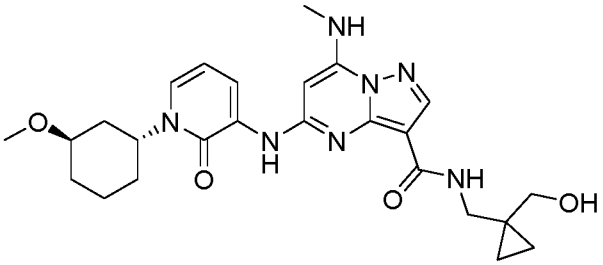
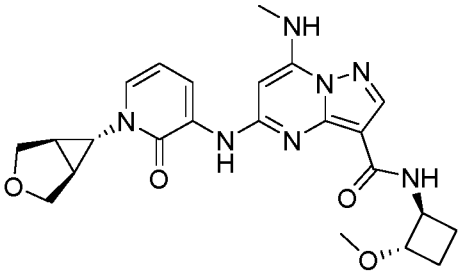
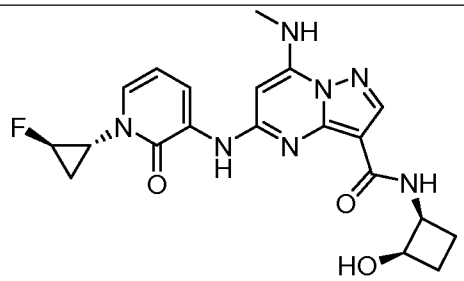
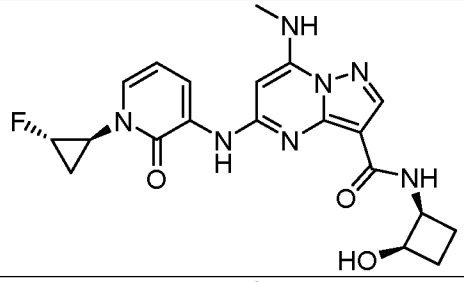
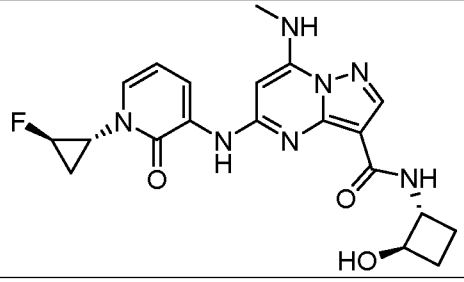
Compuesto	Estructura
I-1056	
I-1057	
I-1058	
I-1059	
I-1060	
I-1061	

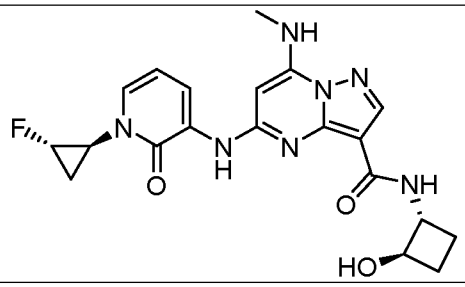
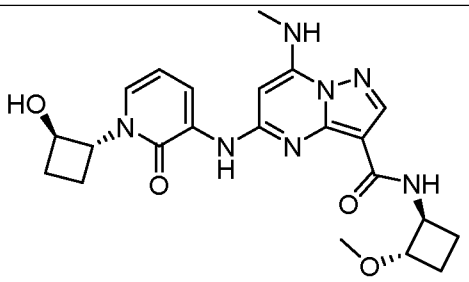
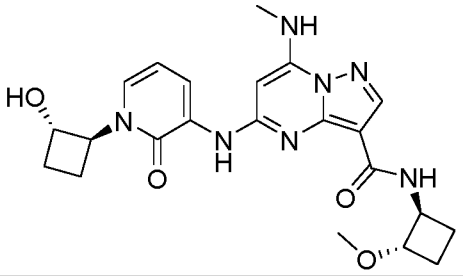
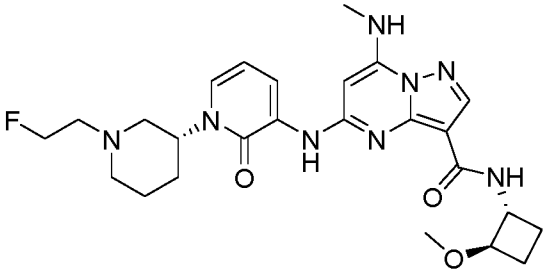
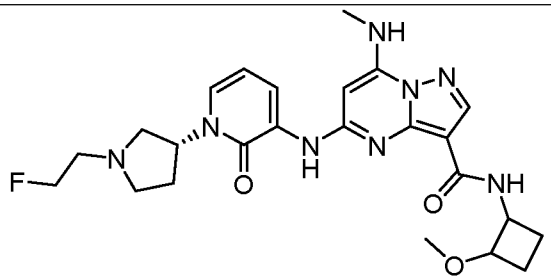
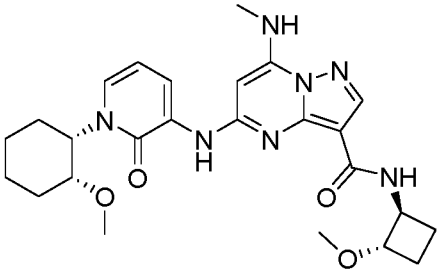
Compuesto	Estructura
I-1062	
I-1063	
I-1064	
I-1065	
I-1066	
I-1067	

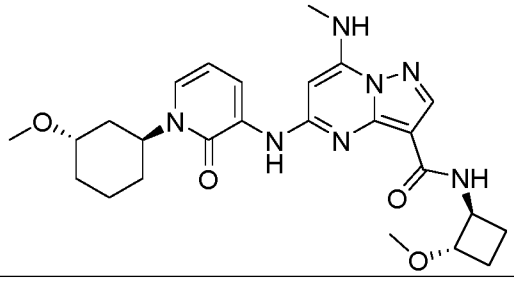
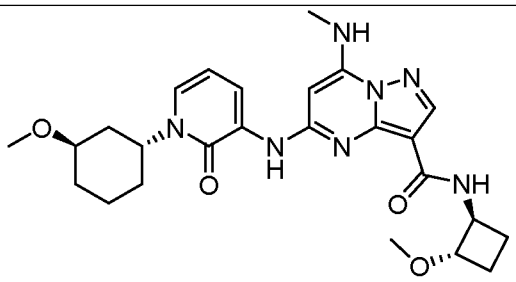
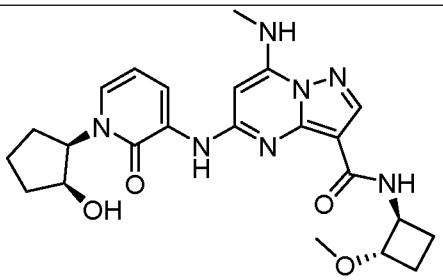
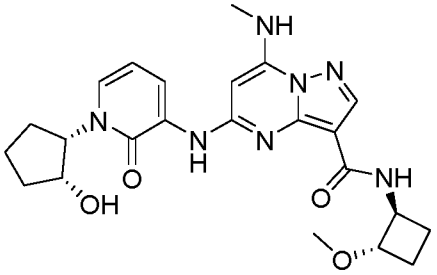
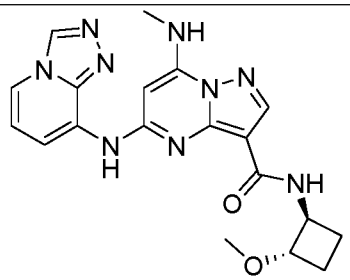
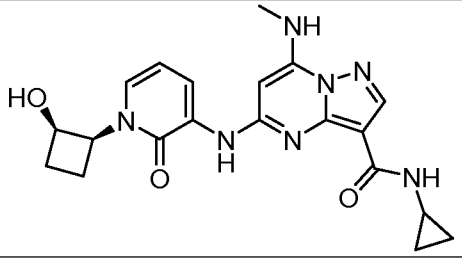
Compuesto	Estructura
I-1068	
I-1069	
I-1070	
I-1071	
I-1072	
I-1073	

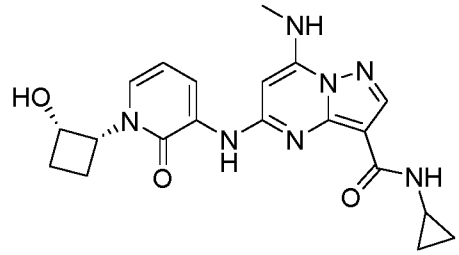
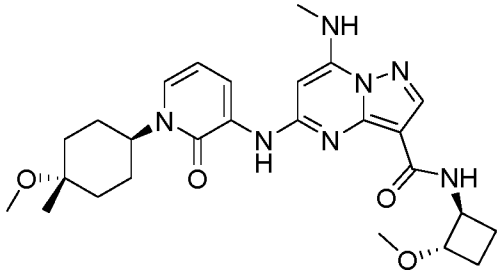
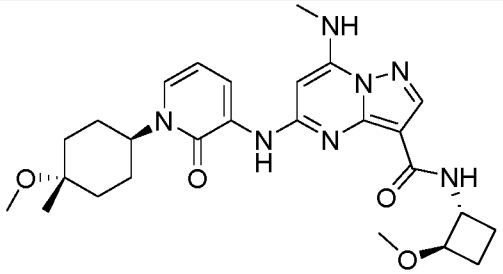
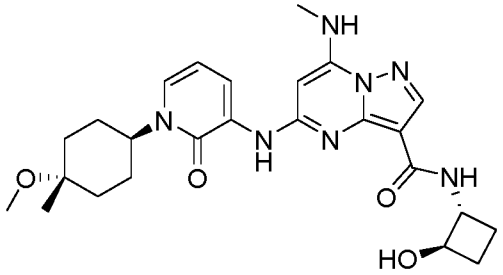
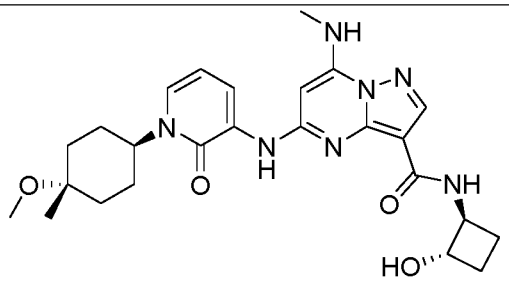
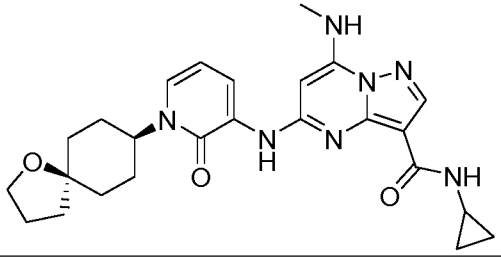
Compuesto	Estructura
I-1074	
I-1075	
I-1076	
I-1077	
I-1078	
I-1079	

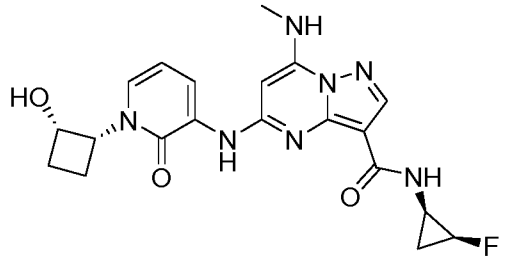
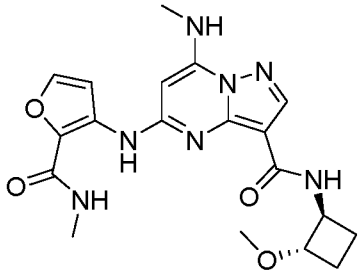
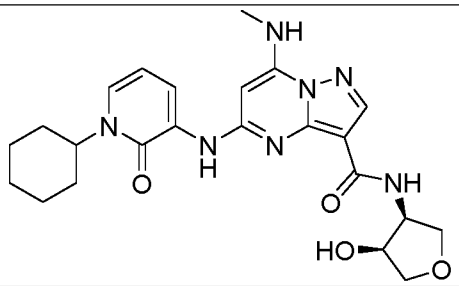
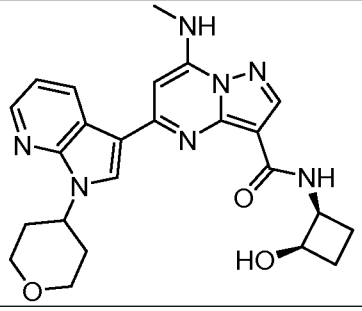
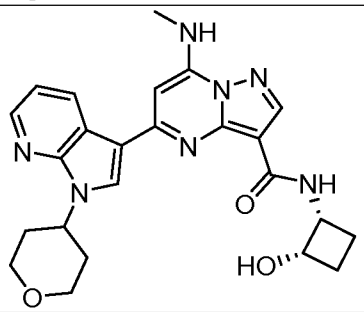
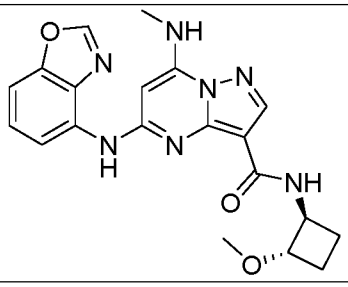
Compuesto	Estructura
I-1080	
I-1081	
I-1082	
I-1083	
I-1084	
I-1085	

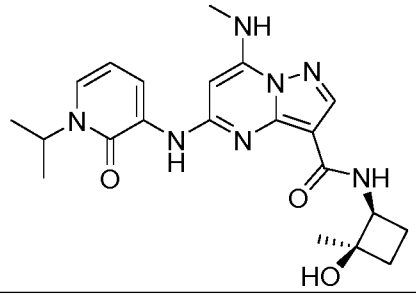
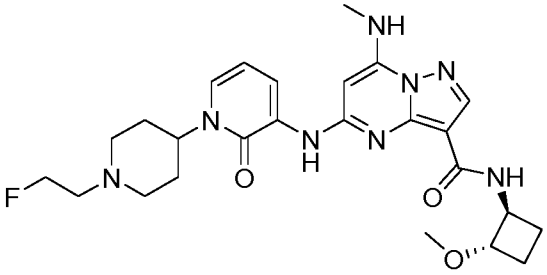
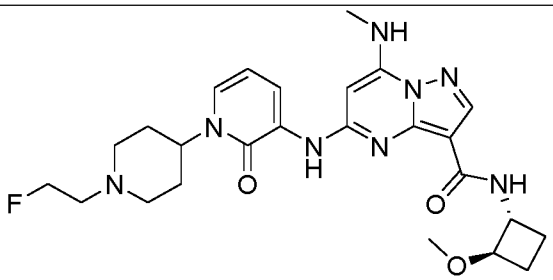
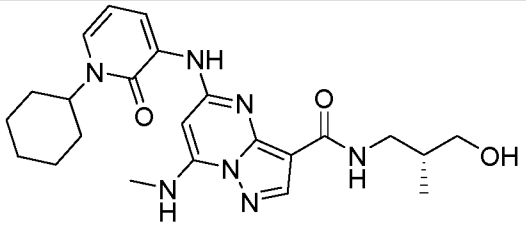
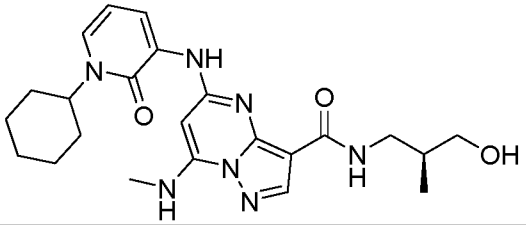
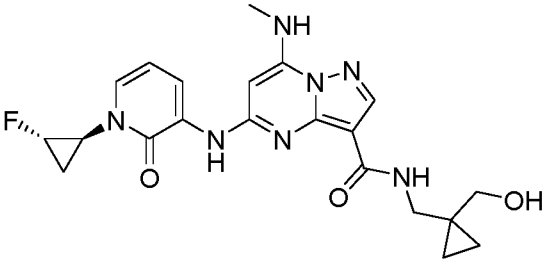
Compuesto	Estructura
I-1086	
I-1087	
I-1088	
I-1089	
I-1090	
I-1091	

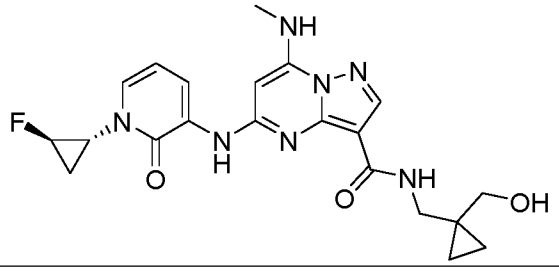
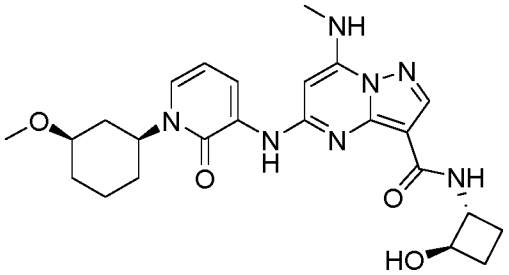
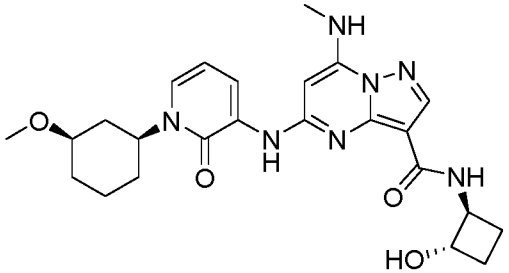
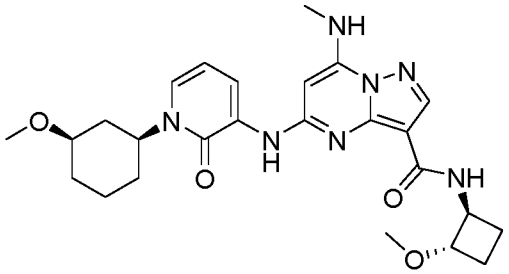
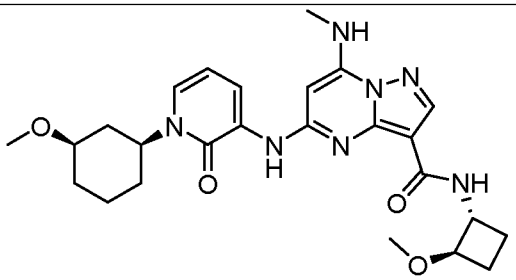
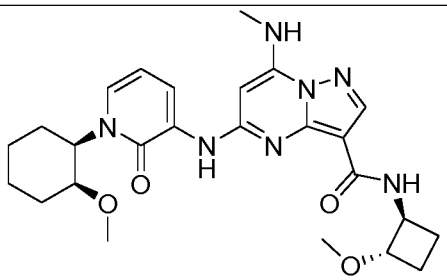
Compuesto	Estructura
I-1092	
I-1093	
I-1094	
I-1095	
I-1096	
I-1097	

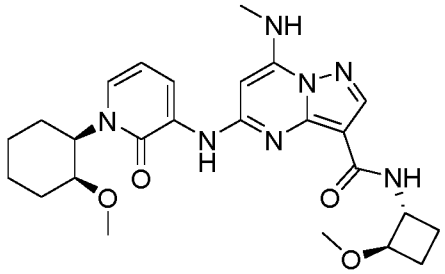
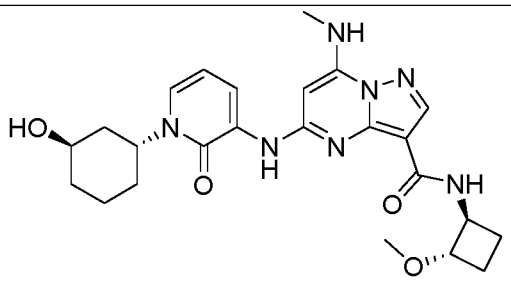
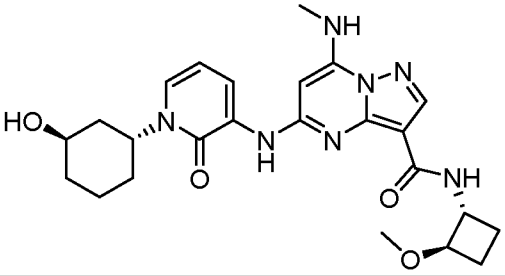
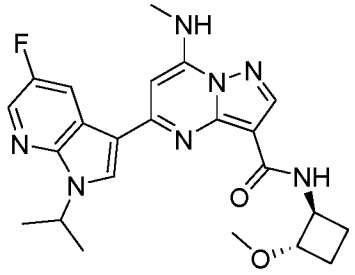
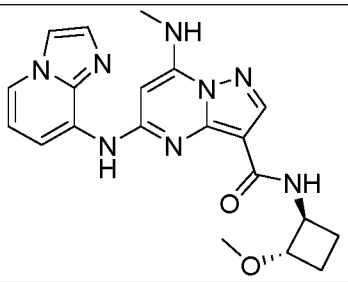
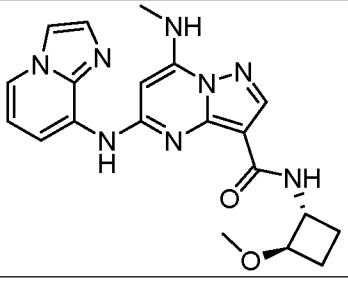
Compuesto	Estructura
I-1098	
I-1099	
I-1100	
I-1101	
I-1102	
I-1103	

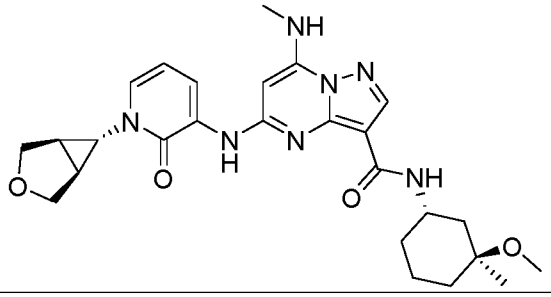
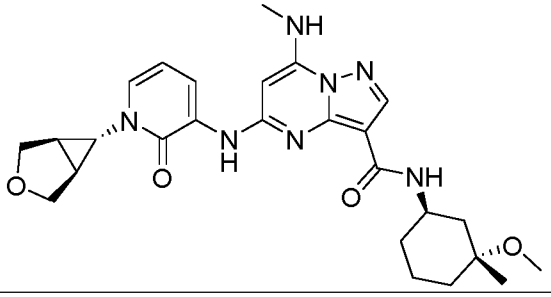
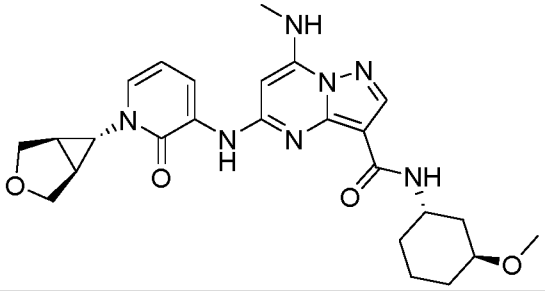
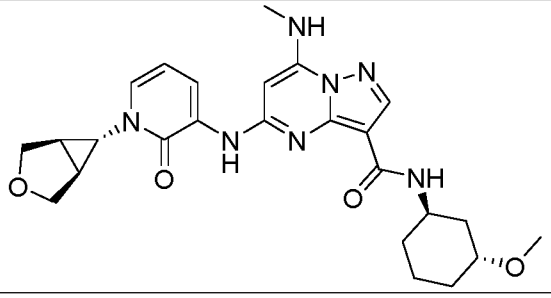
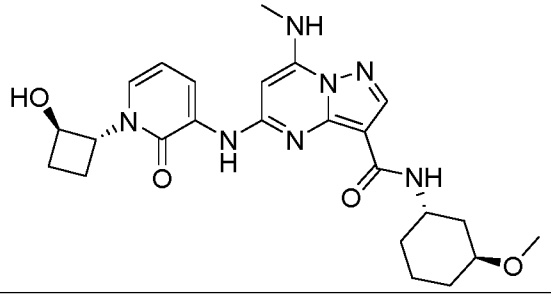
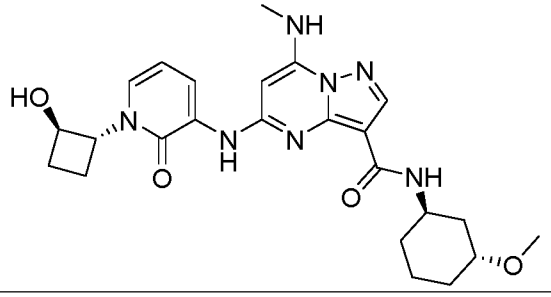
Compuesto	Estructura
I-1104	
I-1105	
I-1106	
I-1107	
I-1108	
I-1109	

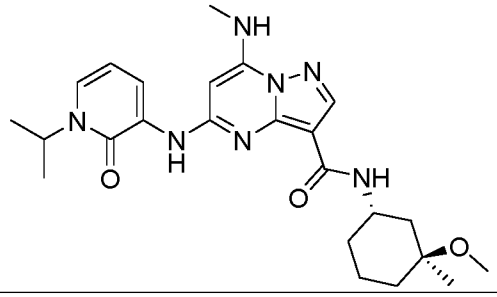
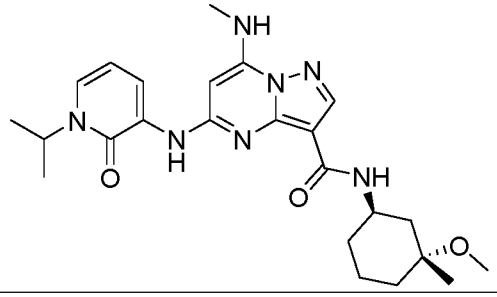
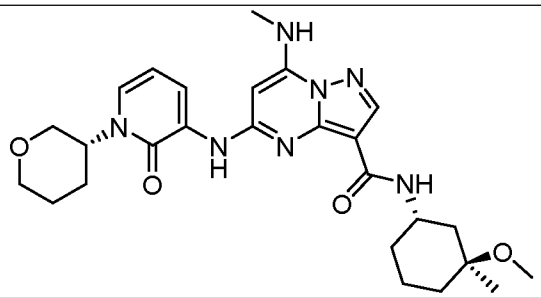
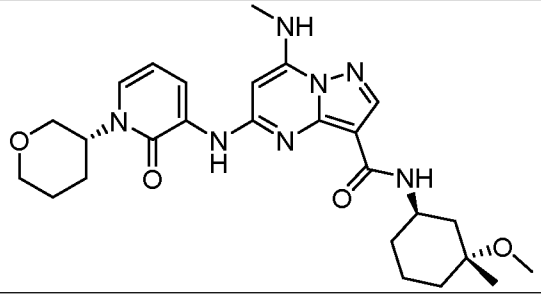
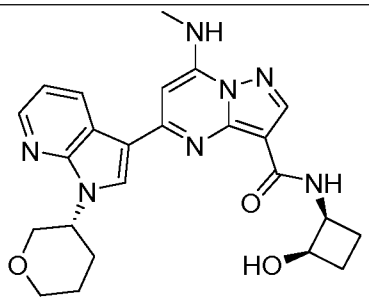
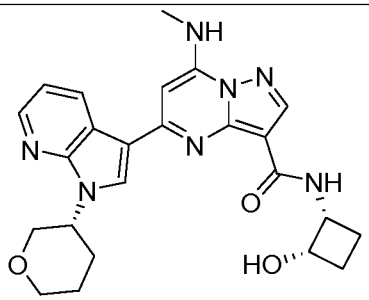
Compuesto	Estructura
I-1110	
I-1111	
I-1112	
I-1113	
I-1114	
I-1115	

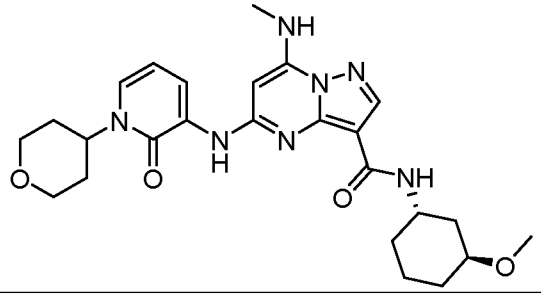
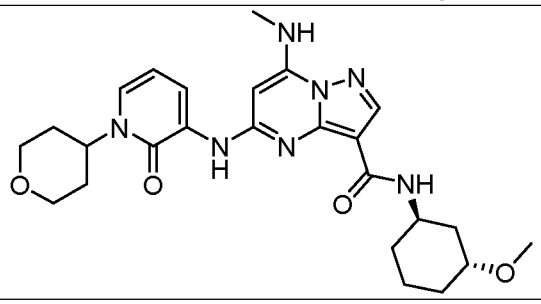
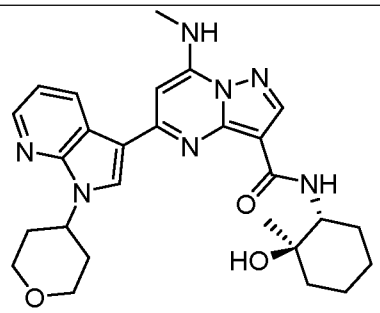
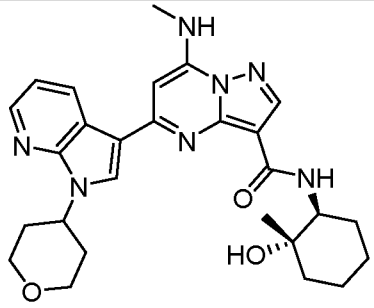
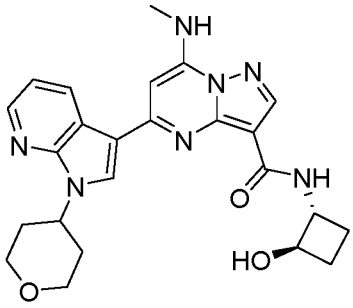
Compuesto	Estructura
I-1116	
I-1117	
I-1118	
I-1119	
I-1120	
I-1121	

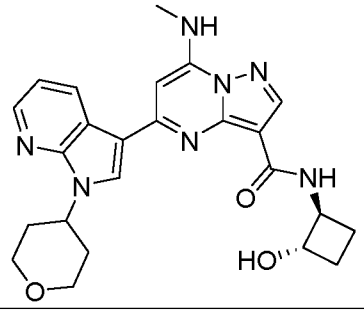
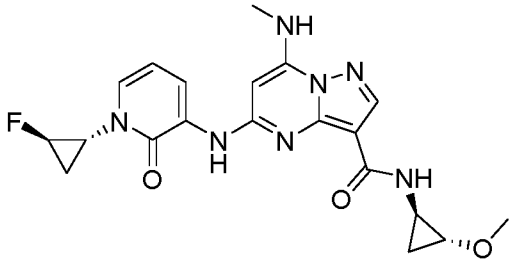
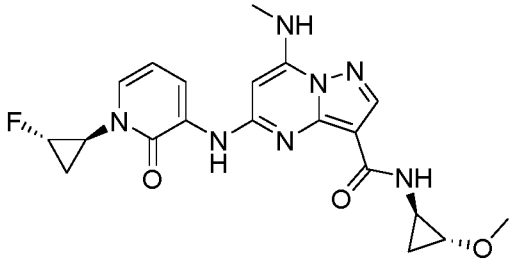
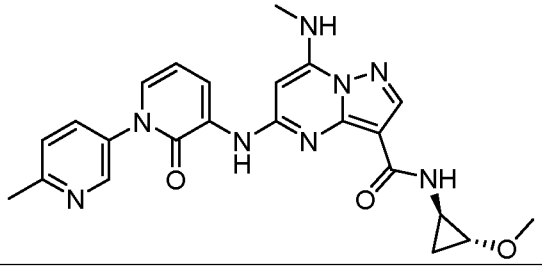
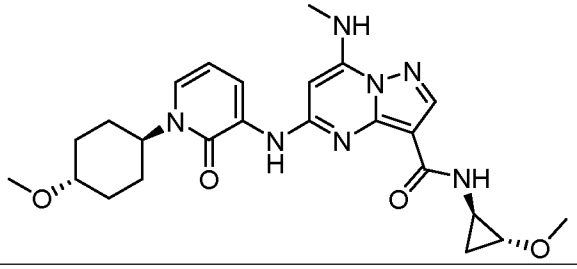
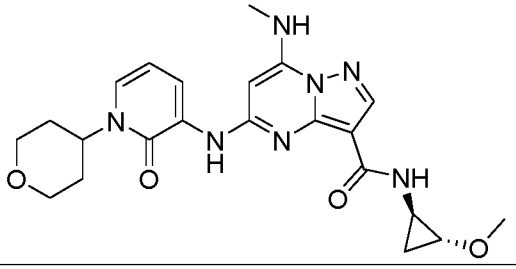
Compuesto	Estructura
I-1122	
I-1123	
I-1124	
I-1125	
I-1126	
I-1127	

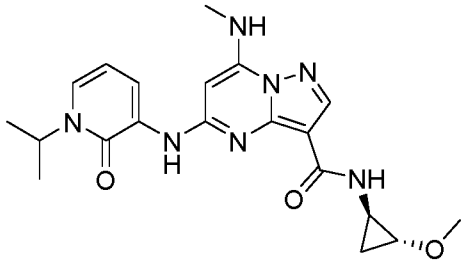
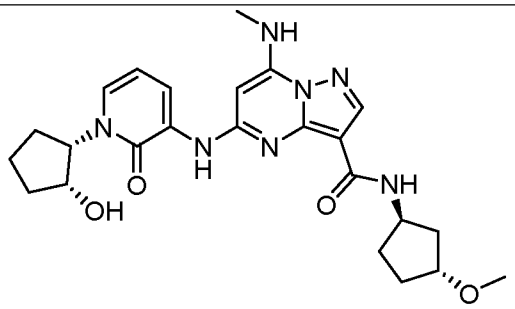
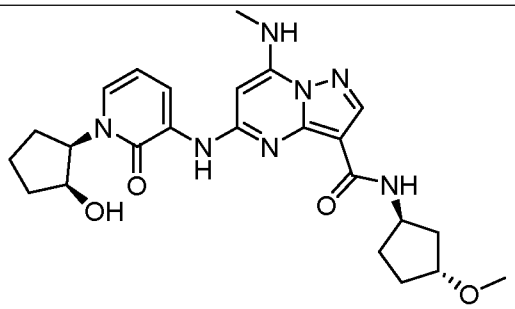
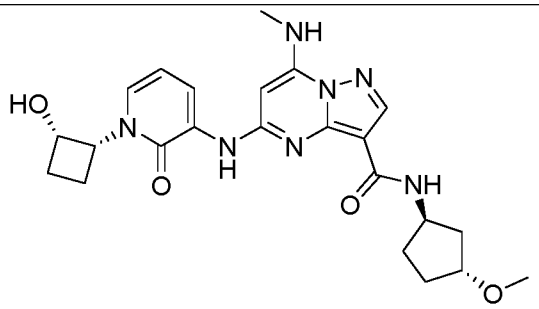
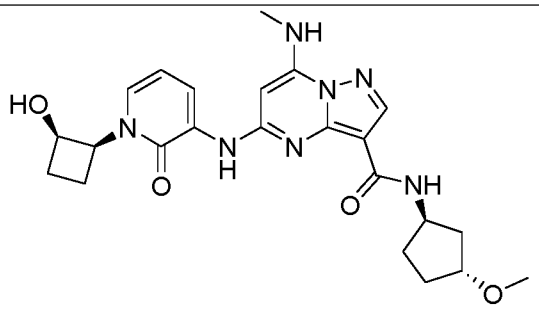
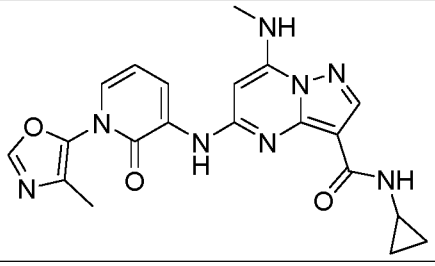
Compuesto	Estructura
I-1128	
I-1129	
I-1130	
I-1131	
I-1132	
I-1133	

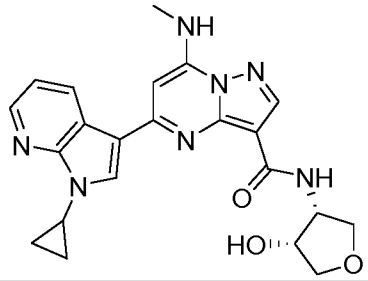
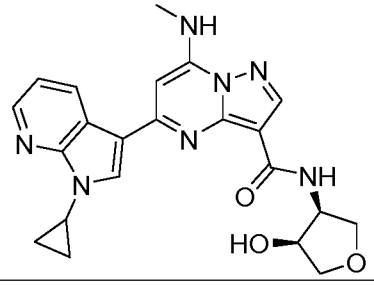
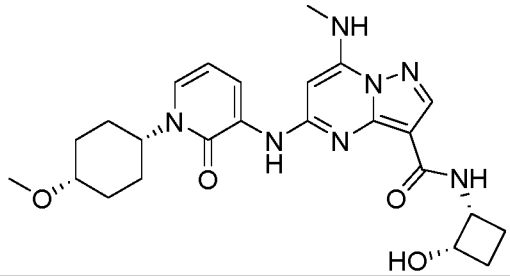
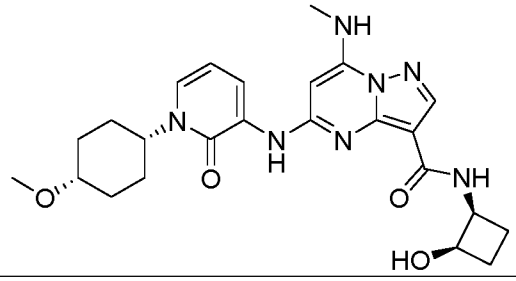
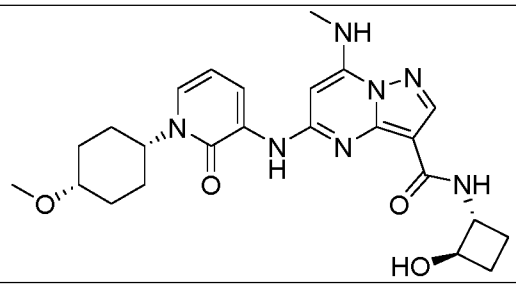
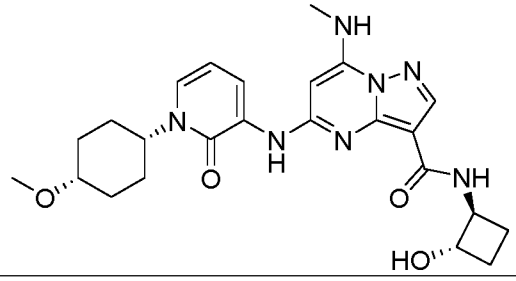
Compuesto	Estructura
I-1134	
I-1135	
I-1136	
I-1137	
I-1138	
I-1139	

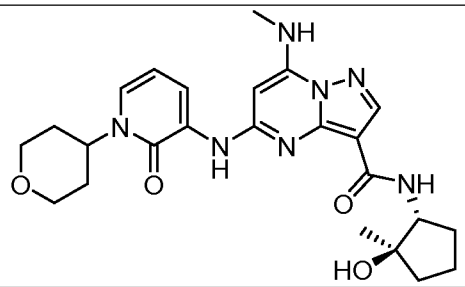
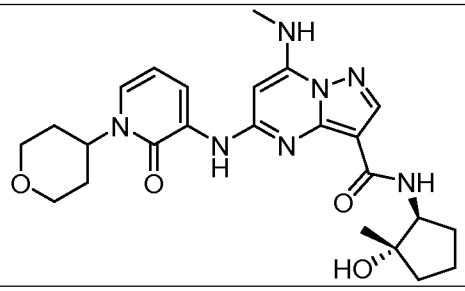
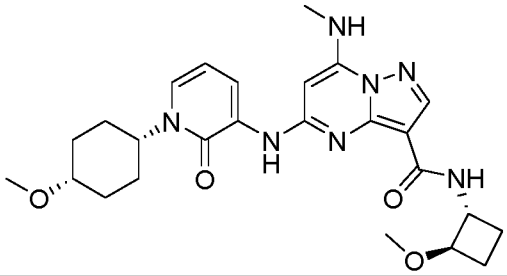
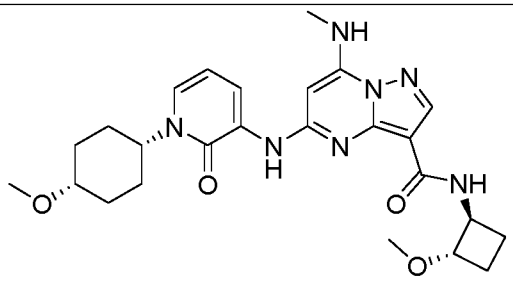
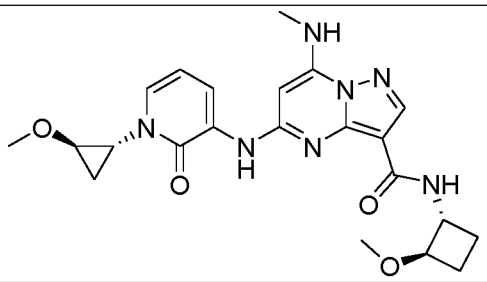
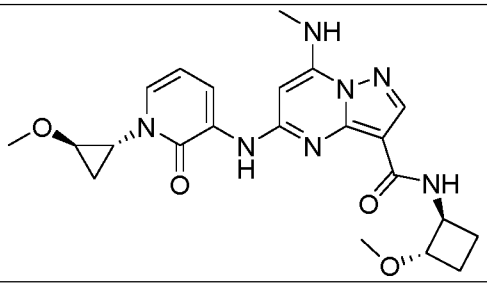
Compuesto	Estructura
I-1140	
I-1141	
I-1142	
I-1143	
I-1144	
I-1145	

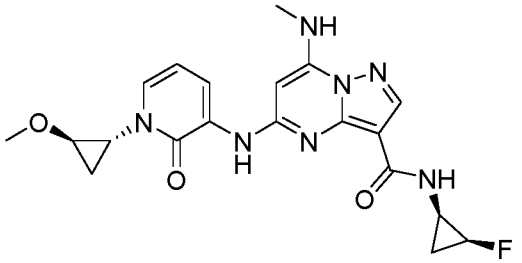
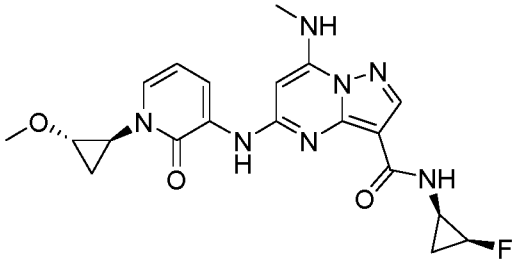
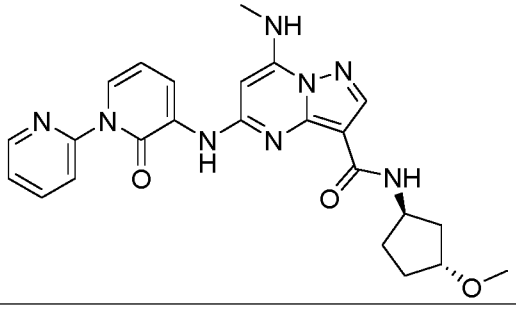
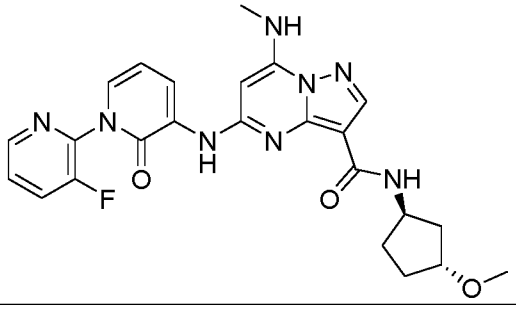
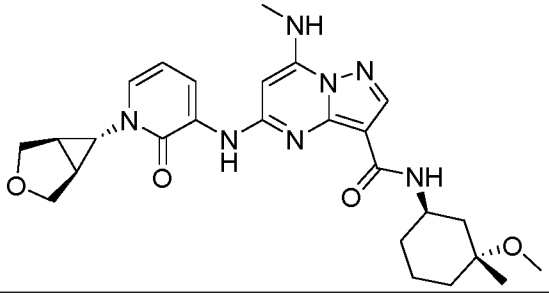
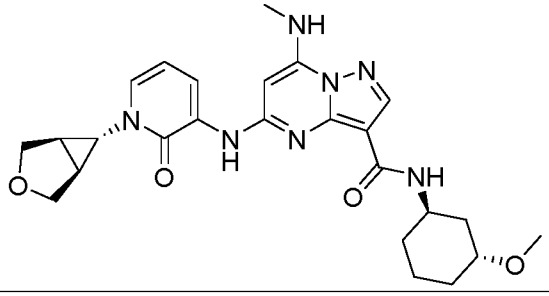
Compuesto	Estructura
I-1146	
I-1147	
I-1148	
I-1149	
I-1150	

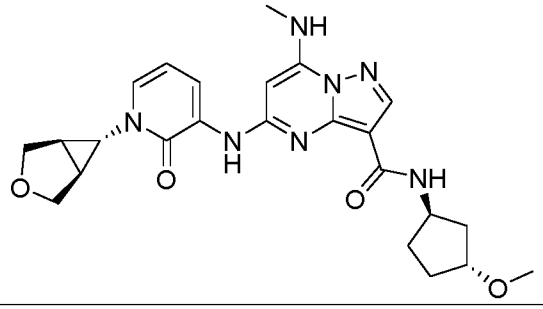
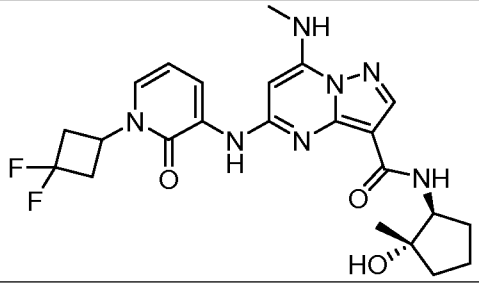
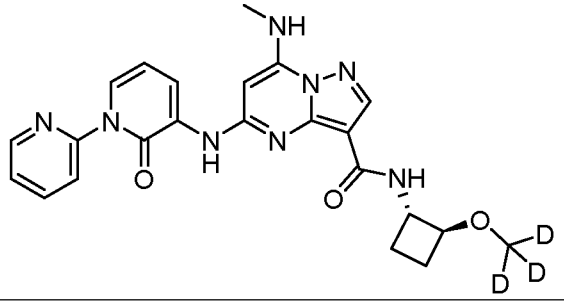
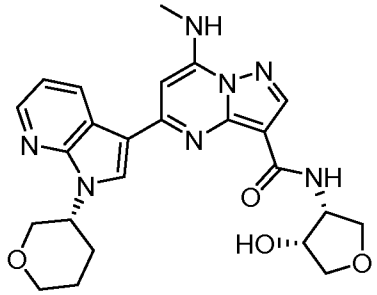
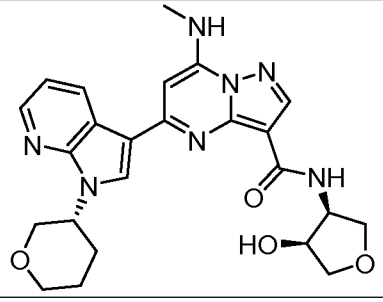
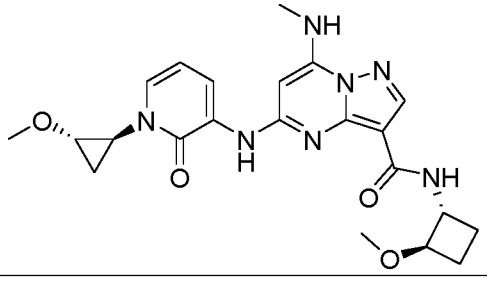
Compuesto	Estructura
I-1151	
I-1152	
I-1153	
I-1154	
I-1155	
I-1156	

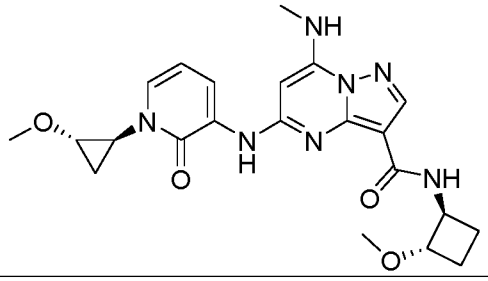
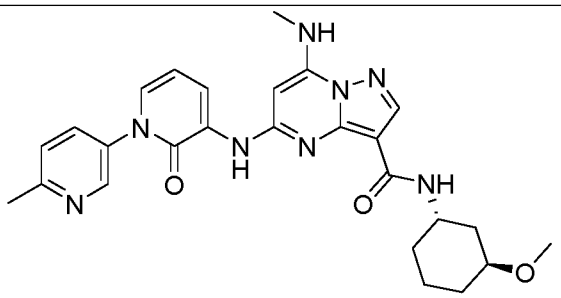
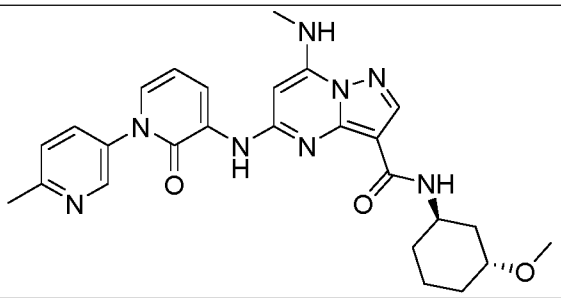
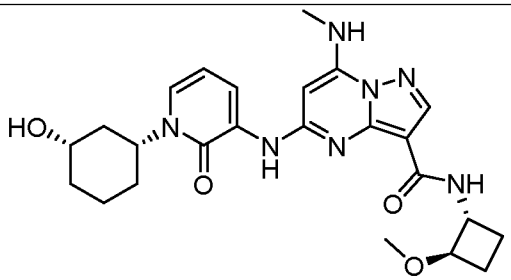
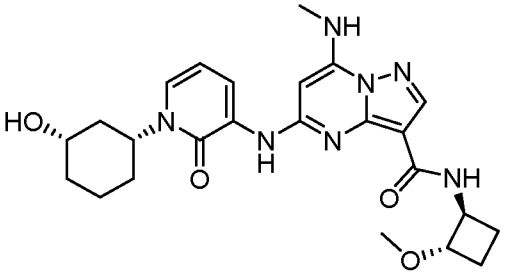
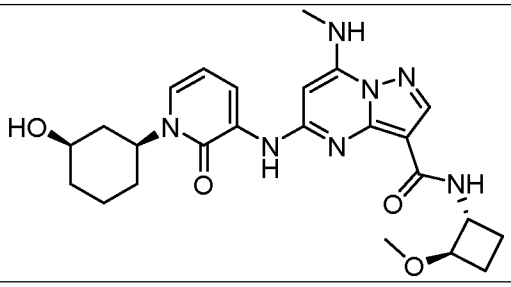
Compuesto	Estructura
I-1157	
I-1158	
I-1159	
I-1160	
I-1161	
I-1162	

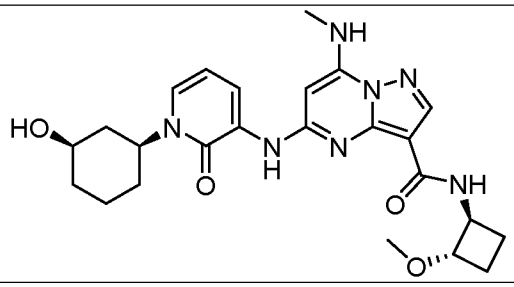
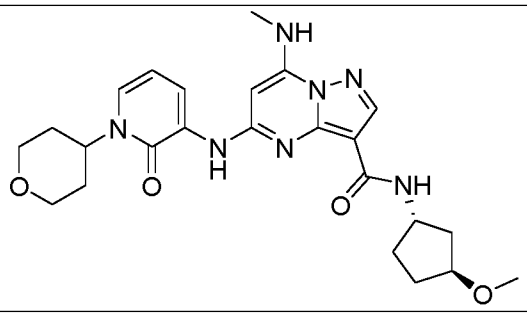
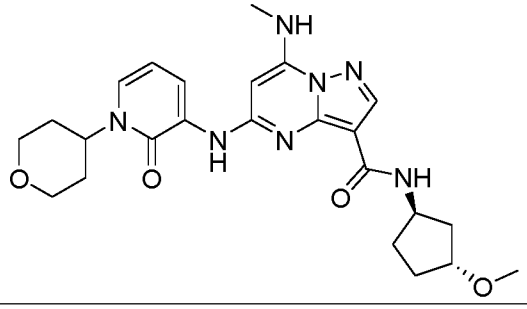
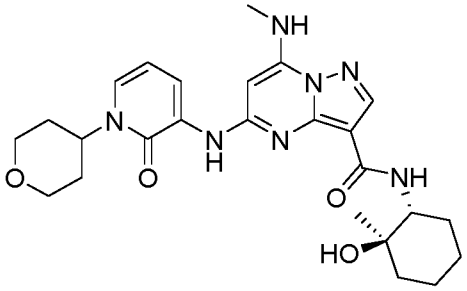
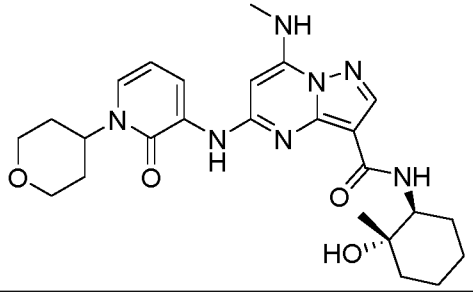
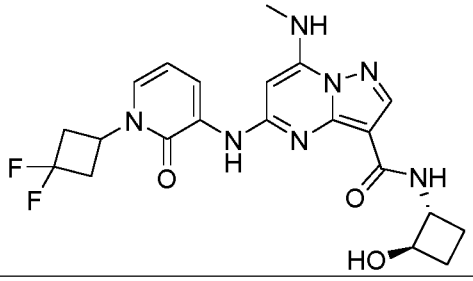
Compuesto	Estructura
I-1163	
I-1164	
I-1165	
I-1166	
I-1167	
I-1168	

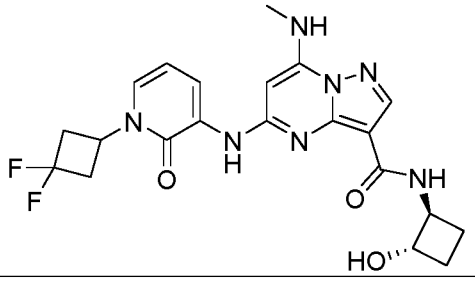
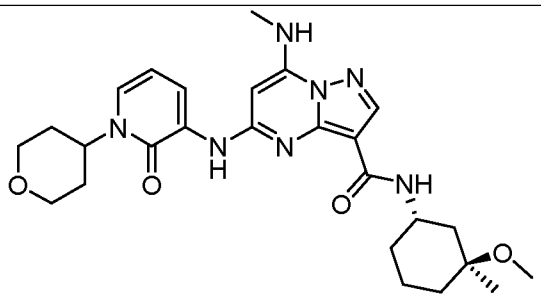
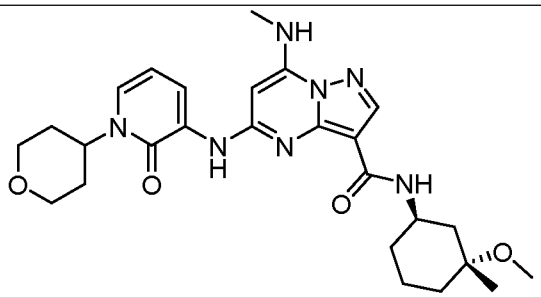
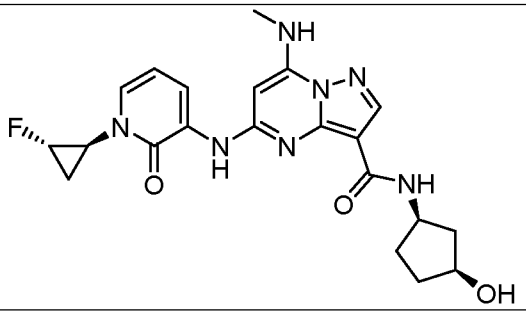
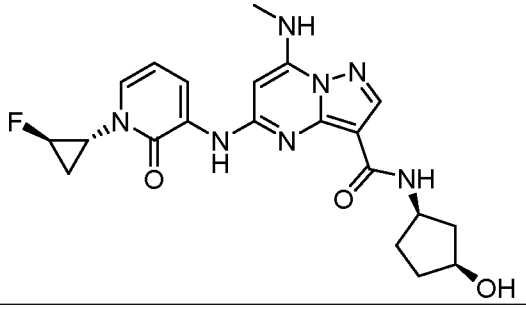
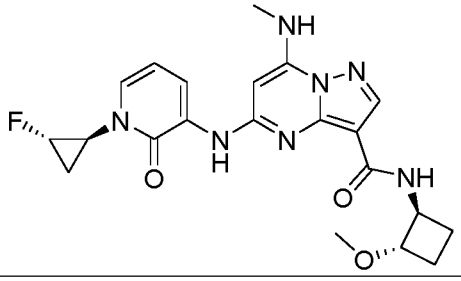
Compuesto	Estructura
I-1169	
I-1170	
I-1171	
I-1172	
I-1173	
I-1174	

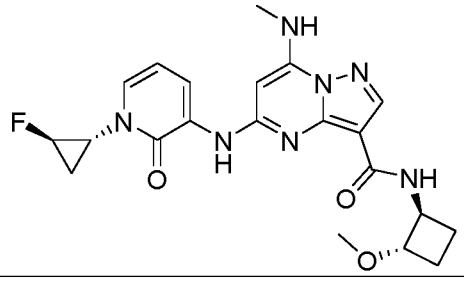
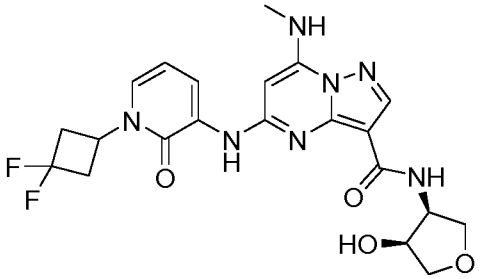
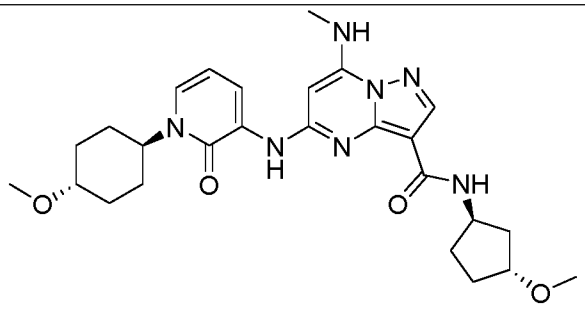
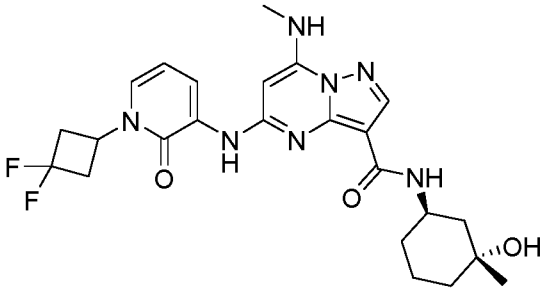
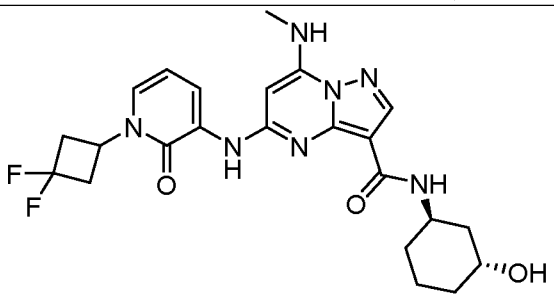
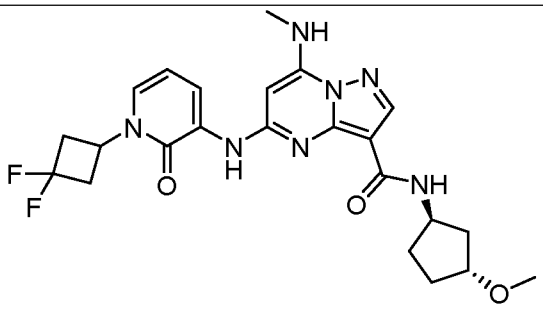
Compuesto	Estructura
I-1175	
I-1176	
I-1177	
I-1178	
I-1179	
I-1180	

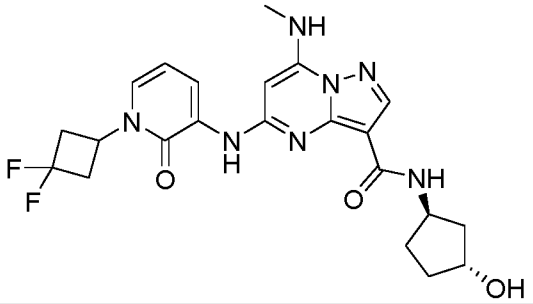
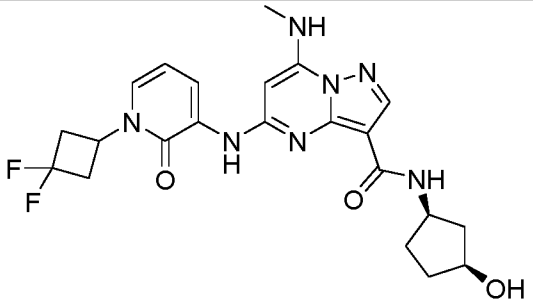
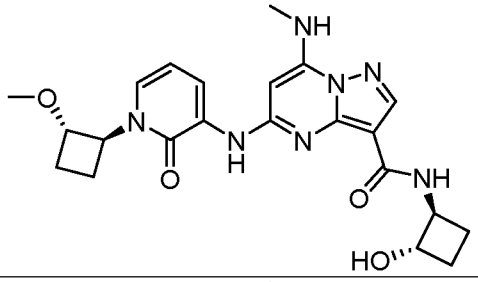
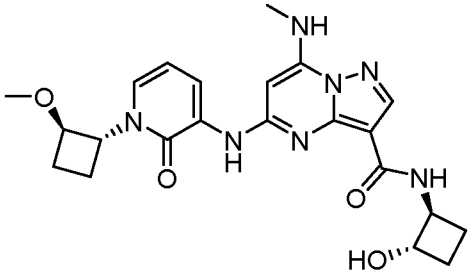
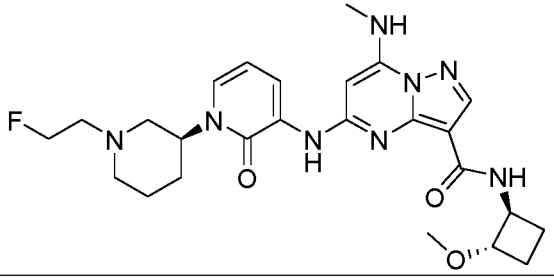
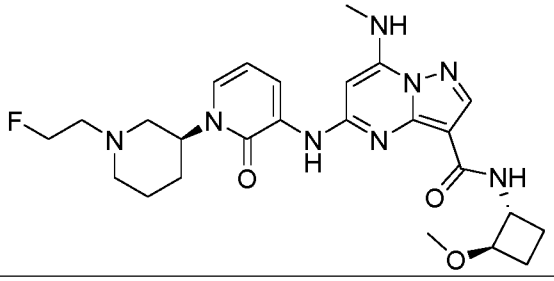
Compuesto	Estructura
I-1181	
I-1182	
I-1183	
I-1184	
I-1185	
I-1186	

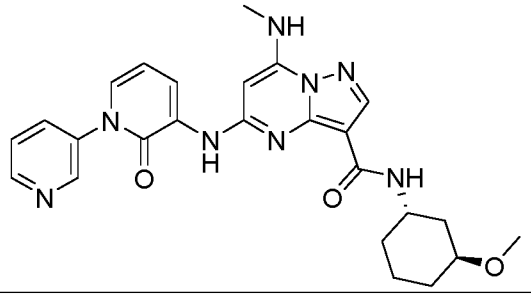
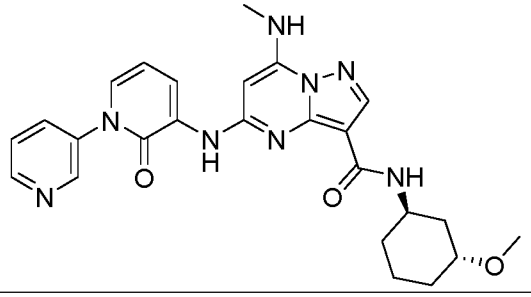
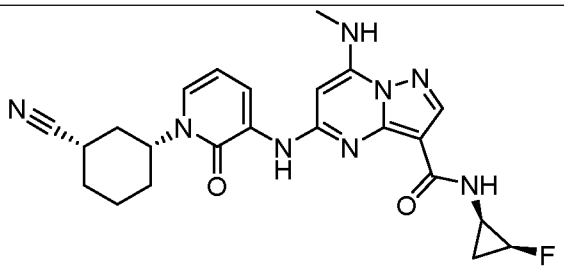
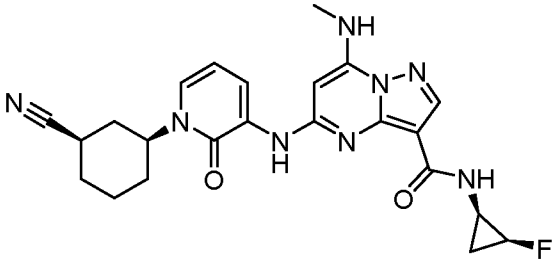
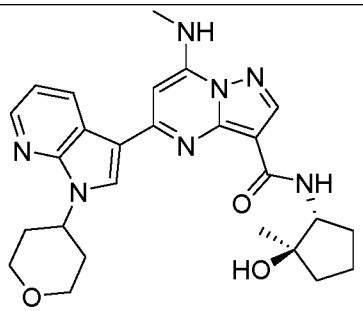
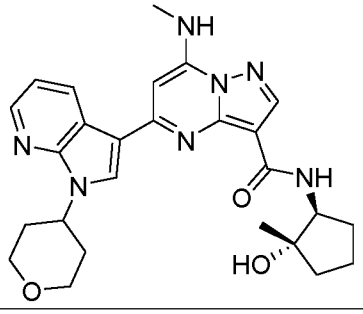
Compuesto	Estructura
I-1187	
I-1188	
I-1189	
I-1190	
I-1191	
I-1192	

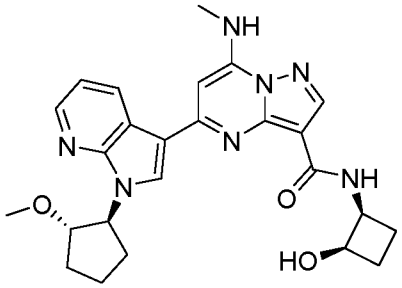
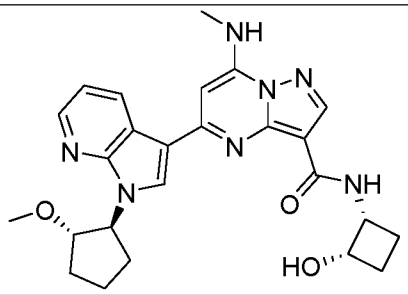
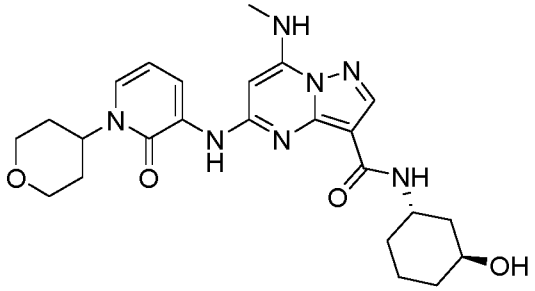
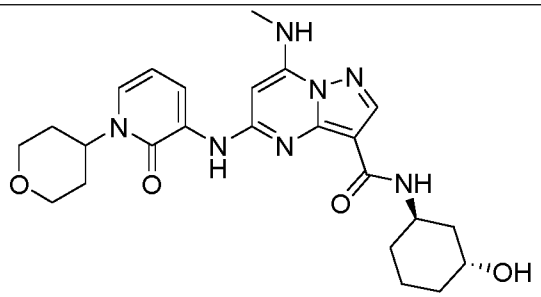
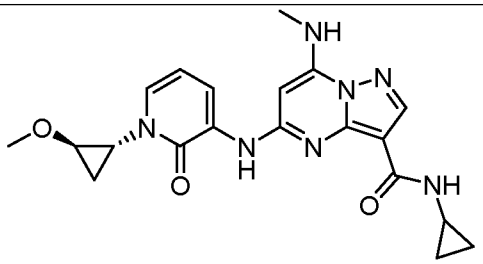
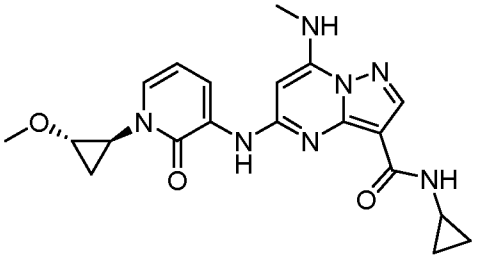
Compuesto	Estructura
I-1193	
I-1194	
I-1195	
I-1196	
I-1197	
I-1198	

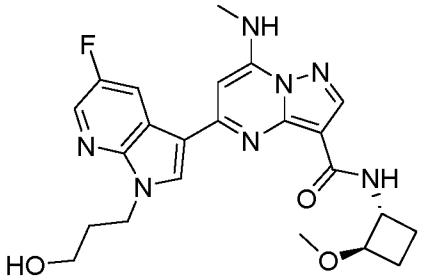
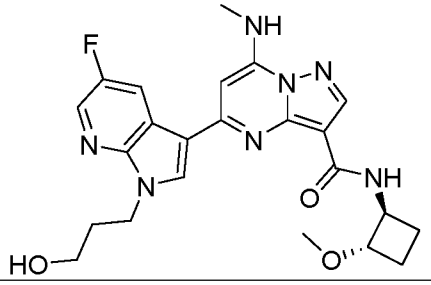
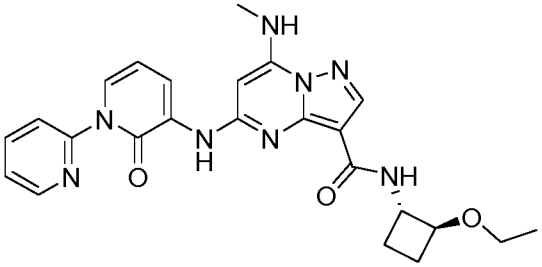
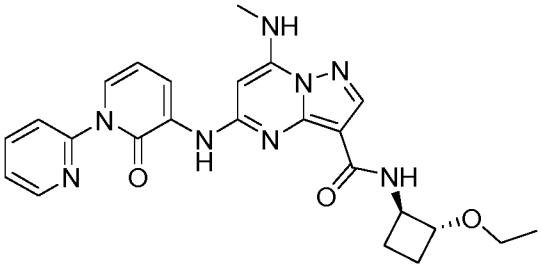
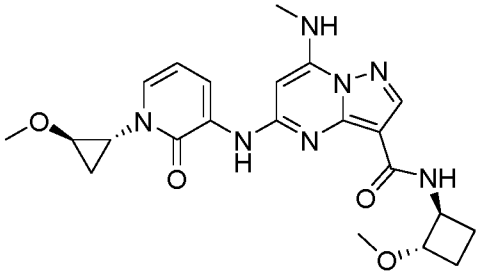
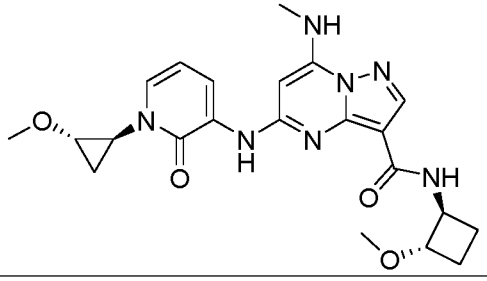
Compuesto	Estructura
I-1199	
I-1200	
I-1201	
I-1202	
I-1203	
I-1204	

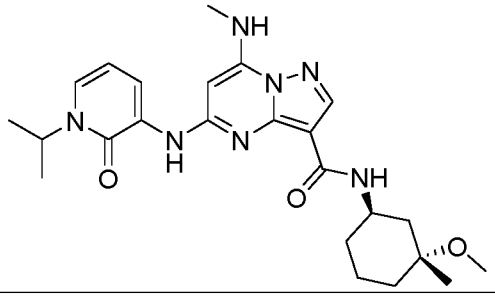
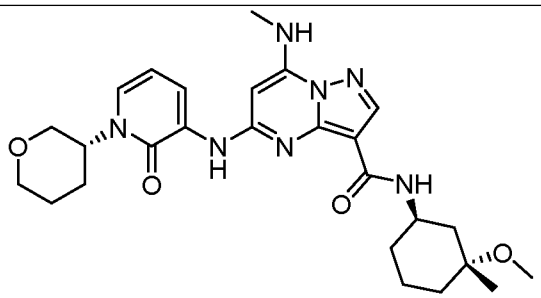
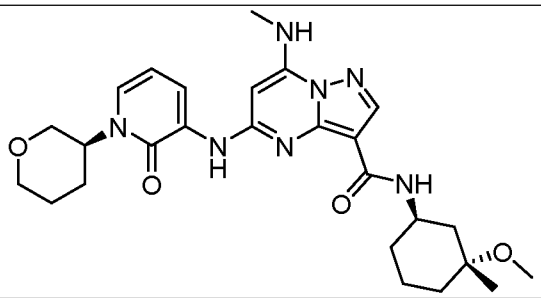
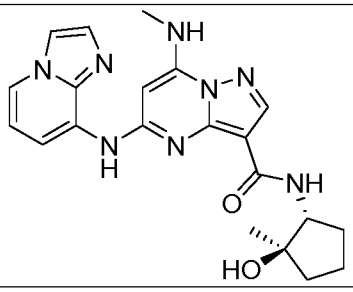
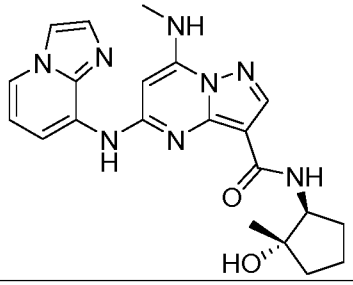
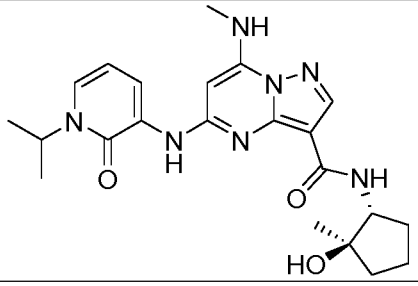
Compuesto	Estructura
I-1205	
I-1206	
I-1207	
I-1208	
I-1209	
I-1210	

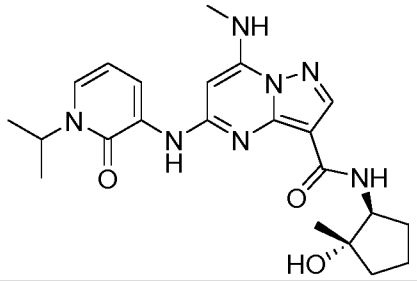
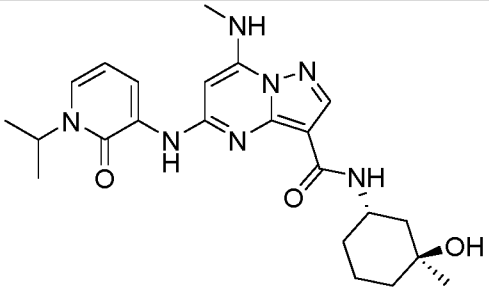
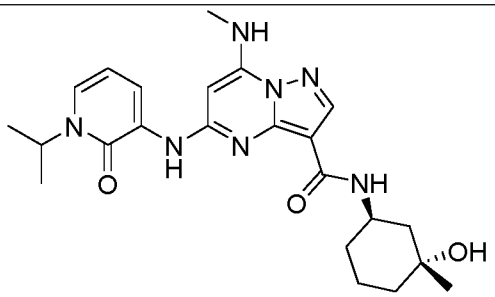
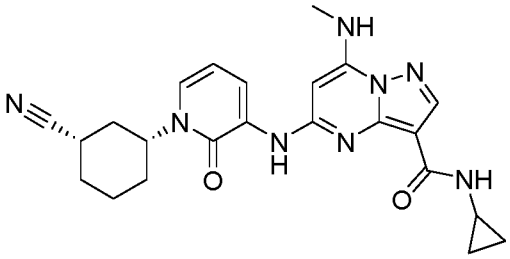
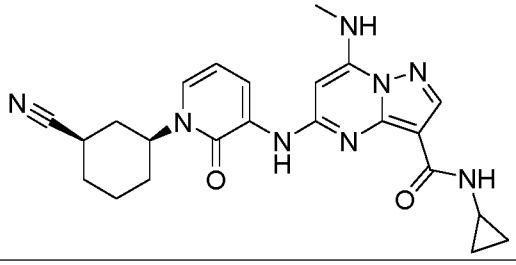
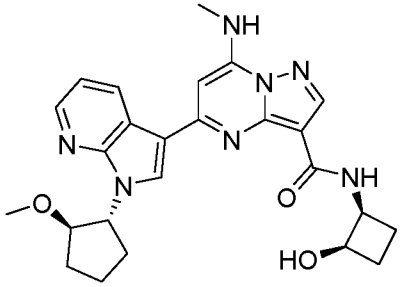
Compuesto	Estructura
I-1211	
I-1212	
I-1213	
I-1214	
I-1215	
I-1216	

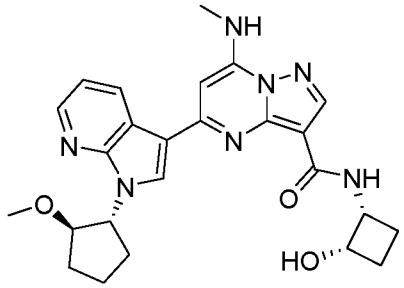
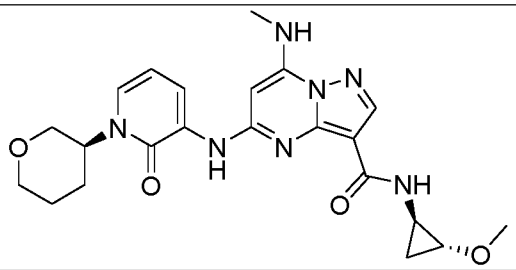
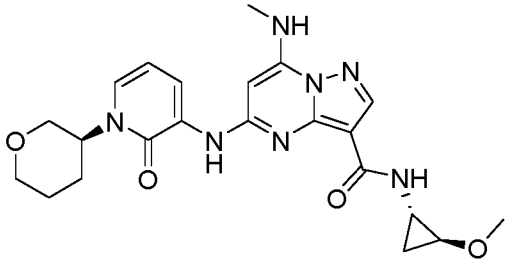
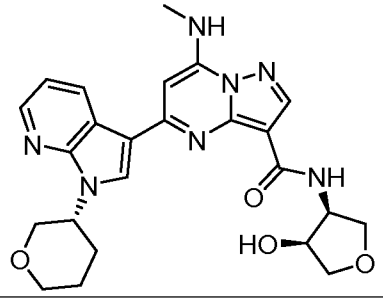
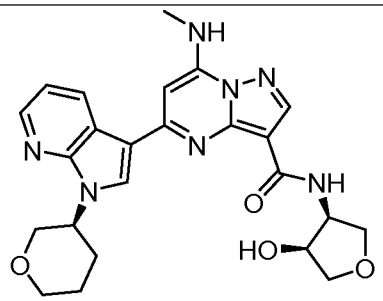
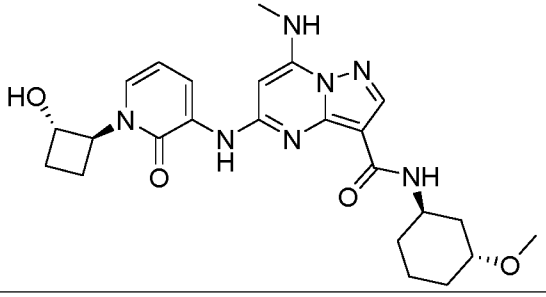
Compuesto	Estructura
I-1217	
I-1218	
I-1219	
I-1220	
I-1221	
I-1222	

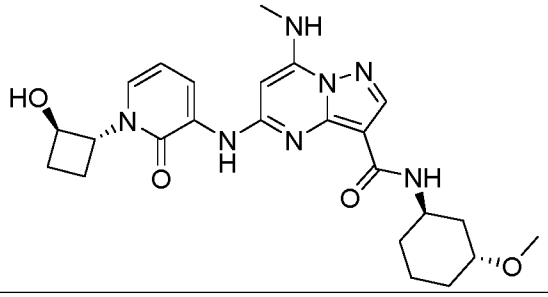
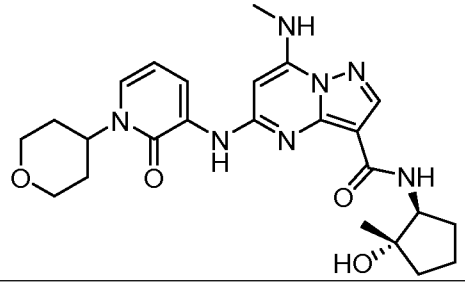
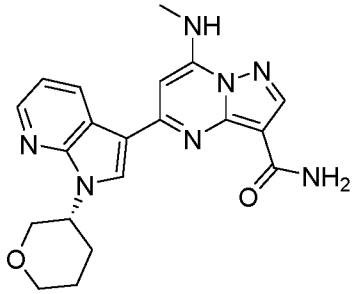
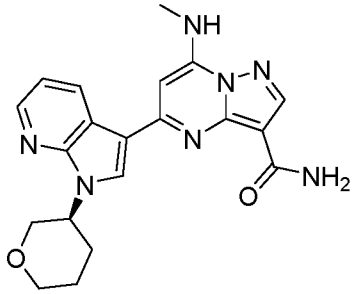
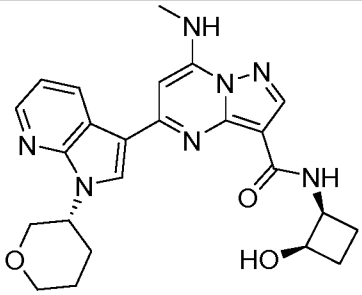
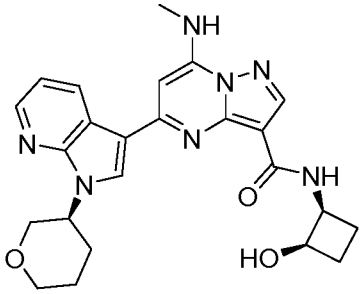
Compuesto	Estructura
I-1223	
I-1224	
I-1225	
I-1226	
I-1227	
I-1228	

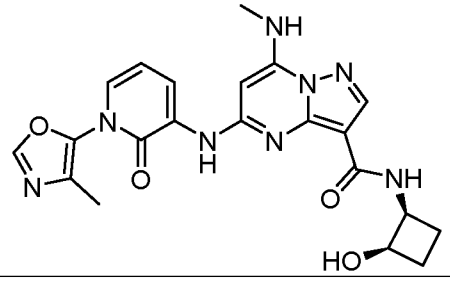
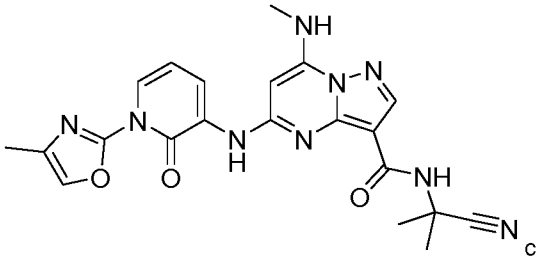
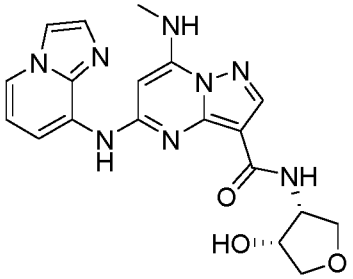
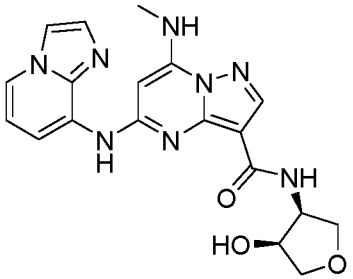
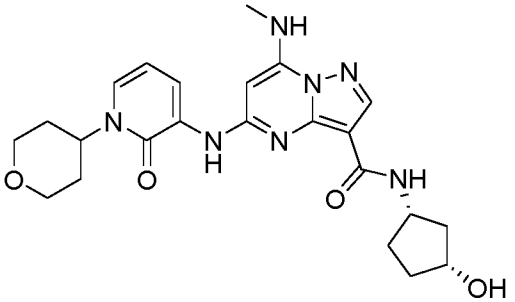
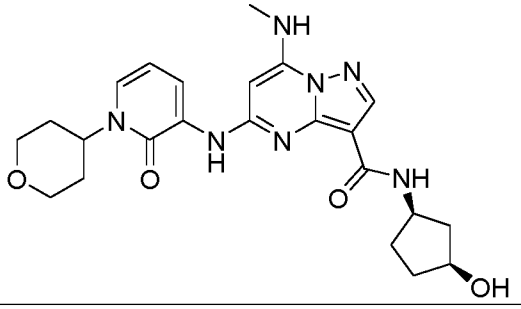
Compuesto	Estructura
I-1229	
I-1230	
I-1231	
I-1232	
I-1233	
I-1234	

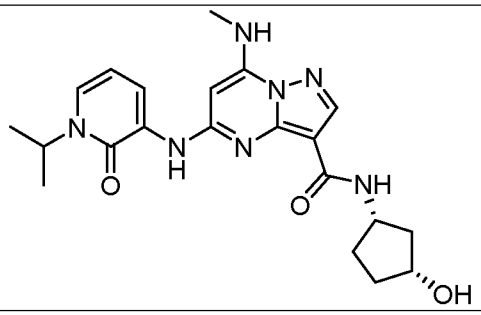
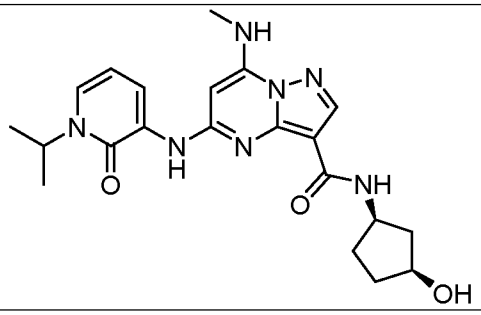
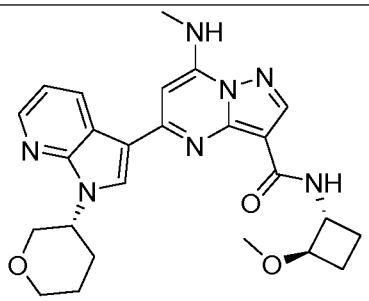
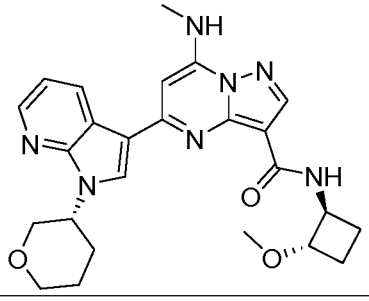
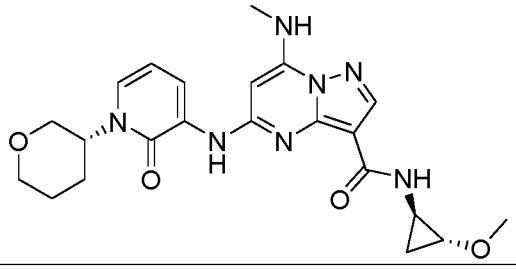
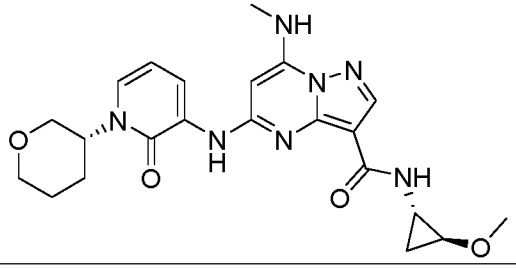
Compuesto	Estructura
I-1235	
I-1236	
I-1237	
I-1238	
I-1239	
I-1240	

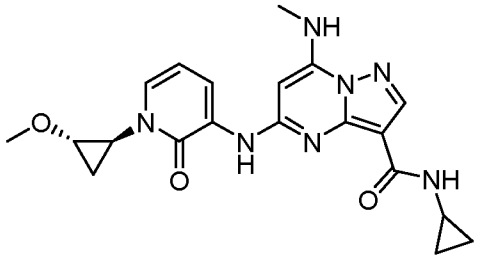
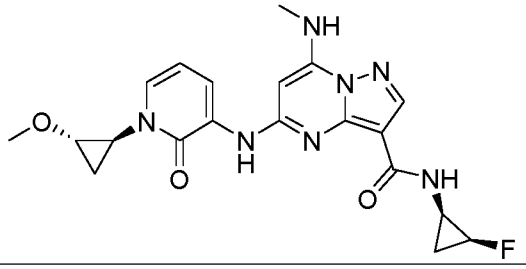
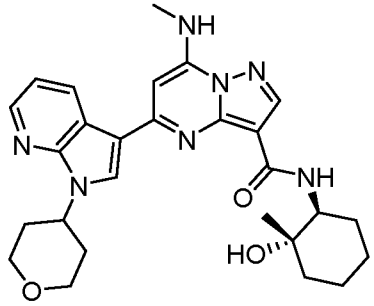
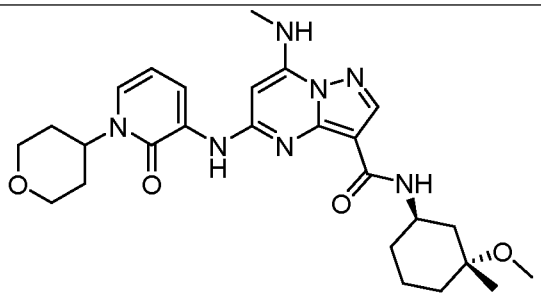
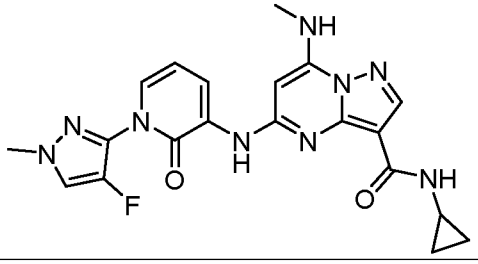
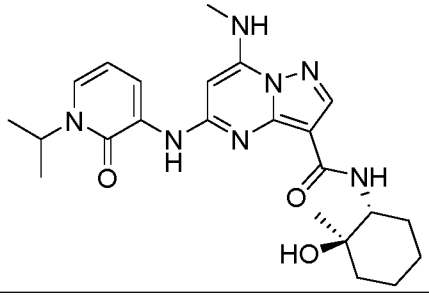
Compuesto	Estructura
I-1241	
I-1242	
I-1243	
I-1244	
I-1245	
I-1246	

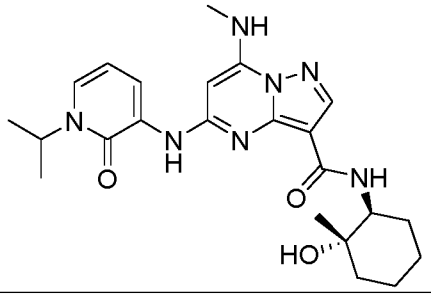
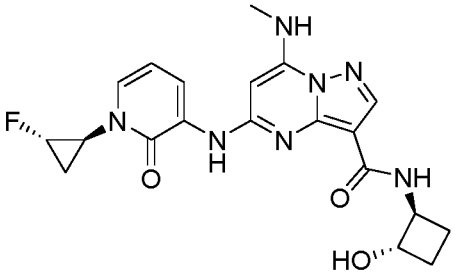
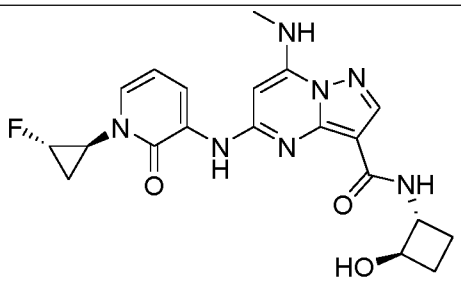
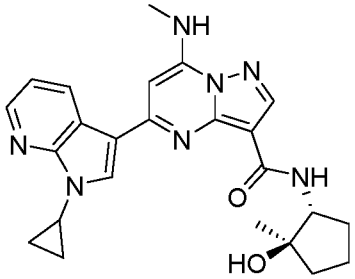
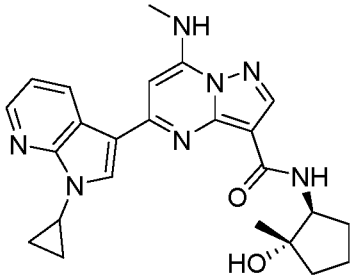
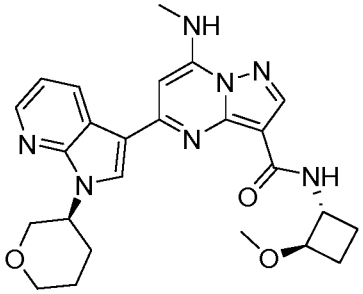
Compuesto	Estructura
I-1247	
I-1248	
I-1249	
I-1250	
I-1251	
I-1252	

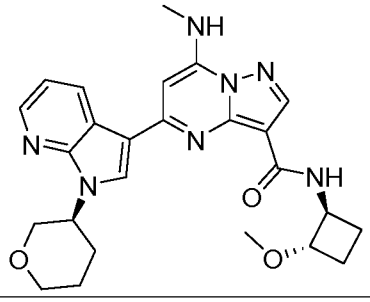
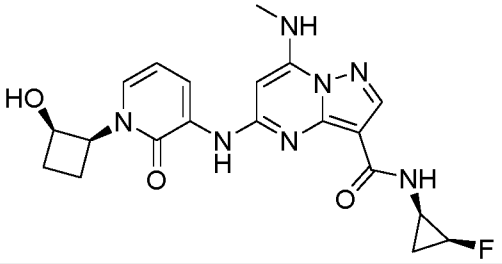
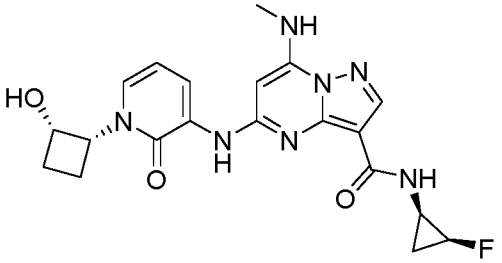
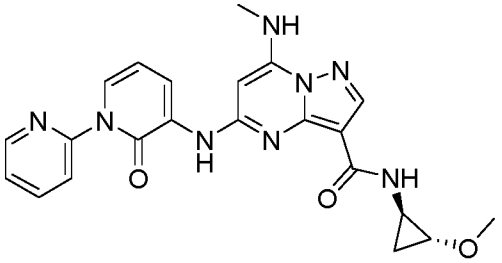
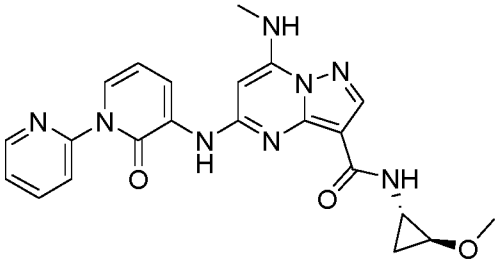
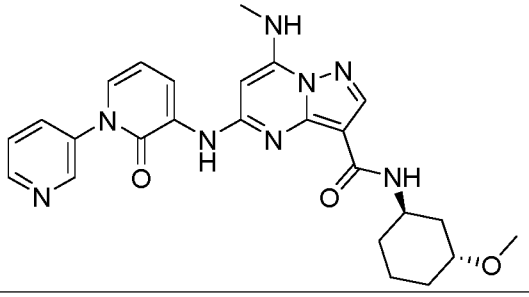
Compuesto	Estructura
I-1253	
I-1254	
I-1255	
I-1256	
I-1257	
I-1258	

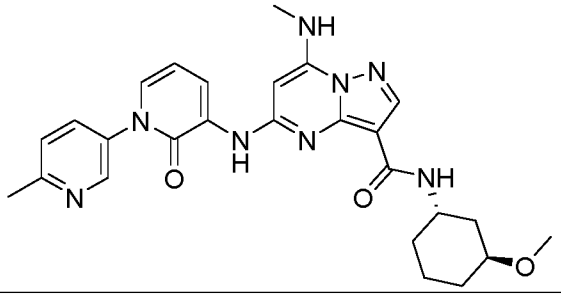
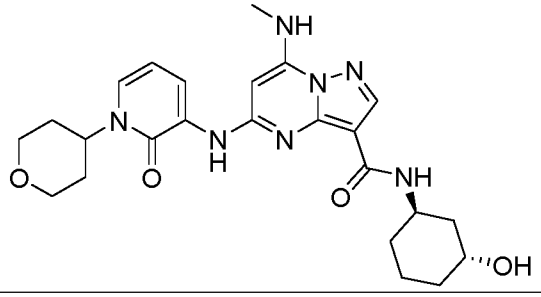
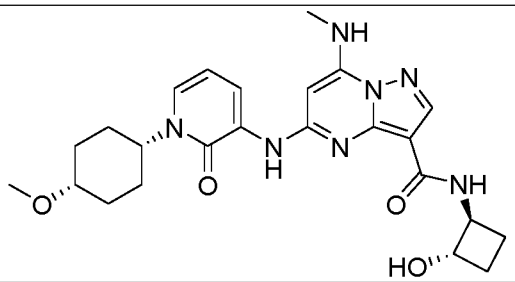
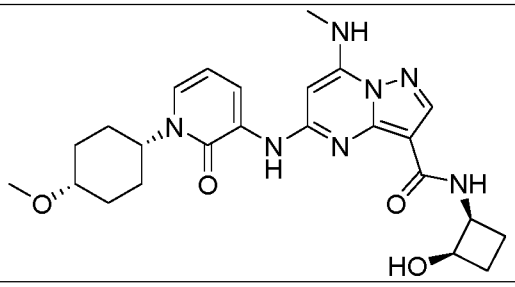
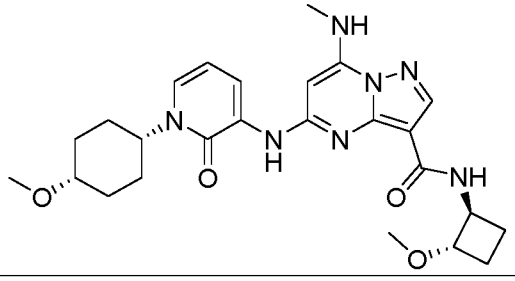
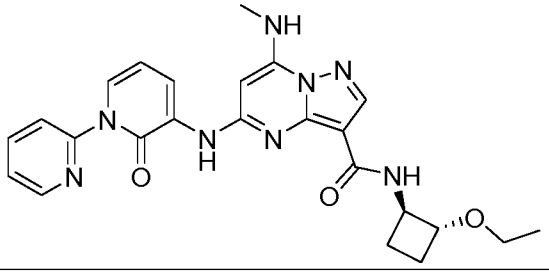
Compuesto	Estructura
I-1259	
I-1260	
I-1261	
I-1262	
I-1263	
I-1264	

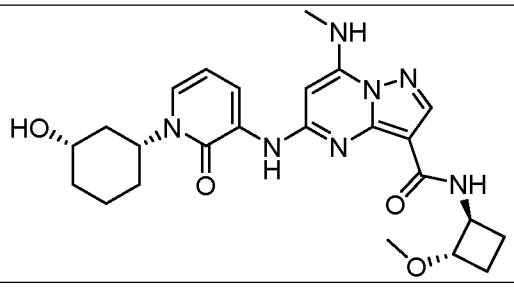
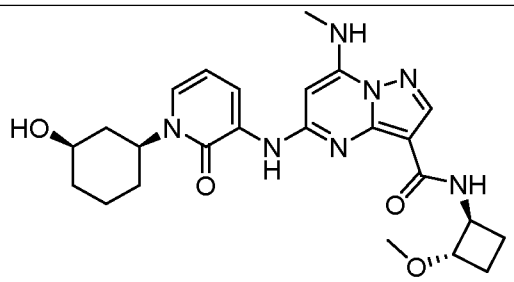
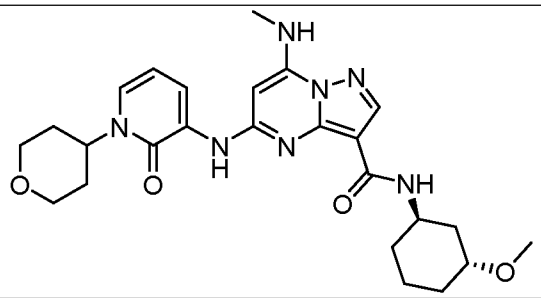
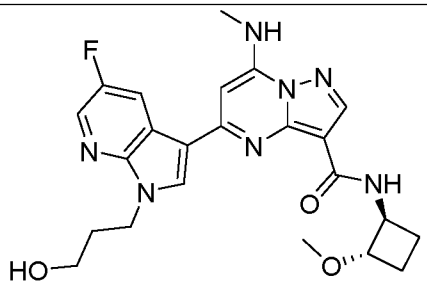
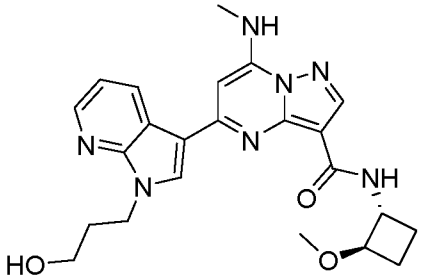
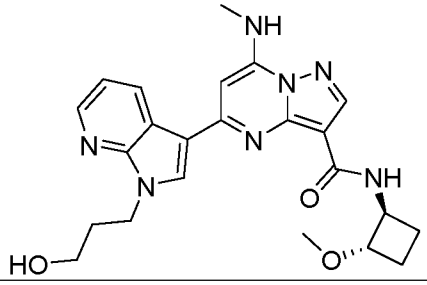
Compuesto	Estructura
I-1265	
I-1266	
I-1267	
I-1268	
I-1269	
I-1270	

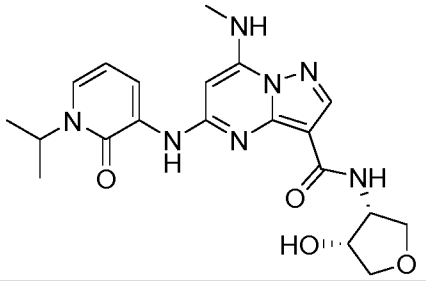
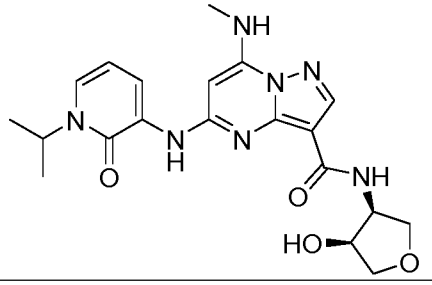
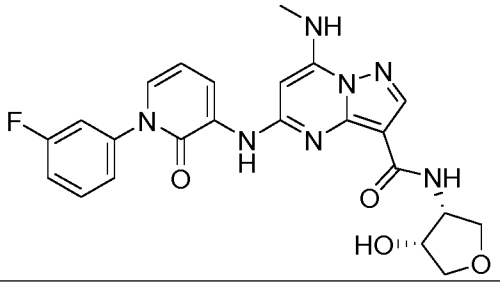
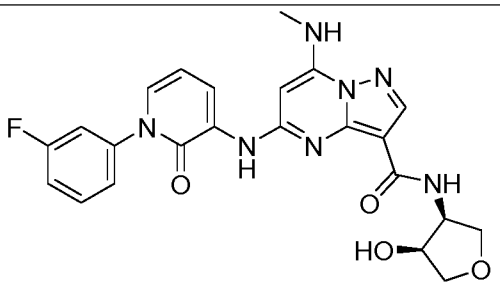
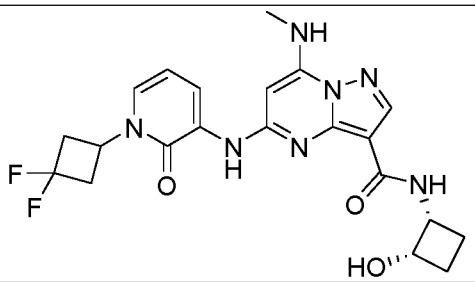
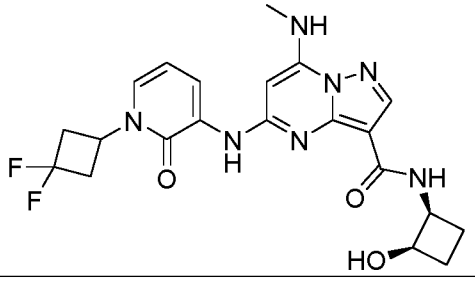
Compuesto	Estructura
I-1271	
I-1272	
I-1273	
I-1274	
I-1275	
I-1276	

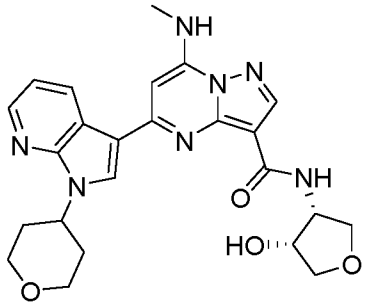
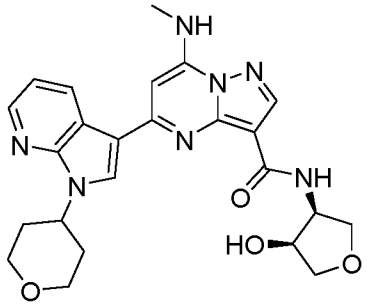
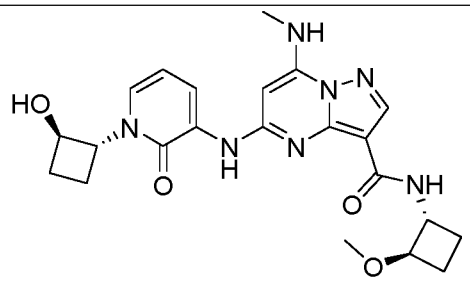
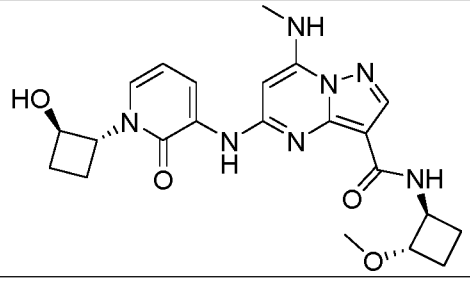
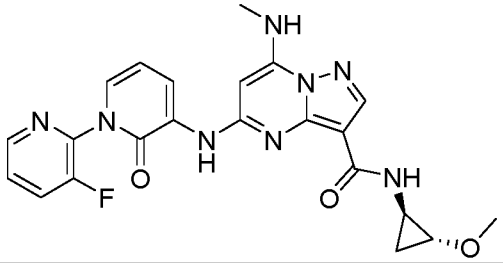
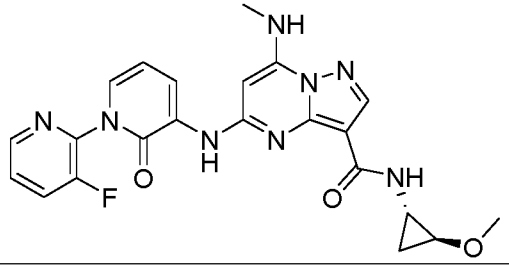
Compuesto	Estructura
I-1277	
I-1278	
I-1279	
I-1280	
I-1281	
I-1282	

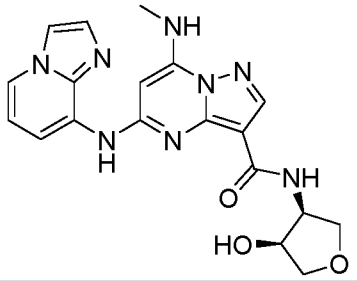
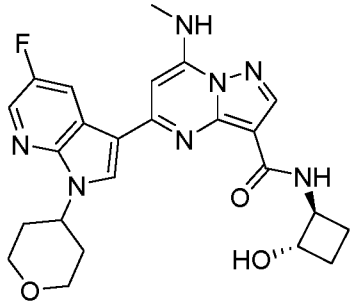
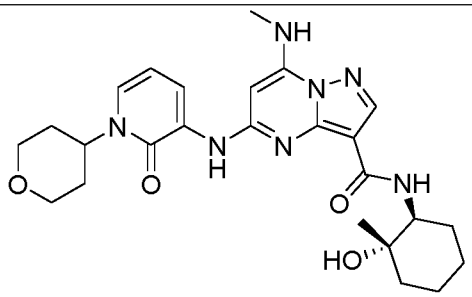
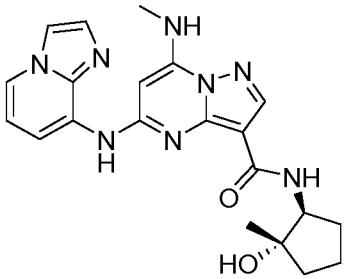
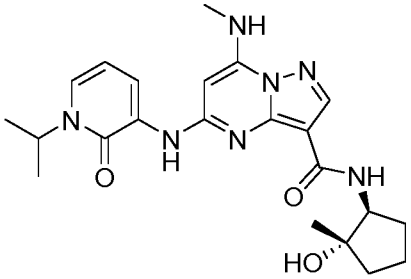
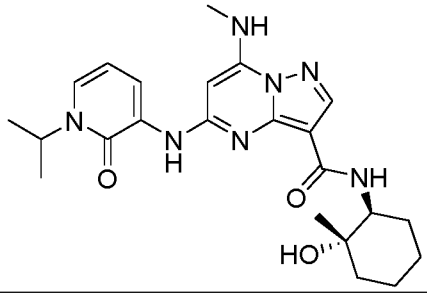
Compuesto	Estructura
I-1283	
I-1284	
I-1285	
I-1286	
I-1287	
I-1288	

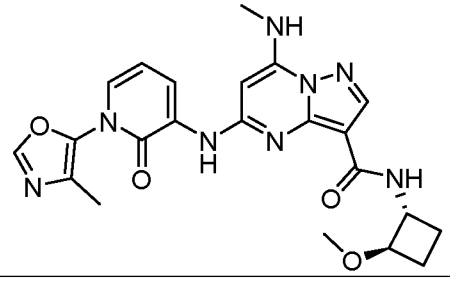
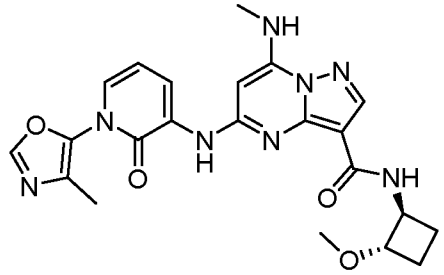
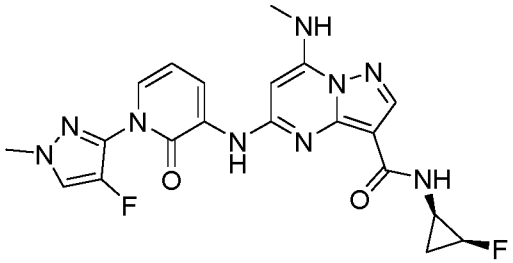
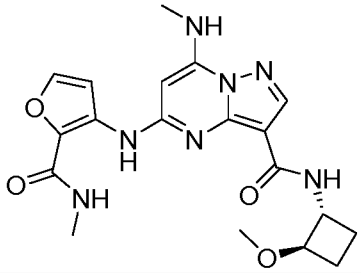
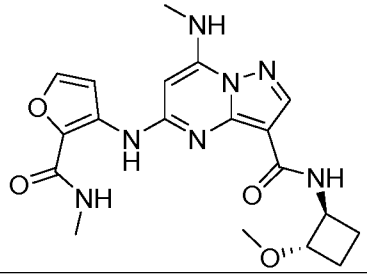
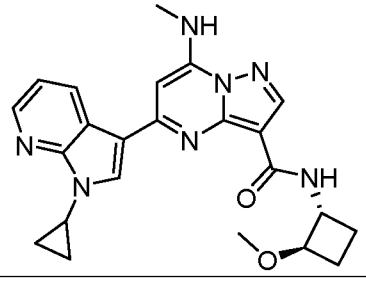
Compuesto	Estructura
I-1289	
I-1290	
I-1291	
I-1292	
I-1293	
I-1294	

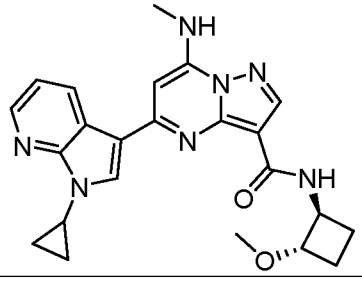
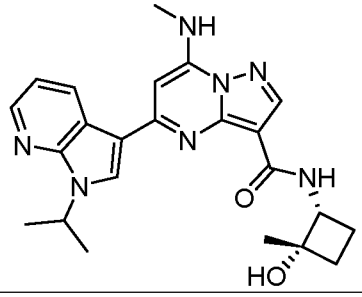
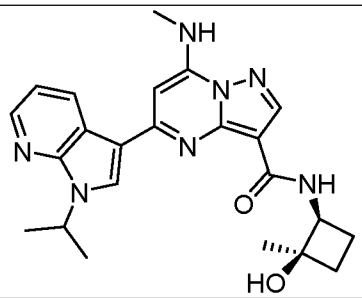
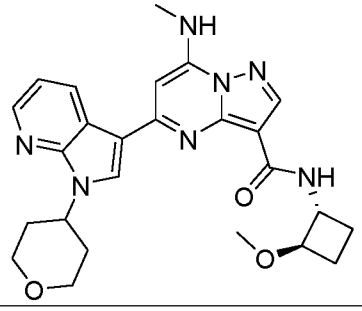
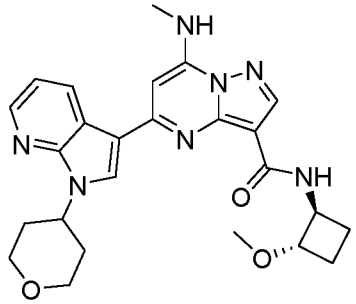
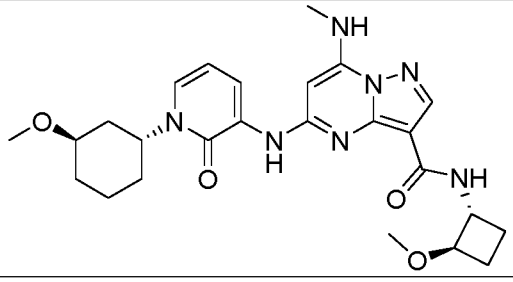
Compuesto	Estructura
I-1295	
I-1296	
I-1297	
I-1298	
I-1299	
I-1300	

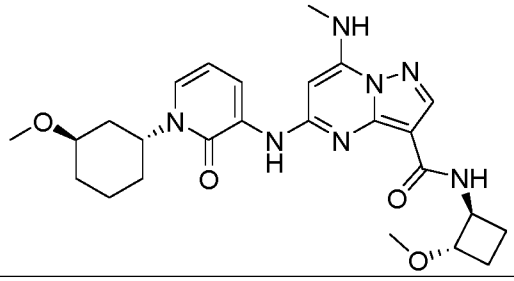
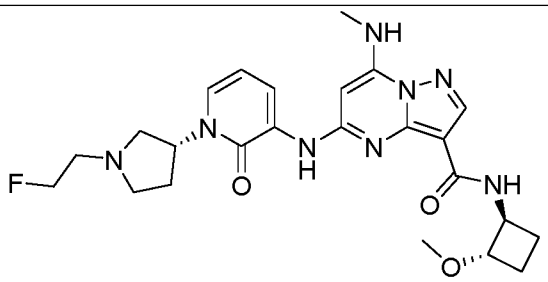
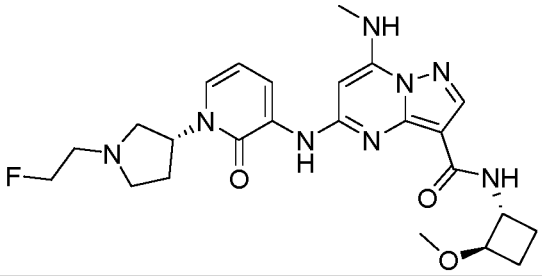
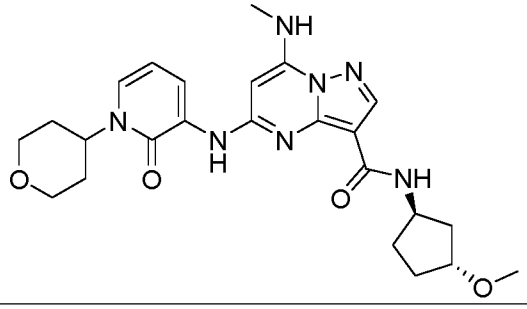
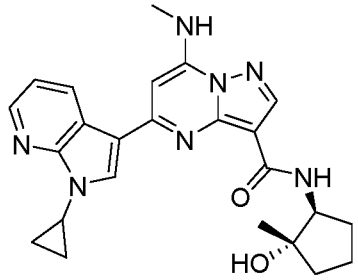
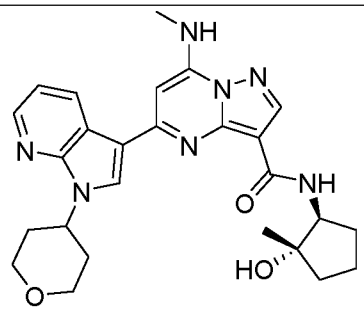
Compuesto	Estructura
I-1301	
I-1302	
I-1303	
I-1304	
I-1305	
I-1306	

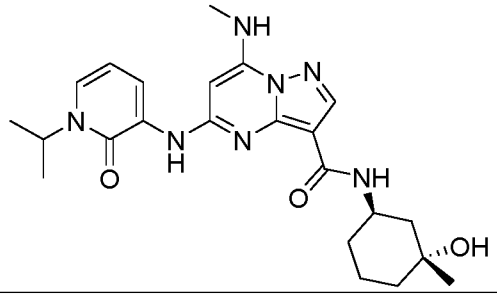
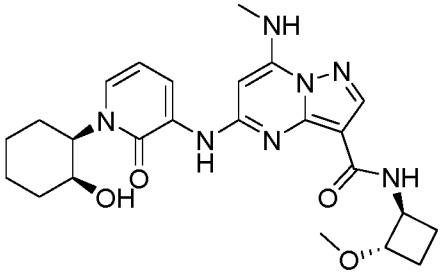
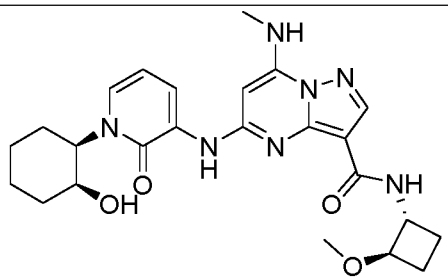
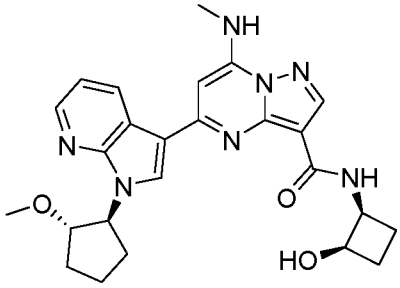
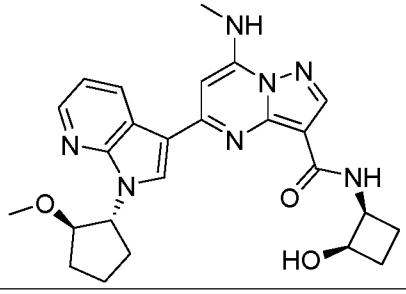
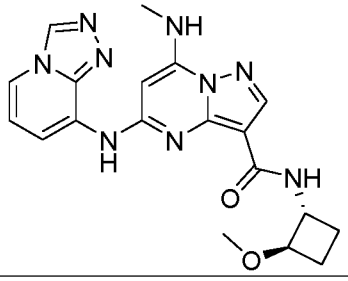
Compuesto	Estructura
I-1307	
I-1308	
I-1309	
I-1310	
I-1311	
I-1312	

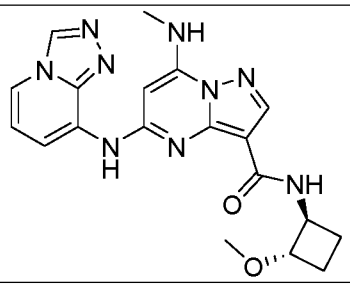
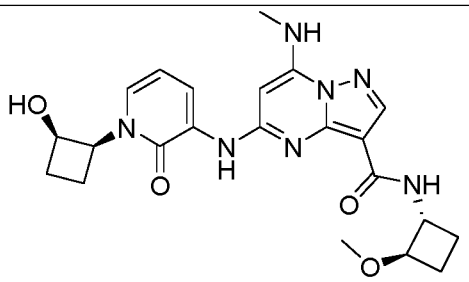
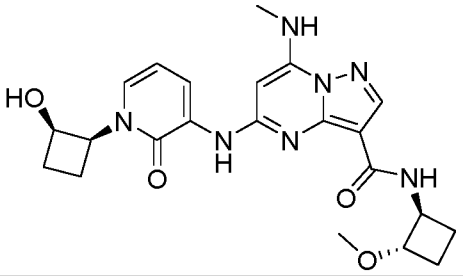
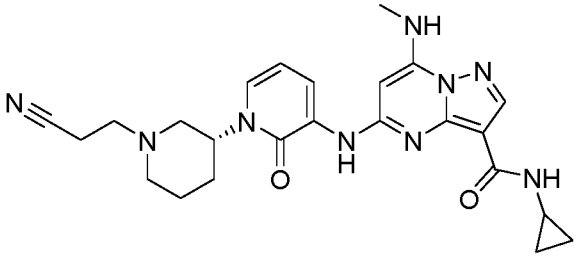
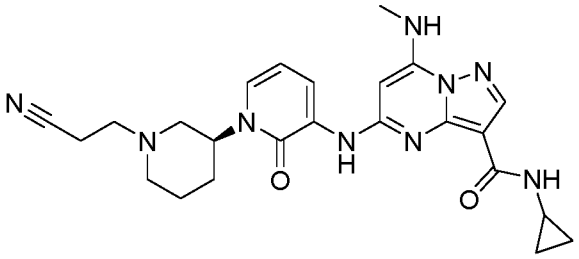
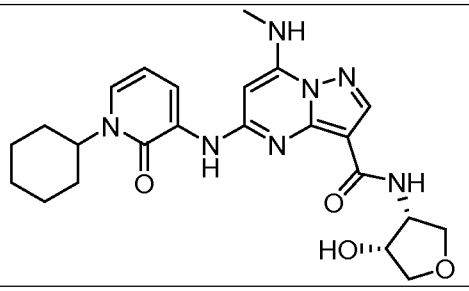
Compuesto	Estructura
I-1313	
I-1314	
I-1315	
I-1316	
I-1317	
I-1318	

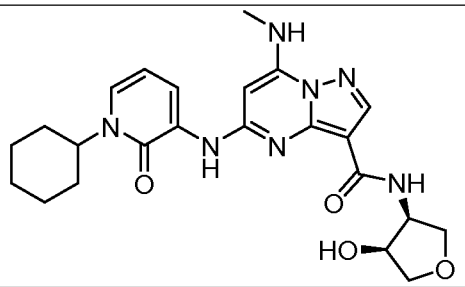
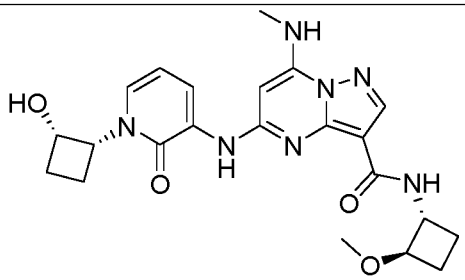
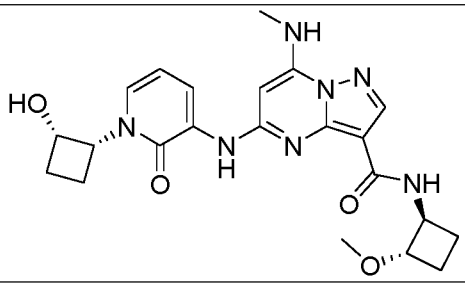
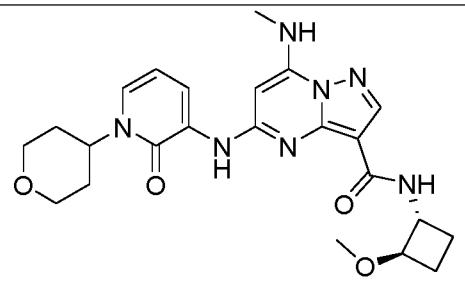
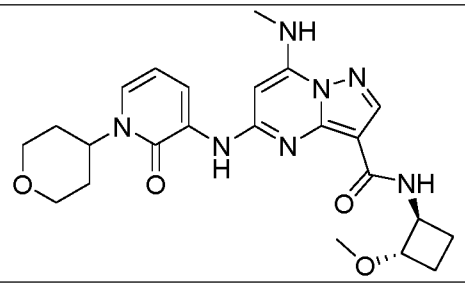
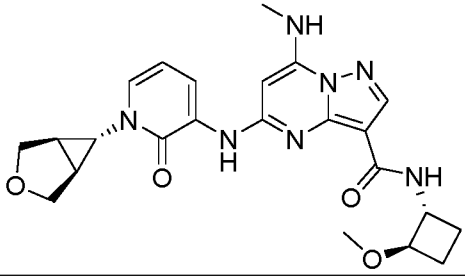
Compuesto	Estructura
I-1319	
I-1320	
I-1321	
I-1322	
I-1323	
I-1324	

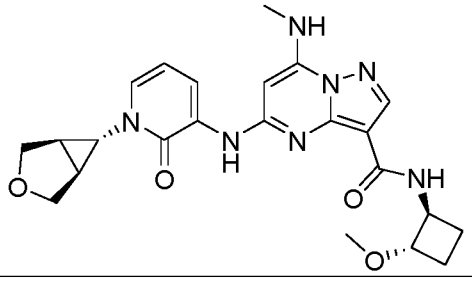
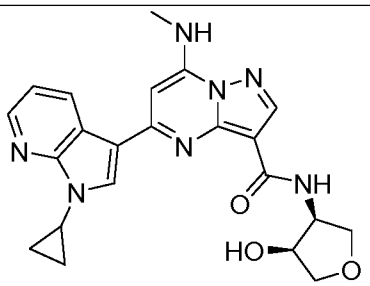
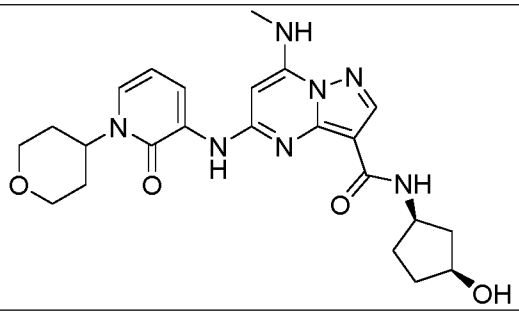
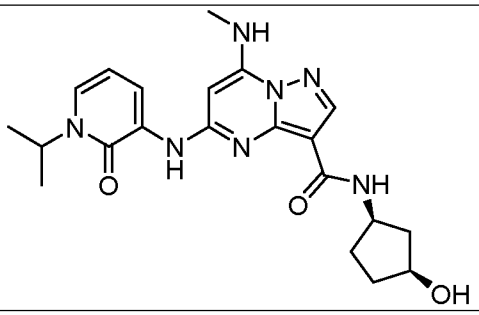
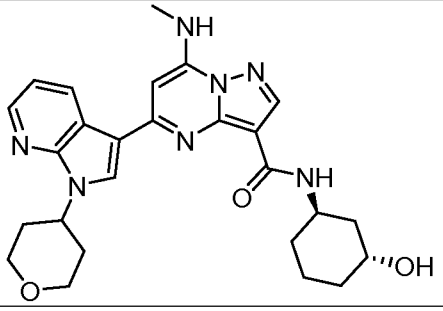
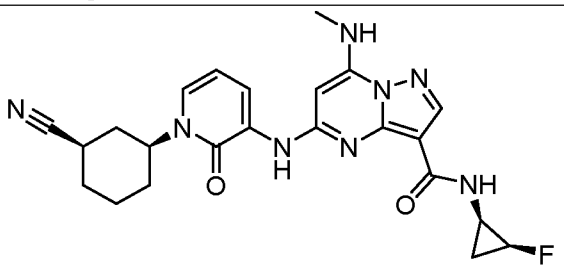
Compuesto	Estructura
I-1325	
I-1326	
I-1327	
I-1328	
I-1329	
I-1330	

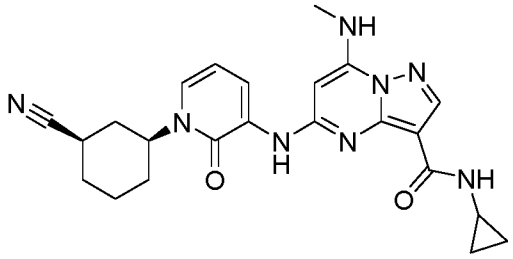
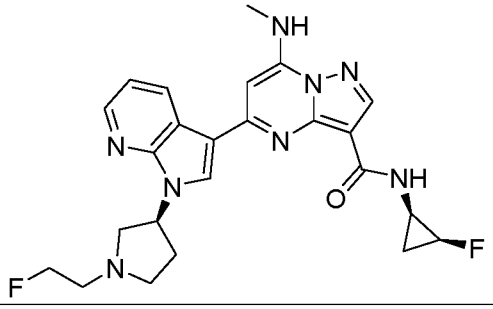
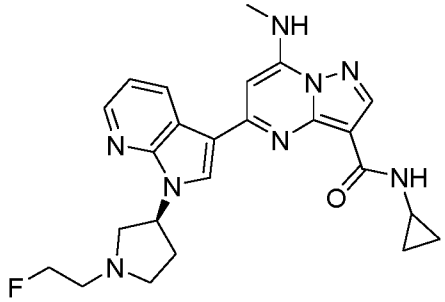
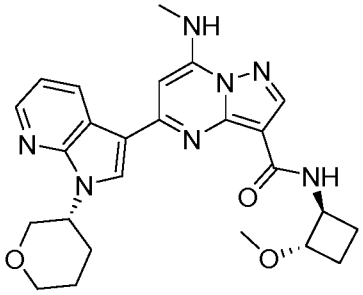
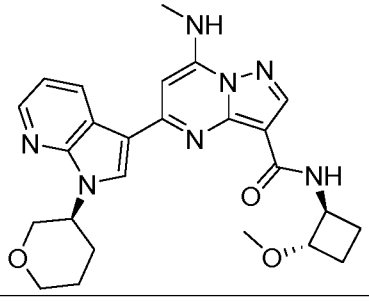
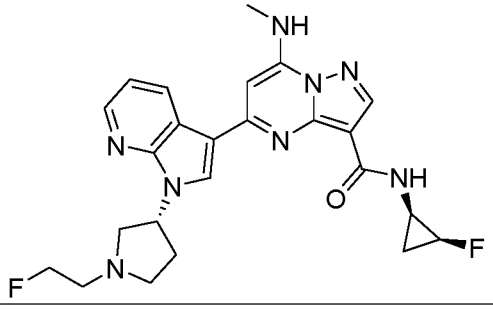
Compuesto	Estructura
I-1331	
I-1332	
I-1333	
I-1334	
I-1335	
I-1336	

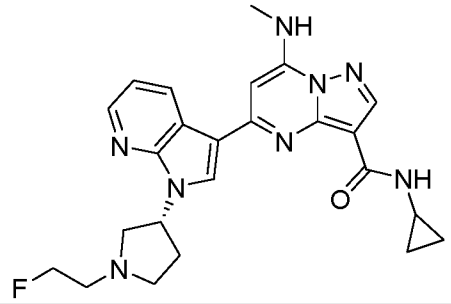
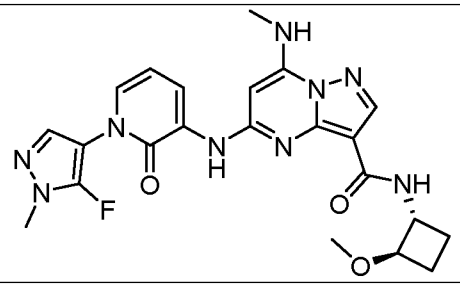
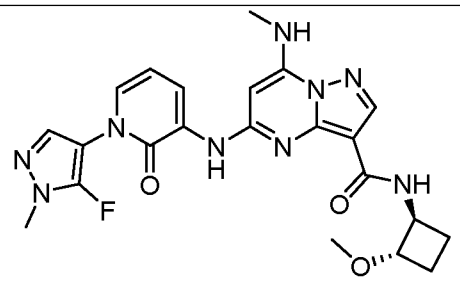
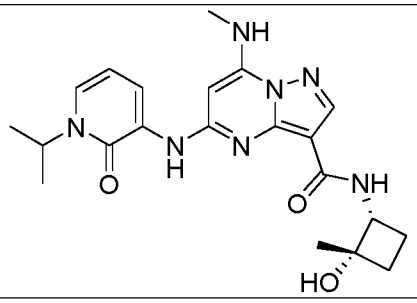
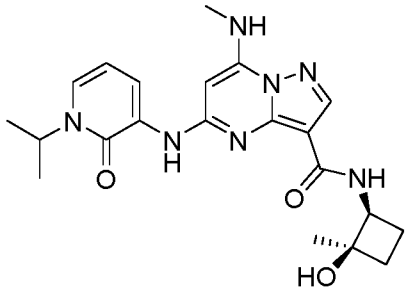
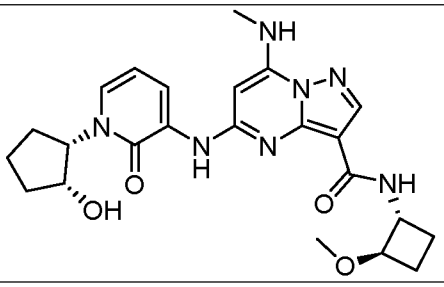
Compuesto	Estructura
I-1337	
I-1338	
I-1339	
I-1340	
I-1341	
I-1342	

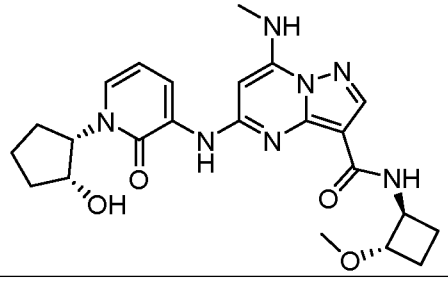
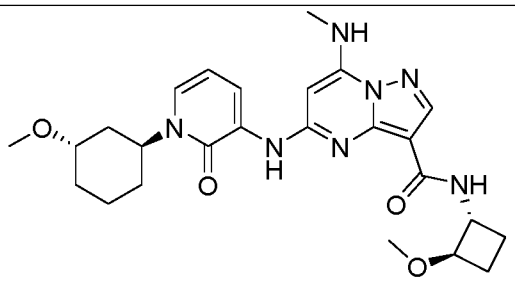
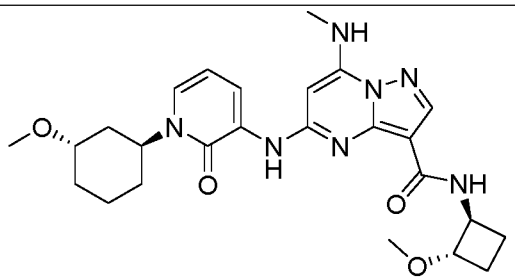
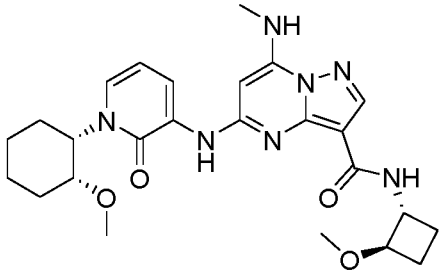
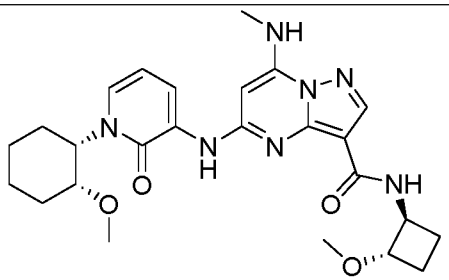
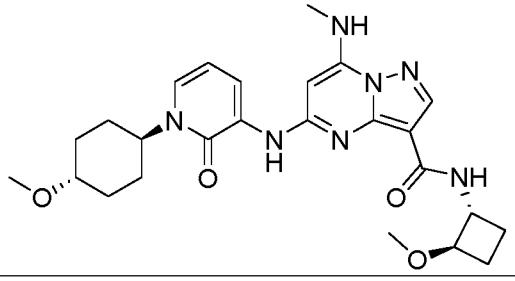
Compuesto	Estructura
I-1343	
I-1344	
I-1345	
I-1346	
I-1347	
I-1348	

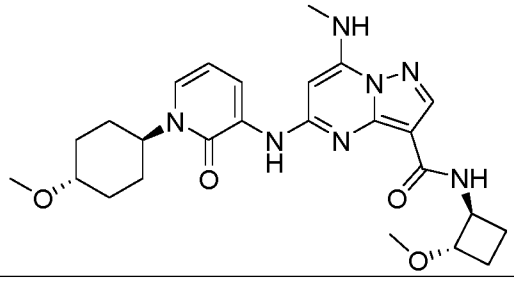
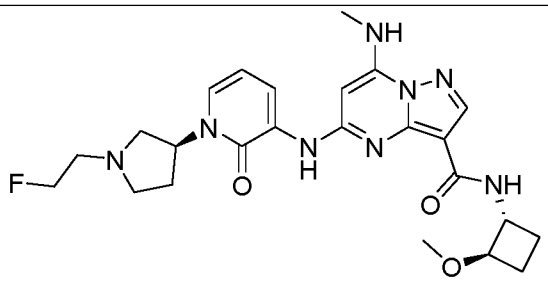
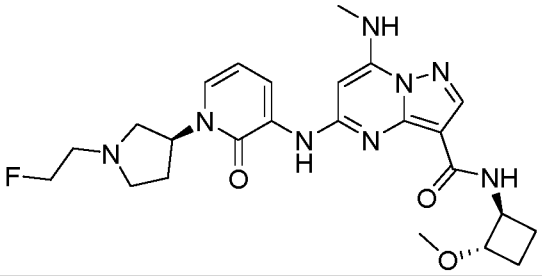
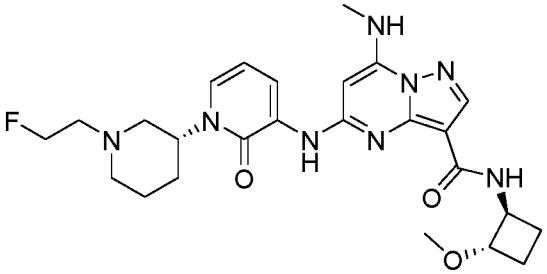
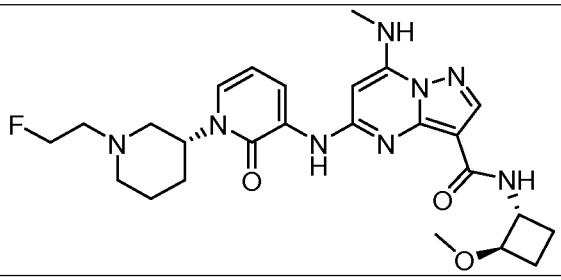
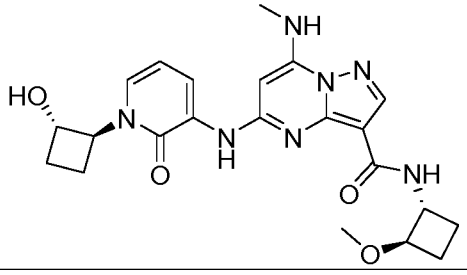
Compuesto	Estructura
I-1349	
I-1350	
I-1351	
I-1352	
I-1353	
I-1354	

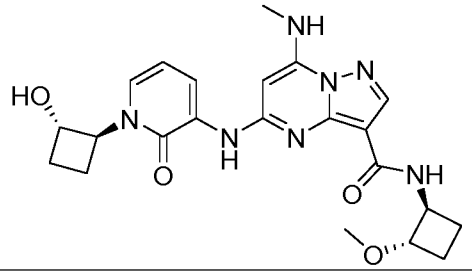
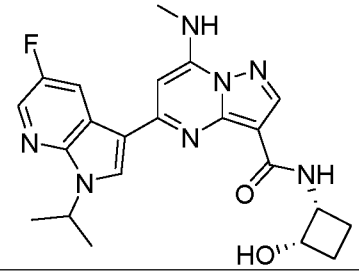
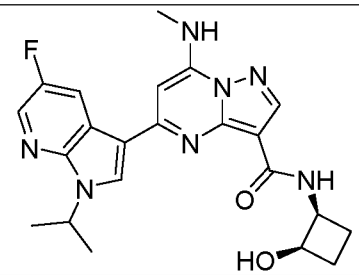
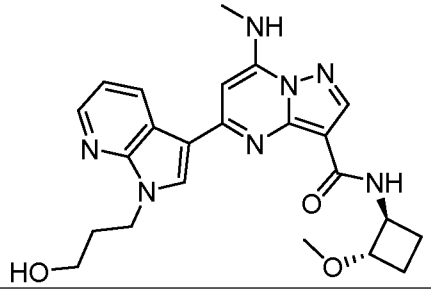
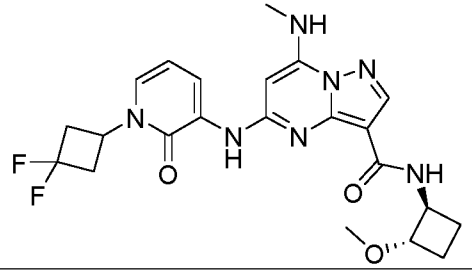
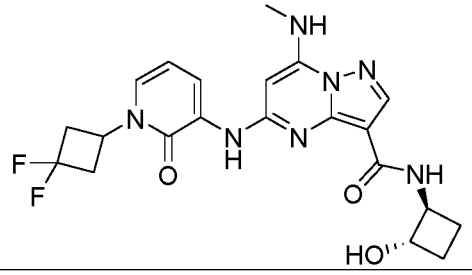
Compuesto	Estructura
I-1355	
I-1356	
I-1357	
I-1358	
I-1359	
I-1360	

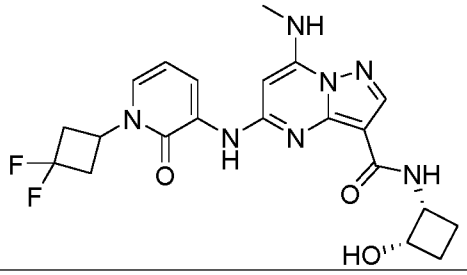
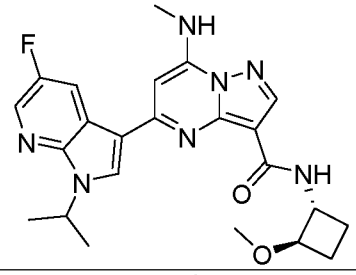
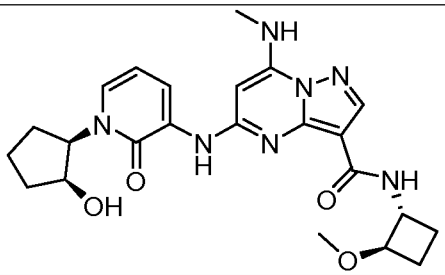
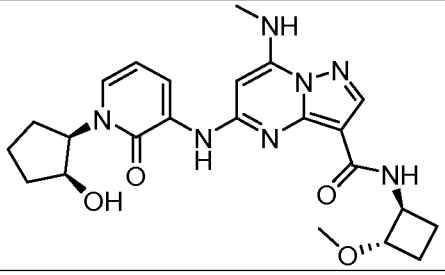
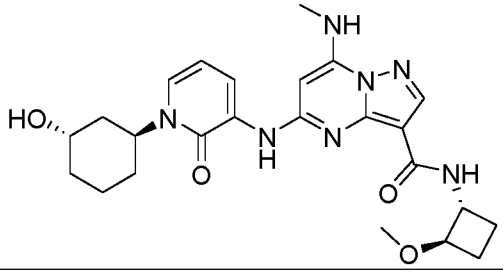
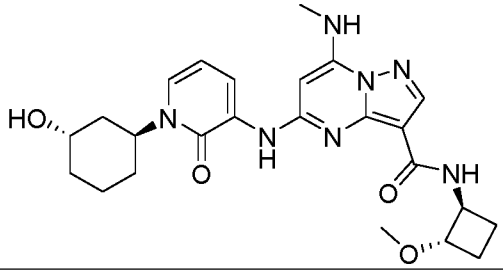
Compuesto	Estructura
I-1361	
I-1362	
I-1363	
I-1364	
I-1365	
I-1366	

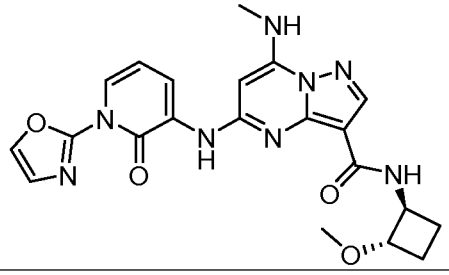
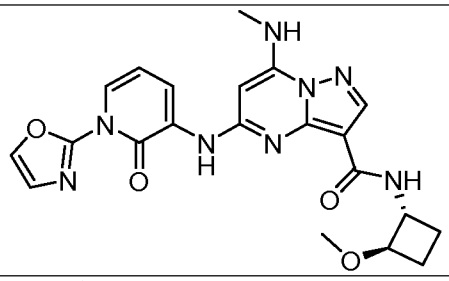
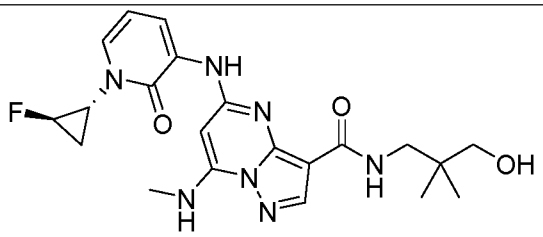
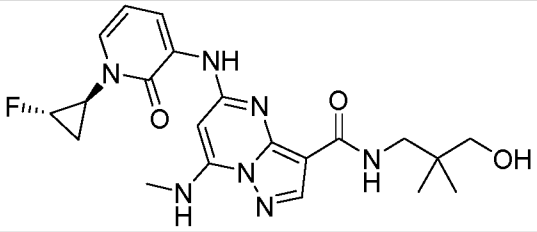
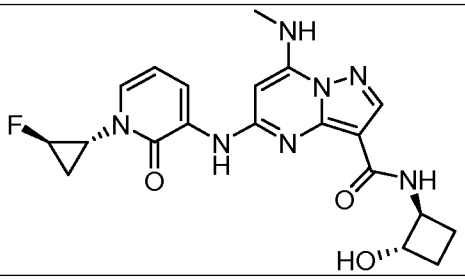
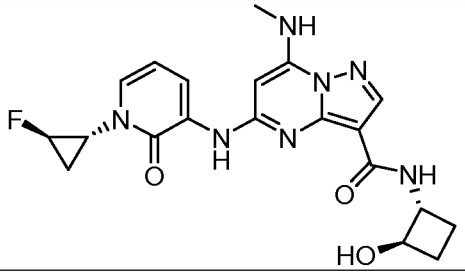
Compuesto	Estructura
I-1367	
I-1368	
I-1369	
I-1370	
I-1371	
I-1372	

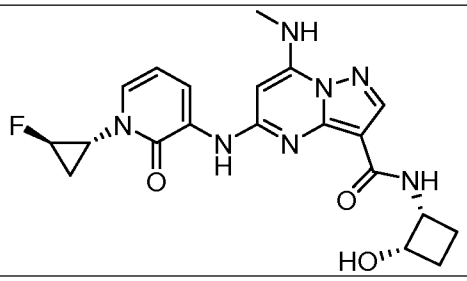
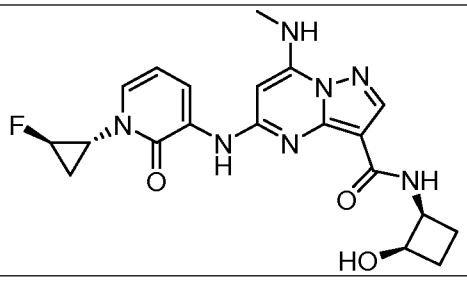
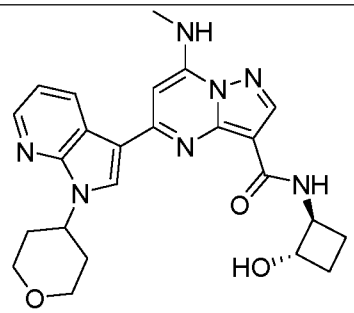
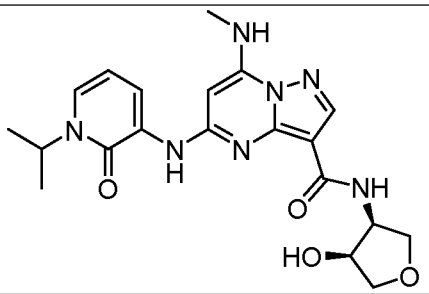
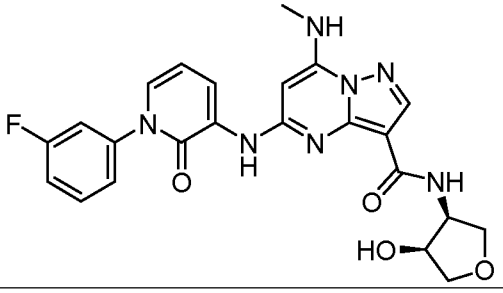
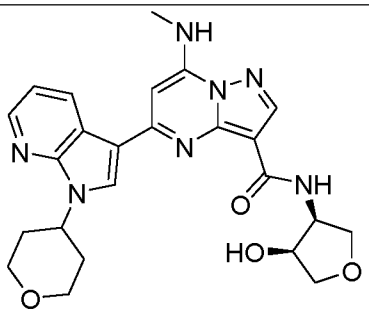
Compuesto	Estructura
I-1373	
I-1374	
I-1375	
I-1376	
I-1377	
I-1378	

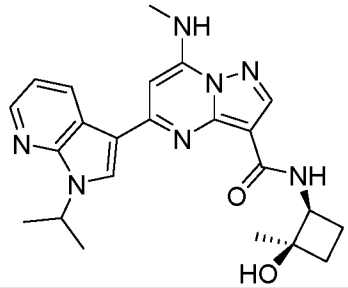
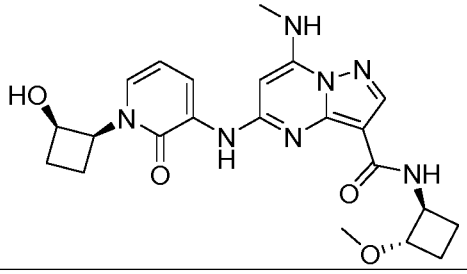
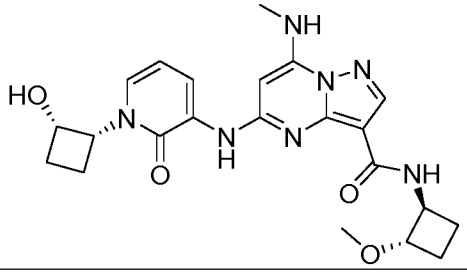
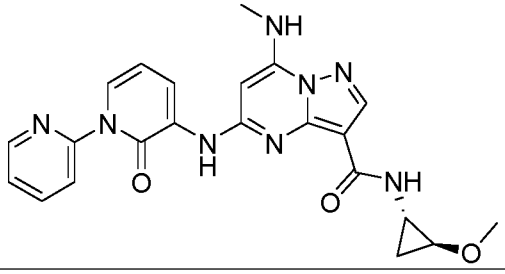
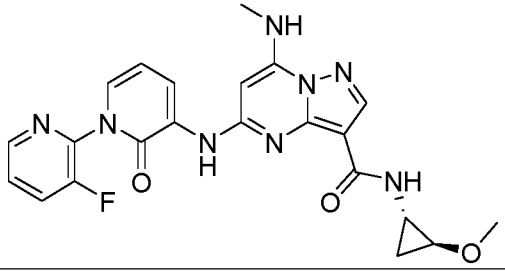
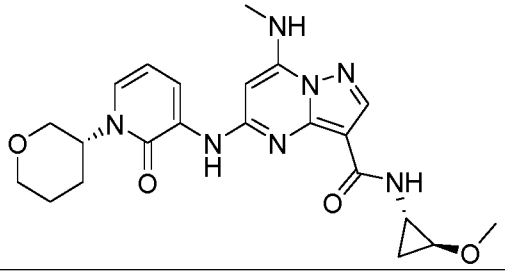
Compuesto	Estructura
I-1379	
I-1380	
I-1381	
I-1382	
I-1383	
I-1384	

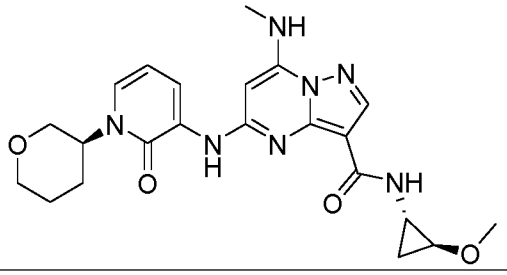
Compuesto	Estructura
I-1385	
I-1386	
I-1387	
I-1388	
I-1389	
I-1390	

Compuesto	Estructura
I-1391	
I-1392	
I-1393	
I-1394	
I-1395	
I-1396	

Compuesto	Estructura
I-1397	
I-1398	
I-1399	
I-1400	
I-1401	
I-1402	

Compuesto	Estructura
I-1403	
I-1404	
I-1405	
I-1406	
I-1407	
I-1408	

Compuesto	Estructura
I-1409	
I-1410	
I-1411	
I-1412	
I-1413	
I-1414	

Compuesto	Estructura
I-1415	

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo para usar como un medicamento.

Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que la proximidad de un compuesto inhibidor, o resto colgante de un compuesto inhibidor, al agua de interés facilita el desplazamiento o la perturbación del agua por el compuesto inhibidor, o resto colgante de un compuesto inhibidor. En algunas realizaciones, una molécula de agua desplazada o perturbada por un compuesto inhibidor, o resto colgante de un compuesto inhibidor, es una molécula de agua inestable.

En ciertas realizaciones, el método emplea un complejo que comprende TYK2 y un inhibidor, en donde al menos un agua inestable de TYK2 es desplazada o perturbada por el inhibidor. En algunas realizaciones, al menos dos aguas inestables seleccionadas son desplazadas o perturbadas por el inhibidor.

4. Métodos generales para proporcionar los presentes compuestos

Los compuestos de esta invención pueden prepararse o aislarse en general por métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y por métodos descritos en detalle en los Ejemplos en el presente documento.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible una proteína quinasa TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de manera medible una proteína quinasa TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesite dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término “paciente”, como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

La expresión “excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos de vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de una proteína quinasa TYK2, o un mutante de la misma.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para uso parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas, u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden utilizarse para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en un pomada adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal

como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o agentes dispersantes convencionales.

Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales vehículo para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedante tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe comprenderse que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para inhibir la actividad de quinasa de una o más enzimas. En algunas realizaciones, la quinasa inhibida por los compuestos y métodos de la invención es TYK2.

TYK2 es un miembro de la tirosina quinasa no receptora de la familia quinasa Janus (JAK) de las proteínas quinasas. La familia JAK de mamíferos consiste en cuatro miembros, TYK2, JAK1, JAK2 y JAK3. Las proteínas JAK, incluyendo TYK2, son parte integral de la señalización de citoquinas. TYK2 se asocia con el dominio citoplásmico de tipo I y receptores de citoquinas de tipo II, así como los tipos de interferón I y receptores III, y es activada por estos receptores después de la unión de citoquinas. Las citoquinas implicadas en la activación de TYK2 incluyen interferones (p. ej., IFN-α, IFN-β, IFN-κ, IFN-δ, IFN-ε, IFN-τ, IFN-ω e IFN-ζ (también denominado limitina), y las interleucinas (p. ej, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, oncostatina M, factor neurotrófico ciliar, cardiotrofina 1, citoquina similar a cardiotrofina y LIF). Velasquez et al., "A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway", *Cell* (1992) 70:313; Stahl et al., "Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6β receptor components", *Science* (1994) 263:92; Finbloom et al., "IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes", *J. Immunol.* (1995) 155:1079; Bacon et al., "Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12", *J. Exp. Med.* (1995) 181:399; Welham et al., "Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin", *J. Biol. Chem*. (1995) 270:12286; Parham et al., "A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rβ1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R", *J. Immunol.* (2002) 168:5699. La TYK2 activada luego pasa a fosforilar proteínas de señalización adicionales tales como los miembros de la familia STAT, incluyendo STAT1, STAT2, STAT4 y STAT6.

La activación de TYK2 por la IL-23 se ha relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Duerr et al., "A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene", *Science* (2006) 314:1461-1463. Como el efector corriente abajo de IL-23, TYK2 también juega un papel en la psoriasis, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behçet. Cho et al., "Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease", *N. Engl. J. Med* (2011) 365:1612-1623; Cortes et al., "Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci", *Nat. Genet.* (2013) 45(7):730-738; Remmers et al., "Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease", *Nat. Genet.* (2010) 42:698-702. Un estudio de asociación amplio de genomas de 2,622 individuos con psoriasis identificó asociaciones entre susceptibilidad a enfermedad y TYK2. Strange et al., "A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1", *Nat. Genet*. (2010) 42:985-992. La inactivación génica o inhibición de tirfostina de TYK2 reduce

significativamente la dermatitis inducida tanto por IL-23 como IL-22. Ishizaki et al., "Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation", *Intl. Immunol.* (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062.

TYK2 también juega un papel en enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón y fibrosis quística. La hiperplasia de células caliciformes (GCH) y la hipersecreción mucosa son mediadas por la activación inducida por IL-13 de TYK2, que a su vez activa STAT6. Zhang et al., "Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway", *FASEB J.* (2012) 26:1-11.

La actividad disminuida de TYK2 conduce a la protección de las articulaciones de la artritis inducida por anticuerpos de colágeno, un modelo de artritis reumatoide humana. Basándose en el mecanismo, la disminución de la actividad de Tyk2 reduce la producción de citoquinas relacionadas con T_h1/T_h17 y metaloproteasas de la matriz, y otros marcadores clave de la inflamación. Ishizaki et al., "Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice", *Intl. Immunol.* (2011) 23(9):575-582.

Los ratones con inactivación génica de TYK2 mostraron una resistencia completa en la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE, un modelo animal de esclerosis múltiple (MS)), sin infiltración de células T CD4 en la médula espinal, en comparación con los controles, lo que sugiere que TYK2 es esencial para el desarrollo de la enfermedad mediada por CD4 patógena en la MS. Oyamada et al., "Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis", *J. Immunol.* (2009) 183:7539-7546. Esto corrobora estudios anteriores que vinculan la expresión aumentada de TYK2 con la susceptibilidad a la MS. Ban et al., "Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor", *Eur J. Hum. Genet.* (2009) 17:1309-1313. La mutación de pérdida de función en TYK2, conduce a la disminución de la desmielinización y el aumento de la remielinización de neuronas, lo que sugiere además un papel para los inhibidores de TYK2 en el tratamiento de la MS y otros trastornos de desmielinización del SNC.

La TYK2 es el único mensajero de señalización común tanto a la IL-12 como a la IL-23. La inactivación génica de TYK2 reducía el espesor de la almohadilla plantar inducida por inyección de BSA metilado, inflamación de la piel similar a psoriasis inducida por imiquimod, y colitis inducida por dextrano sulfato de sodio o ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico en ratones.

Los estudios conjuntos de ligamiento y asociación de varios genes de señalización de IFN de tipo I con el lupus eritematoso sistémico (SLE, un trastorno autoinmunitario), mostraron una correlación fuerte y significativa entre las mutaciones de pérdida de función para TYK2 y la disminución de la prevalencia de SLE en familias con miembros afectados. Sigurdsson et al., "Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupis Erythematosus", *Am. J. Hum. Genet.* (2005) 76:528-537. Los estudios de asociación del genoma completo de los individuos con SLE versus una cohorte no afectada mostraron correlación altamente significativa entre el locus de TYK2 y la SLE. Graham et al., "Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus", *PLoS Genetics* (2011) 7(10):e1002341.

Se ha mostrado que TYK2 desempeña un papel importante en el mantenimiento de la vigilancia del tumor y los ratones con inactivación génica de TYK2 mostraron una respuesta citotóxica de células T comprometida, y el desarrollo acelerado de tumores. Sin embargo, estos efectos estaban relacionados con la supresión eficiente de linfocitos T citolíticos naturales (NK) y citotóxicos, lo que sugiere que los inhibidores de TYK2 serían muy adecuados para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios o rechazo de trasplantes. A pesar de que otros miembros de la familia JAK como JAK3 tienen funciones similares en el sistema inmunitario, TYK2 se ha sugerido como una diana superior debido a su implicación en menos y cada vez más estrechamente relacionadas rutas de señalización, lo que lleva a un menor número de efectos fuera de la diana. Simma et al. "Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance", *Cancer Res.* (2009) 69:203-211.

Sin embargo, paradójicamente a la disminución de la vigilancia de tumores observada por Simma et al., los estudios en la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) indican que T-ALL es altamente dependiente de IL-10 vía TYK2 vía transducción de señales mediada por STAT1 para mantener la supervivencia de células de cáncer a través de la regulación por aumento de la proteína anti-apoptótica BCL2. La inactivación génica de TYK2, pero no otros miembros de la familia JAK, redujeron el crecimiento celular. Las mutaciones activadoras específicas para TYK2 que promueven la supervivencia de células de cáncer específicas incluyen aquellas para el dominio FERM (G36D, S47N y R425H), el dominio JH2 (V731I) y el dominio quinasa (E957D y R1027H). Sin embargo, también se identificó que se requiere la función de quinasa de TYK2 para la supervivencia aumentada de las células cancerosas, dado que las enzimas TYK2 que presentan mutaciones de quinasa inactiva (M978Y o M978F), además de una mutación activadora (E957D) dieron como resultado un fracaso en la transformación. Sanda et al. "TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia", *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577.

Así, la inhibición selectiva de TYK2 se ha sugerido como una diana adecuada para pacientes con tumores adictos a IL-10 y/o BCL2, tales como 70% de los casos de leucemia de células T en adultos. Fontan et al. "Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL", *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496.

También se ha mostrado que la señalización de STAT3 mediada por TYK2 media la muerte celular neuronal causada por el péptido β-amiloide (Aβ). La disminución de la fosforilación de STAT3 por TYK2 después de la administración de Aβ conducía a la disminución de la muerte celular neuronal, y se ha observado aumento de la fosforilación de STAT3 en los cerebros postmorterm de pacientes con Alzheimer. Wan et al. "Tyk/STAT3 Signaling Mediates β-Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease", *J. Neurosci.* (2010) 30(20):6873-6881.

La inhibición de las rutas de señalización JAK-STAT también está implicada en el crecimiento del cabello, y la reversión de la pérdida de cabello asociada con alopecia areata. Xing et al., "Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition", *Nat. Med.* (2014) 20: 1043-1049; Harel et al., "Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth", *Sci. Adv.* (2015) 1(9):e1500973.

Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de TYK2 son beneficiosos, especialmente aquellos con selectividad sobre JAK2. Tales compuestos deben proporcionar una respuesta farmacológica que trata favorablemente una o más de las afecciones descritas en el presente documento sin los efectos secundarios asociados con la inhibición de JAK2.

Aunque los inhibidores de TYK2 son conocidos en la técnica, existe una continua necesidad de proporcionar inhibidores novedosos que tengan propiedades farmacéuticamente relevantes más eficaces o ventajosas. Por ejemplo, compuestos con mayor actividad, selectividad sobre otras quinasas JAK (especialmente JAK2), y propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción, y/o toxicidad). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona inhibidores de la TYK2 que muestran selectividad sobre JAK2.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de TYK2, o un mutante de la misma, puede ensayarse *in vitro, in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las consecuencias funcionales posteriores, o la actividad de ATPasa de TYK2 activada, o un mutante de la misma. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a TYK2. La unión del inhibidor puede medirse por radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/TYK2 y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición donde nuevos inhibidores se incuban con TYK2 unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de TYK2, o un mutante de la misma, se exponen en los Ejemplos a continuación.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos de susceptibilidad o de otro tipo). El tratamiento también se puede continuar después de que desaparezcan los síntomas, por ejemplo, para prevenir o retrasar su reaparición.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de TYK2 y son por lo tanto útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de TYK2 o mutantes de la misma. Así, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar un trastorno mediado por TYK2 que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediados por TYK2" como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que TYK2 o un mutante de la misma juega un papel. En consecuencia, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que TYK2, o un mutante de la misma, juega un papel. Tales trastornos mediados por TYK2 incluyen, pero no se limitan a trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos y trastornos asociados con trasplante.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, para usar en un método para tratar uno o más trastornos, en donde los trastornos se seleccionan de trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos, y trastornos asociados con trasplante, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno autoinmunitario. En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona de diabetes tipo 1, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Behçet, síndrome de POEMS, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad inflamatoria intestinal.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, hepatomegalia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es una leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es una leucemia de células T. En algunas realizaciones, la leucemia de células T es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es policitemia vera, mielofibrosis, esencial o trombocitosis.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno endocrino. En algunas realizaciones, el trastorno endocrino es el síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Crouzon, o diabetes de tipo 1.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno neurológico. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones el trastorno proliferativo está asociado con una o más mutaciones activadoras en TYK2. En algunas realizaciones, la mutación activadora en TYK2 es una mutación en el dominio FERM, el dominio JH2, o el dominio de quinasa. En algunas realizaciones, la activación de la mutación en TYK2 se selecciona de G36D, S47N, R425H, V731I, E957D y R1027H.

En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con trasplante. En algunas realizaciones el trastorno asociado con trasplante es rechazo de trasplantes, o enfermedad de injerto contra huésped.

En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con señalización de interferón de tipo I, IL-10, IL-12 o IL-23. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con señalización de interferón de tipo I. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con señalización de IL-10. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con señalización de IL-12. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado con señalización de IL-23.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, acné vulgar, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tal como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo tal como la alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tiene un componente o etiología autoinmunitaria, incluyendo trastornos autoinmunitarios hematológicos (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a la criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal por

leptospirosis, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardiaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behçet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgico y no alérgico, leve, moderado, grave, bronquial, e inducido por el ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, COPD (reducción de daños, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular en conjunción con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes de tipo 1, o diabetes de tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico de injertos, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con esta invención se selecciona de gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS), y osteoartritis.

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con esta invención es una enfermedad mediada por T_h1 o T_h17. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por T_h17 se selecciona de lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con esta invención se selecciona de síndrome de Sjogren, trastornos alérgicos, osteoartritis, afecciones de los ojos tal como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, y enfermedades que afectan a la nariz tal como rinitis alérgica.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, o un trastorno proliferativo, o un trastorno que se presenta comúnmente en relación con trasplantes.

Terapias de combinación

Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se va a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar esa afección, se pueden administrar en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad, o afección particular, son conocidos como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando”.

En ciertas realizaciones, una combinación proporcionada, o composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

Los ejemplos de agentes de las combinaciones de esta invención también se pueden combinar con, incluyendo, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para el VIH tales como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (p. ej., Avonex®® y Rebif®®), Copaxone®®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales de iones, riluzol, y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales de calcio, y estatinas; agentes para tratar la enfermedad hepática tales como

corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética, tales como inhibidores del citocromo P450 (es decir, inhibidores de la descomposición metabólica) e inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketokenozole y ritonavir), y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un ARNip terapéutico.

Tales agentes adicionales pueden administrarse por separado de una terapia de combinación proporcionada, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, tales agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica única, estar mezclados junto con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo uno del otro normalmente en el espacio de cinco horas uno de otro.

Como se usa en el presente documento, el término “combinación”, “combinado”, y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas farmacéuticas unitarias por separado o en conjunto en una forma farmacéutica unitaria.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto como se reivindica, o se puede administrar antes o después de la administración de un compuesto como se reivindica. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle a continuación. En ciertas realizaciones, un compuesto como se reivindica se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas antes que el agente terapéutico. En otras realizaciones, un compuesto como se reivindica se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas después que el agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria mediante la administración a un paciente que lo necesite, de un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro, tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes “anti-TNF” tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes “anti-IL-1” tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Haris®), inhibidores anti-Jak tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes “anti-células T” tales como abatacept (Orencia®), agentes “anti-IL-6” tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenac, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tales como tanezumab, anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácidos biliares tales como colestiramina, alosetron (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), triamcinolona

acetónido (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®) y flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromoglicato sódico (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirine (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de la proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de la entrada tal como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de la integrasa tales como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®) en combinación con lenalidomida (Revlimid®), o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos no esteroideos antiinflamatorios (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, sulfasalazina (Azulfidine®), antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro, tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes “anti-TNF”, tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes “anti-IL-1” tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes “anti-células T” tales como abatacept (Orencia®) y agentes “anti-IL-6” tales como tocilizumab (Actemra®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tal como tanezumab.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar el lupus eritematoso cutáneo o lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®) y anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método de tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o enfermedad intestinal inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de mesalamina (Asacol®) sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos, tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácidos biliares tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes, tales como leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot® y anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides y antibióticos tales como Flagyl o ciprofloxacina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar el asma que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), salmeterol xinafoato (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados, tales como prednisona, prednisolona, beclometasona dipropionato (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), triamcinolona acetónido (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®, cromoglicato de sodio (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-Bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, y

anticuerpos de IgE tales como omalizumab (Xolair ®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar la EPOC que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto según se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin ® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos como como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados como prednisona, prednisolona , dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril ®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®,

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar un tumor maligno hematológico que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar un tumor sólido que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar un tumor maligno hematológico que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y un inhibidor de la ruta de señalización de Hedgehog (Hh). En algunas realizaciones, el tumor maligno hematológico es DLBCL (Ramirez et al. “Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma” *Leuk. Res.* (2012), publicado en línea el 17 de julio).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar el mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y un inhibidor de BTK, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico (SLE), vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, también denominado VIH), diabetes de tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (p. ej., alergias a pólenes de plantas, látex,

medicamentos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo, o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico de injertos, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis, trastorno proliferativo de células B, p. ej., linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de zona marginal, mieloma múltiple (también denominado mieloma de células plasmáticas), linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmocitoma, linfoma de células B extranodal de zona marginal, linfoma de células B nodal de zona marginal, linfoma de células del manto de Hodgkin, linfoma de células grandes B mediastinal (tímico), linfoma de células grandes B intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, o granulomatosis linfomatoide, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de los mastocitos (p. ej., mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de células del mástil, mastocitosis sistémica), cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, enfermedades ósea y de las articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de hueso, metástasis de hueso, un trastorno tromboembólico, (p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronaria, reestenosis después de derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad inflamatoria pélvica, uretritis, quemaduras solares de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también denominada síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y de trombocitopenia autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión), y enfermedad de Graves.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona de un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno angiogénico, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con la muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T, un trastorno cardiovascular, y un trastorno del SNC.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona de tumor benigno o maligno, carcinoma o tumor sólido del cerebro, riñón (p. ej., carcinoma de células renales (RCC)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello del útero, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o de tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor del cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, (incluyendo, por ejemplo, linfoma no de Hodgkin (NHL) y linfoma de Hodgkin (también denominado Hodgkin o enfermedad de Hodgkin)), un

carcinoma de mama, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, o una leucemia, enfermedades que incluyen el síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la ruta de PI3K/PKB se activa de forma aberrante, asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de infección bacteriana, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria en adulto/agudo (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o pulmonar (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de las vías respiratorias por hiperreactividad consecuencia de otra terapia de fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado, bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, pero no limitado a, bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupal, crónica o ftinoide, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, enfermedad de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, síndrome de Loffler, eosinofílica, neumonía, infestación parasitaria (en particular metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodema, vitíligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tiene un componente o etiología autoinmunitario, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad del glutamato e hipoxia.

En algunas realizaciones la presente invención proporciona un compuesto como se reivindica para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto como se reivindica y un inhibidor de Bcl-2, en donde la enfermedad es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico o un trastorno asociado con trasplante. En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno proliferativo, lupus, o nefritis lúpica. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, síndrome mielodisplásico, linfoma, una neoplasia hematológica, o un tumor sólido.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto que se une al dominio pseudoquinasa de TYK2 (JH2) y un compuesto que se une al dominio de quinasa TYK2 (JH1). En algunas realizaciones, la enfermedad es un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico o un trastorno asociado con trasplante. En algunas realizaciones el compuesto de unión a JH2 es un compuesto como se reivindica. Otros compuestos de unión al dominio JH2 adecuados incluyen los descritos en las publicaciones internacionales WO2014074660A1, WO2014074661A1, WO2015089143A1. Los compuestos de unión al dominio JH1 adecuados incluyen los descritos en la publicación internacional WO2015131080A1.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico, o un trastorno asociado con trasplante. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento, se refiere a

una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se comprenderá, sin embargo, que el uso total diario de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico asistente basado en el buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg / kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y USP. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y que, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o

extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión, tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana para el control de la velocidad o por la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o gel.

De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En otra realización, la invención proporciona un método para inhibir selectivamente TYK2 frente a uno o más de JAK1, JAK2 y JAK3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 2 veces selectivo frente a JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 5 veces selectivo frente a JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 10 veces selectivo frente a JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 50 veces selectivo frente a JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 100 veces selectivo frente a JAK1/2/3.

La expresión “muestra biológica”, como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad de TYK2 (o un mutante de la misma) en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para los expertos la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de proteína quinasa en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un método para inhibir la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de la presente invención para usar en un método para inhibir reversible o irreversiblemente una o más de la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en un método para tratar un trastorno mediado por TYK2, o un mutante de la misma, en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en el presente documento.

Dependiendo de la afección, o enfermedad particular, a tratar, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar esa afección, también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad, o afección particular, son conocidos como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se está tratando”.

Un compuesto de la presente invención también se puede usar con ventaja en combinación con otros compuestos terapéuticos. En algunas realizaciones, los otros compuestos terapéuticos son compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas de Ras oncogénicas; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®®); inhibidores de la proteína quinesina del huso, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina. La expresión "inhibidor de la aromatasa" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se comercializa bajo el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa bajo el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa bajo el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa bajo el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa bajo los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa bajo el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, tales como tumores de mama.

El término "antiestrógenos" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que

antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidrocloruro de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Nolvadex™. El hidrocloruro de raloxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Evista™. El fulvestrant se puede administrar bajo el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógeno, tales como tumores de mama.

El término "antiandrógeno" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (Casodex™). La expresión "agonista de gonadorelina" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina puede administrarse bajo el nombre comercial de Zoladex™.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa I" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148. El irinotecán se puede administrar, p. ej., en la forma como se comercializa, p. ej., bajo la marca registrada Camptosar™. El topotecán se comercializa bajo el nombre comercial Hycamptin™.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa bajo el nombre comercial Etopophos™. El tenipósido se comercializa bajo el nombre comercial VM 26-Bristol. La doxorubicina se comercializa bajo el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirubicina se comercializa bajo el nombre comercial Farmorubicin™. La idarubicina se comercializa bajo el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa bajo el nombre comercial Novantron.

La expresión "agente activo en microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtúbulos incluyendo, pero no limitado a, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermolidas; colchicina y epotilonas y derivados de los mismos. El paclitaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa bajo el nombre comercial Vinblastina R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa bajo el nombre comercial Farmistin™.

La expresión "agente alquilante", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Holoxan™.

La expresión "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no se limita a, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA).

La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos de desmetilación de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tal como pemetrexed. La capecitabina se comercializa bajo el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa bajo el nombre comercial Gemzar™.

La expresión "compuesto de platino" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, p. ej., en la forma como se comercializa, p. ej., bajo la marca registrada Carboplat™. El oxaliplatino se puede administrar, p. ej., en la forma como se comercializa, p. ej., bajo la marca registrada Eloxatin™.

La expresión "compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa; o una actividad de la proteína o lípido fosfatasa , o compuestos antiangiogénicos adicionales" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, tales como a) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR); c) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o de sus

factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos dirigidos, que reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor de Axl; f) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina quinasas C-kit, que son parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasas c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión de genes (p. ej. BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que se dirigen disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, tales como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K , SYK, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK), incluyendo derivados de estaurosporina, tal como midostaurina; los ejemplos de otros compuestos incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos isocinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína-tirosina quinasa que incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirfostina tal como Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 enantiómero (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo del ácido (4-{[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico que son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de receptores tirosina quinasa del EGF, tales como el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluyendo pero no limitado a PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib, y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de quinasa de PI3 quinasa (PI3K), incluyendo pero no limitado a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las rutas del receptor suavizado (SMO), incluyendo, pero no limitado a, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib, e IPI-926 (saridegib).

La expresión “inhibidor de PI3K” como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de fosfatidilinositol-3-quinasa, incluyendo, pero no limitado a PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K- C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, pero no se limitan a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib.

La expresión “inhibidor de BTK” como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK), incluyendo, pero no limitado a AVL-292 e ibrutinib.

La expresión “inhibidor de SYK” como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa del bazo (SYK), incluyendo, pero no limitado, a PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

La expresión “inhibidor de Bcl-2”, como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2), incluyendo, pero no limitado a, ABT-199, ABT-731, ABT- 737, apogosipol, inhibidores pan-Bcl-2de Ascenta, curcumina (y análogos de los mismos), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos de los mismos; véase la publicación

internacional WO2008118802), navitoclax (y análogos de los mismos; véase el documento US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos de los mismos, véase la publicación internacional WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. of Michigan) y venetoclax. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un agente terapéutico de moléculas pequeñas. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores de BTK, y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en las publicaciones internacionales WO2008039218 y WO2011090760.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores SYK, y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en las publicaciones internacionales WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores de PI3K, y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en las publicaciones internacionales WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 y WO2007044729.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores de JAK, y afecciones tratables por dichos compuestos en combinación con los compuestos de esta invención se pueden encontrar en las publicaciones internacionales WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, y WO2007070514.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, p. ej., no relacionado con la inhibición de proteína o lípido de la quinasa, p. ej., talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma útiles para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, disulfiram, epigalocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770 y MLN9708.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, p. ej., inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, tal como ácido ocadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico, α- γ- o δ-tocoferol o α- γ- o δ-tocotrienol.

La expresión inhibidor de la ciclooxigenasa como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de la Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tal como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico se comercializa bajo el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico se comercializa bajo el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludrónico se comercializa bajo el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa bajo el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico se comercializa bajo el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico se comercializa bajo el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico se comercializa bajo el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico se comercializa bajo el nombre comercial Zometa™. La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

La expresión "inhibidor de la heparanasa" como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación de heparina sulfato. La expresión incluye, pero no se limita a, PI-88. La expresión "modificador de la respuesta biológica" como se usa en el presente documento se refiere a una linfoquina o interferones.

La expresión "inhibidor de isoformas de Ras oncogénicas", tal como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa" tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (ZarnestraTM). La expresión "inhibidor de la telomerasa" como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, tales como telomestatina.

La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" como se usa en el presente documento, se refiere a

compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero no se limitan a, bengamida o un derivado del mismo.

La expresión "inhibidor del proteasoma" como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

La expresión "inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz" o (inhibidor de "MMP") como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, p. ej., el inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

La expresión "compuestos utilizados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosina quinasa similar a FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina quinasa similares a FMS (FLt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfano; inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico, e inhibidores de Bcl-2.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de receptores quinasa Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

La expresión "inhibidores de HSP90" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, se dirigen, disminuyen o inhiben las proteínas clientes de HSP90 a través de la ruta de la ubiquitina proteosoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino,17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicicol y HDAC.

La expresión "anticuerpos antiproliferativos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, los anticuerpos trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®®), PRO64553 (anti-CD40) y 2C4. Por anticuerpos se comprende anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos intactos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos con la condición de que presenten la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia convencionales, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la AML. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en un método para tratar la AML asociada con la mutación ITD y/o D835Y, que comprende administrar un compuesto de la presente invención junto con uno o más inhibidores de FLT3. En algunas realizaciones, los inhibidores de FLT3 se seleccionan de quizartinib (AC220), un derivado de estaurosporina (p. ej., midostaurina o lestaurtinib), sorafenib, tandutinib, LY-2401401, LS-104, EB-10, famitinib, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, fedratinib, tozasertib y sunitinib. En algunas realizaciones, los inhibidores de FLT3 se seleccionan de quizartinib, midostaurina, lestaurtinib, sorafenib y sunitinib.

Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es la 2'-alfa-hidroxi-ribosa (arabinósido) derivada de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y el ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A y compuestos descritos en el documento US 6.552.065, incluyendo, pero no limitado a, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas de los receptores de somatostatina como se usa en el presente documento se refieren a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tal como octreótido, y SOM230. Los enfoques de daño a células tumorales se refieren a enfoques tales como por radiación ionizante. La

expresión "radiación ionizante" mencionada anteriormente y a continuación significa radiación ionizante que se produce ya sea como rayos electromagnéticos (tal como rayos X y rayos gamma) o partículas (tal como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitado a, la terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Ed., Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

También se incluyen ligantes de EDG e inhibidores de la ribonucleótido reductasa. La expresión "ligantes de EDG", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. La expresión "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitado a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF, tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tales como rhuMAb y RHUFab, aptámero VEGF tal como Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpos IgGI VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica, como se usa en el presente documento, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero de sodio.

Los esteroides angiostáticos, como se usa en el presente documento, se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, p. ej., anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos tales como fluocinolona y dexametasona.

Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhp o ARNip; o compuestos variados o compuestos con otro mecanismo de acción o mecanismo de acción desconocido.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para uso en combinación con otros principios activos tales como antiinflamatorio, broncodilatador o antihistamínico, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como aquellas mencionadas en lo que antecede, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con el otro principio activo en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con, o después del otro principio activo. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente con un principio activo antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo, estando dicho compuesto de la invención y dicho principio activo están en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos; antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo®® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A2a; antagonistas de A2b; y agonistas de adrenoceptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, fenoterol salmeterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales aceptables de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato.

Los principios activos antihistamínicos adecuados incluyen hidrocloruro de cetirizina, acetaminofeno,

fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina e hidrocloruro de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina.

Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocinas, p. ej. CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tal como antagonistas de Schering-Plough de SC-351125, SCH- 55700 y SCH-D, y antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770).

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio de referencia "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (p. ej., IMS World Publications).

Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se utiliza como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que presentan escasa sensibilidad a la radioterapia.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia combinada tomando la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos en forma escalonada o independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención puede por otra parte o además administrarse especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estos. La terapia a largo plazo es igualmente posible como terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión de un tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Tales agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, tales agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica única, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una composición única. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o en el espacio de un período de tiempo uno del otro normalmente en el espacio de cinco horas uno de otro.

Como se usa en el presente documento, el término “combinación”, “combinado”, y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas farmacéuticas unitarias por separado o en conjunto en una forma farmacéutica unitaria. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de un compuesto de la invención y agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que pueden combinarse con los materiales excipientes para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de modo que se pueda administrar una dosificación entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, tal agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar de forma sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solamente el agente terapéutico. En tales composiciones se puede administrar una dosificación entre 0,01 - 1000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende tal agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende tal agente como el único agente terapéuticamente activo.

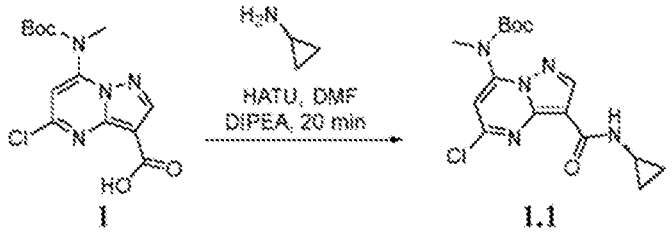
Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas

artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso después de la lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar mediante el pre-recubrimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención.

Ejemplos

Como se muestra en los Ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones de ejemplo, los compuestos se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, si bien los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos para los expertos en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento. Los compuestos adicionales se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos en la presente en los Ejemplos y métodos conocidos para los expertos en la técnica.

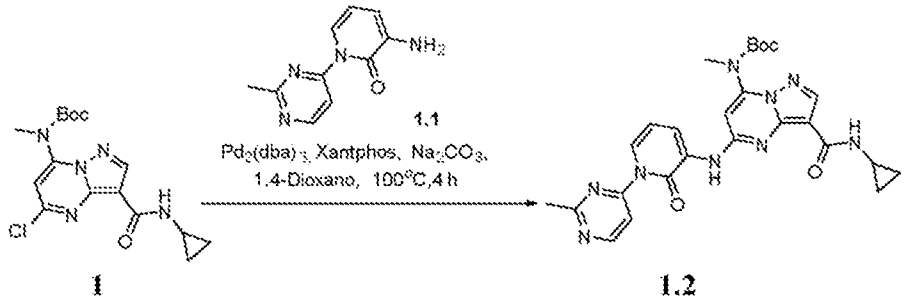
Procedimiento general A (acoplamiento ácido-amina):



1 1.1

Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (4 g, 12,26 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio- (9,32 g, 24,53 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se añadió diisopropiletilamina (6,40 ml, 36,78 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de ciclopropanamina (0,699 g, 12,26 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.1** (2,4 g, 53,69%). MS (ES): *m/z* 366,13 $[M+H]^+$.

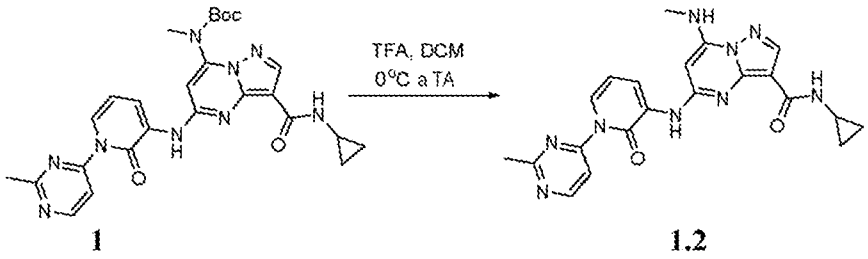
Procedimiento general B (aminación de Buchwald):



1 1.2

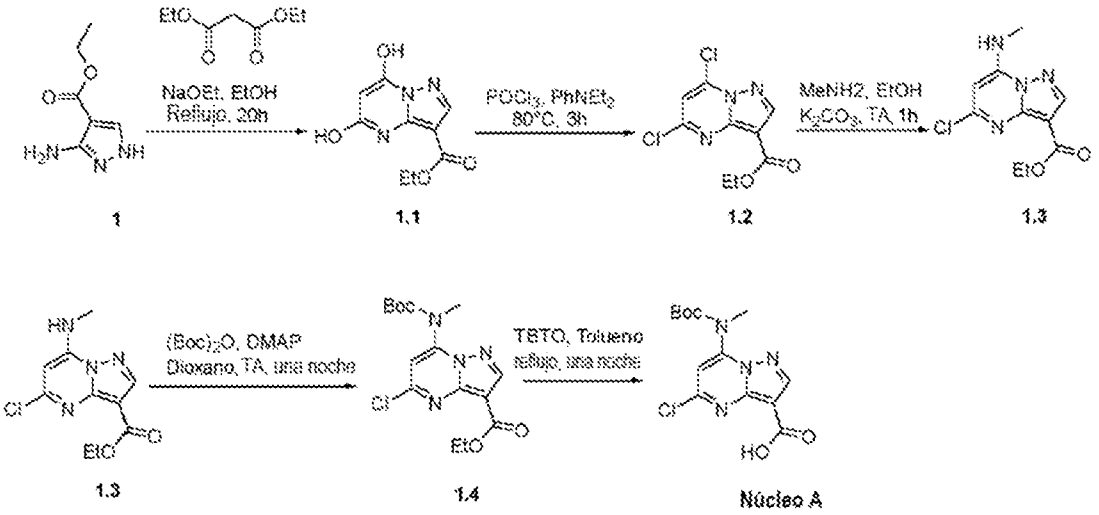
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de 1 (0,125 g, 0,342 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió **1.1** (0,082 g, 0,410 mmol, 1,2 eq), carbonato de sodio (0,072 g, 0,684 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,015 g, 0,017 mmol, 0,05 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,019 g, 0,034 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 3% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,070 g, 38,6%). MS (ES): *m/z* 532,23 $[M+H]^+$.

Procedimiento general C (desprotección BOC):



Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto **1** (0,070 g, 0,131 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de bicarbonato saturada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (0,040 g, 70,17%). MS (ES): *m/z* 432,24 $[M+H]^+$.

Preparación del núcleo A: Ácido 7-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico.



Síntesis del compuesto **1.1**.. .A una solución de **1** (50 g, 322,25 mmol, 1,0 eq) en etanol (250 ml) se añadió malonato de dietilo (103,2 g, 644,51 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición gota a gota de etóxido de sodio (75 ml, solución en etanol al 21%, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH-3-4. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó bien para obtener **1.1** puro (43 g, 59,79%). MS (ES): *m/z* 224,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una mezcla de **1.1** (43 g, 192,6 mmol, 1,0 eq) en oxicloruro de fósforo (191 g, 1251 mmol, 6,5 eq) se añadió dietilanilina (43 g, 288,9 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio seguido de solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (35 g, 69,85%). MS (ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$.

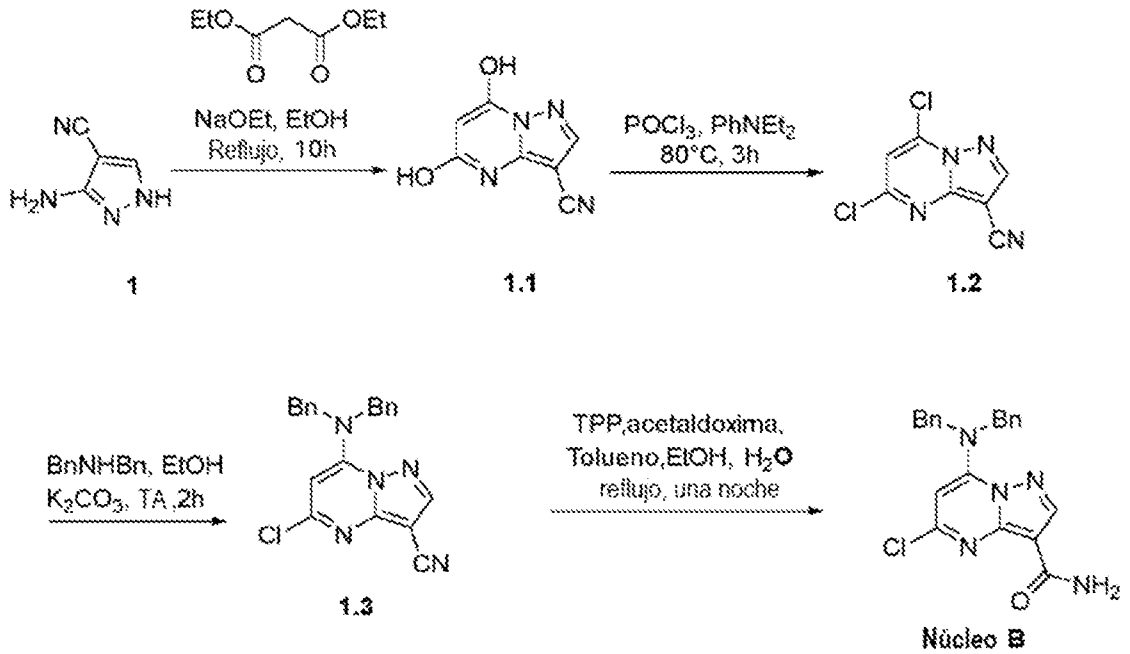
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (35 g, 134,58 mmol, 1,0 eq) en etanol (350 ml) se añadió carbonato de potasio (18,57 g, 134,58 mmol, 1,0 eq) a 0°C seguido de metilamina (40% en agua) (10,95 ml, 141,3 mmol, 1,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse

la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se transfirió a agua helada. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bien al vacío para obtener **1.3.** (30 g, 87,53%). MS (ES): *m/z* 255,6 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (30 g, 117,8 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (1,43, 11,78 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (51,36 g, 235,6 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.4.** (26 g, 62,21%). MS (ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$.

Síntesis del núcleo A. A una suspensión de **1.4** (20 g, 56,37 mmol, 1,0 eq) en tolueno (200 ml) se añadió óxido de tributilestaño (67,19 g, 112,73 mmol, 2,0) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con hexano. La capa acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH~5-6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se trituró con hexano para obtener **núcleo A** puro (13,2 g, 71,67%). RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,63(s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Preparación del núcleo B: 5-cloro-7-(dibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



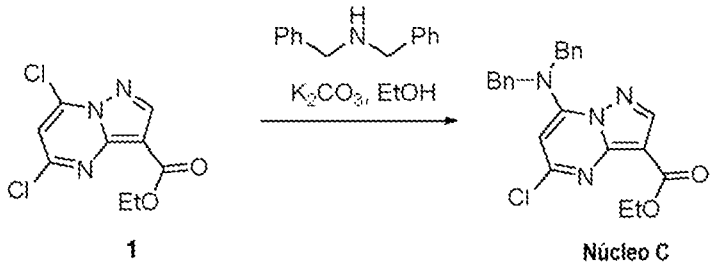
Síntesis del compuesto **1.1**.. A una solución de **1** (50 g, 462,5 mmol, 1,0 eq) en etanol (400 ml) se añadió malonato de dietilo (141 ml, 925,06 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición gota a gota de etóxido de sodio (21% en etanol) (108 ml, 1387,5 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH~3-4. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó bien para obtener **1.1** puro (50 g, 61,38%). MS (ES): *m/z* 177,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una mezcla de **1.1** (50 g, 283,87 mmol, 1,0 eq) en oxicloruro de fósforo (163 ml, 1704,54 mmol, 6,0 eq) se añadió dietilanilina (68,26 ml, 426,13 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 h. Tras completarse la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se transfirió a agua helada y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio seguido de solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (45 g, 74,42%). MS (ES): *m/z* 214,02 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (10 g, 46,94 mmol, 1,0 eq) en etanol (315 ml) se añadió carbonato de potasio (7,12 g, 51,63 mmol, 1,1 eq) a 0°C seguido de dibencilamina (9,97 ml, 51,63 mmol, 1,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se transfirió a agua helada. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bien al vacío para obtener **1.3.** (11 g, 62,68%). MS (ES): *m/z* 374,84 $[M+H]^+$.

Síntesis del núcleo B. A una solución de **1.3** (11 g, 29,42 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tolueno:etanol:agua (160 ml, 1,0:0,5:0,25) se añadió trifenilfosfina (1,54, 5,88 mmol, 0,2 eq) a 0°C seguido de acetaldoxima (3,47 g, 58,84 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener el núcleo B. (4,3 g, 37,29%). MS (ES): *m/z* 392,86 $[M+H]^+$, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,48 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 10H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (s, 4H).

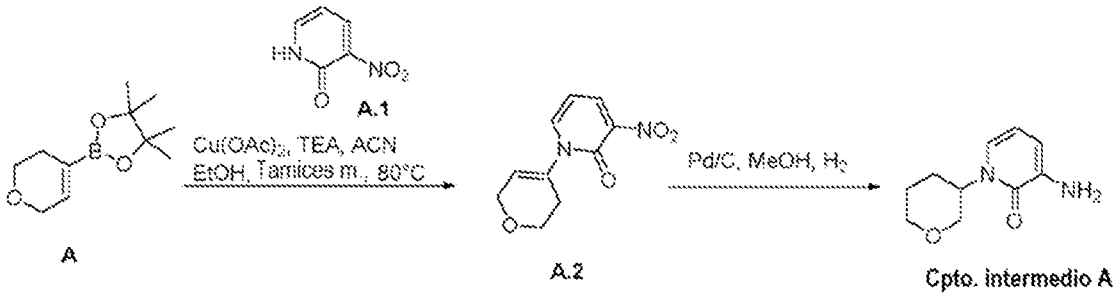
Preparación del núcleo C: 5-cloro-7-(dibencilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo.



Síntesis del compuesto 1. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento experimental [0002] de la síntesis de núcleo.

Síntesis del núcleo C: A una solución de 1 (1,0 g, 3,85 mmoles, 1,0 eq) en etanol (8 ml) se añadió carbonato de potasio (1,06 g, 7,7 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición gota a gota de dibencilamina (0,834 g, 4,23 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua seguido de éter dietílico y se secó bien para obtener el núcleo C puro (1,0 g, 62%). MS (ES): *m/z* 421,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,47 (s, 1H), 7,39-7,35(m, 6H), 7,30-7,26 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,37 (s, 4H), 4,47-4,42 (q, 2H), 1,46-1,43 (t, 3H).

Compuesto intermedio A: 3-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2(1H)-ona

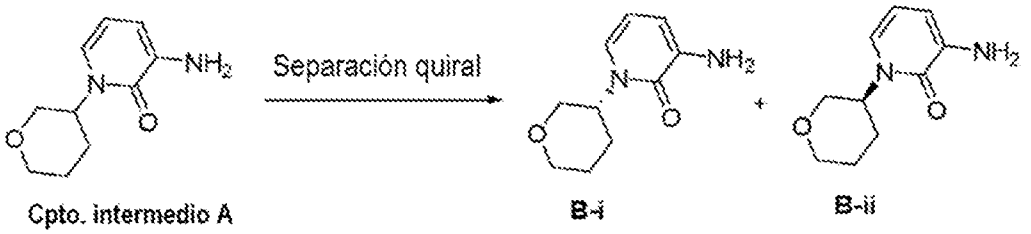


Síntesis del compuesto **A.2**. A una solución de **A** (0,60 g, 2,86 mmol, 1,0 eq), en etanol: acetonitrilo (1:1) (1 ml), **A.1** (0,40 g, 2,86 mmol, 1,0 eq) se añadió acetato de cobre (0,51 g, 2,86 mmol, 1,0 eq), tamices moleculares (0,40 g, 2,86 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,5 g, 5,72 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto se lavó con metanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **A.2** puro (0,19 g, 29,94%). MS (ES): *m/z* 222,20 [M+H]+.

Síntesis del compuesto intermedio **A**. A una solución de **A.2** (0,19 g, 0,85 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,04 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto

intermedio **A** (0,06 g, 36,13%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

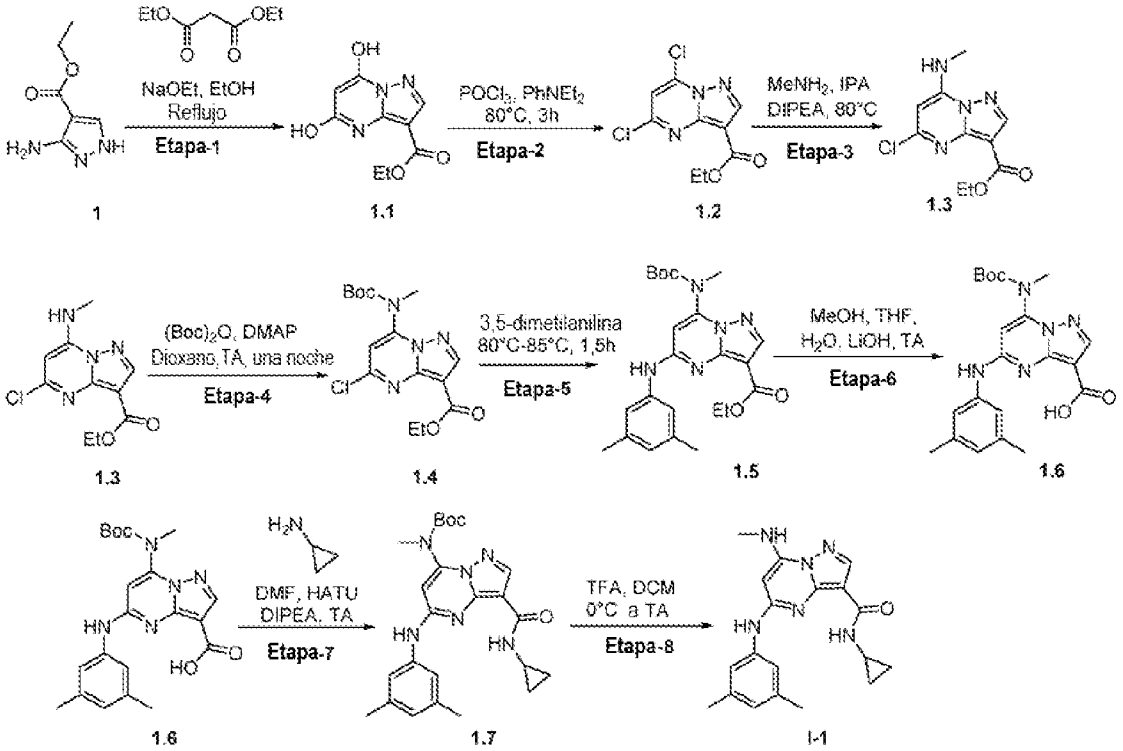
Compuestos intermedios **B-i** y **B-ii**: (S)-3-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2(1H)-ona (**B-i**) y (R)-3-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2(1H)-ona (**B-ii**).



Síntesis del compuesto intermedio **A**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del compuesto intermedio **A** para obtener el compuesto intermedio **A**. (Rendimiento: 36,13%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

Síntesis de los compuestos **B-i y B-ii.** Los isómeros del compuesto intermedio **A** (0,8 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina en metanol al 0,3% como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 **1a.** y la fracción-2 **1b.** puras (FR-b). La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la fracción-1 pura. (0,3 g). MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la fracción-2 pura. (0,3 g). MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1: N-ciclopropil-5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (I-1).



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (10 g, 64,45 mmol, 1,0 eq) en etanol (300 ml) se añadió malonato de dietilo (20,65 g, 128,9 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición gota a gota de etóxido de sodio (74,97 g, solución en etanol al 21%, 3,59 eq). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH-3-4. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó para obtener **1.1** puro (10 g, 69,52%). MS (ES): *m/z* 224,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una mezcla de **1.1** (3 g, 13,44 mmol, 1,0 eq) en oxicloruro de fósforo (8,7 ml) se añadió dietilanilina (3,37 g, 22,56 mmol, 1,68 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua helada, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2** puro (3,0 g, 85,82%). MS (ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (3,0 g, 11,54 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (4,2 ml, 23 mmol, 2,0 eq) a 0°C seguido de metilamina (6,9 ml, 13 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo bruto. A este residuo, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.3.** (2,9 g, 95,12%). MS (ES): *m/z* 310 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (2,9 g, 11,39 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,138 g, 1,139 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (4,79 g, 22,78, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.4.** (2,9 g, 71,78%). MS (ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$.

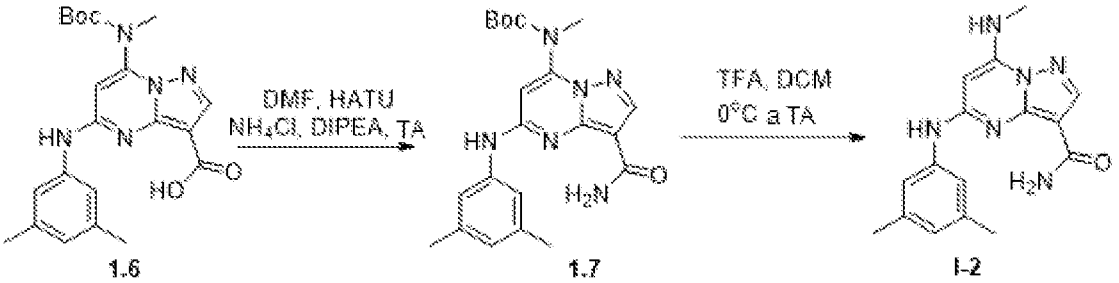
Síntesis del compuesto **1.5.** Una mezcla de **1.4** (1,0 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) y 3,5-dimetilanilina (2 ml) se agitó a 80°C-85°C durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.5.** (1,0 g, 80,72%). MS (ES): *m/z* 440,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,0 g, 2,28 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano:metanol:agua (15 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,957 g, 22,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este residuo, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.6** (0,8 g, 85,45%). MS (ES): *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,110 g, 0,267 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,203 g, 0,535 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla, se añadió diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,801 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de ciclopropanamina (0,030 g, 0,535 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **1.7.** (0,070 g, 58,12%). MS (ES): *m/z* 451,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1**. El compuesto **1.7** (0,070 g, 0,155 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1** puro (0,025 g, 45,92%). MS (ES): *m/z* 351,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,68%, pureza por HPLC: 96,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,14(s, 2H), 6,73(s, 1H), 5,50(s, 1H), 2,91(s, 3H), 2,77-2,74(m, 1H), 2,30(s, 6H), 0,72-0,67(m, 2H), 0,35(m, 2H).

Ejemplo 2: 5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina3-carboxamida (**I-2**).



1.6 1.7 I-2

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,150 g, 0,364 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,276 g, 0,728 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A esta mezcla, se añadió diisopropiletilamina (0,195 ml, 1,092 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de cloruro de amonio (0,058 g, 1,092 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.7.** (0,070 g, 46,78%). MS (ES): *m/z* 411,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-2.** El compuesto **1.7** (0,070 g, 0,170 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua, se basificó con solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-2** puro (0,025 g, 94,47%). MS (ES): *m/z* 311,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,61%, pureza por HPLC: 97,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,66(s, 1H), 5,51(s, 1H), 2,91(s, 3H), 2,25(s, 6H).

Ejemplo 3. Ensayo de unión al dominio JH2 de TYK2

Las constantes de unión para los compuestos contra el dominio JH2 se determinaron mediante el siguiente protocolo para un ensayo de KINOMEscan®® (DiscoveRx). Una proteína de fusión de una construcción de longitud parcial de TYK2 humana (dominio-pseudoquinasa JH2) (aminoácidos G556 a D888 basado en la secuencia de referencia NP_003322.3) y el dominio de unión a ADN de NFkB se expresó en células HEK293 transfectadas de forma transitoria. A partir de estas células HEK 293, se prepararon extractos en tampón de extracción M-PER (Pierce) en presencia de Cóctel inhibidor de proteasas completo (Roche) y Conjunto II de cóctel inhibidor de fosfatasa (Merck) según las instrucciones del fabricante. La proteína de fusión de TYK2 (dominio-pseudoquinasa JH2) se marcó con un marcador de ADN de doble cadena quimérico que contiene el sitio de unión de NFkB (5'-GGGAATTCCC-3') fusionado a un amplicón para lectura por qPCR, que se añadió directamente al extracto de expresión (la concentración final del marcador de ADN en la reacción de unión es de 0,1 nM).

Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynal M280) con un ligando de molécula pequeña biotinilado durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de unión. Las perlas ligadas se bloquearon con un exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (Seablock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y para reducir la unión no específica.

La reacción de unión se ensambló mediante la combinación de 16 µl de extracto de quinasa marcado con ADN, 3,8 µl de perlas de afinidad ligadas, y 0,18 µl de compuesto de ensayo (PBS/Tween 20 al 0,05%/DTT 10 mM/BSA al 0,1%/ADN de esperma de salmón sonicado 2 µg/ml)]. Los extractos se utilizaron directamente en ensayos de unión sin ninguna etapa de purificación de la enzima a una dilución de la solución madre ≥10.000 veces (concentración de la enzima marcada con ADN final <0,1 nM). Los extractos se cargaron con marcador de ADN y se diluyeron en la reacción de unión en un procedimiento de dos etapas. Los primeros extractos se diluyeron 1:100 en tampón de unión 1x (PBS/Tween 20 al 0,05%/DTT 10 mM/BSA al 0,1%/ADN de esperma de salmón sonicado 2 µg/ml) que contiene marcador de ADN 10 nM. Esta dilución se dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente se diluyó 1:100 en tampón de unión 1x. Los compuestos de ensayo se prepararon como soluciones madre 111x en DMSO al 100%. Se determinaron las K_d utilizando una serie de dilución de los compuestos de 3 veces de 11 puntos con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para las mediciones de K_d se distribuyen por transferencia acústica (dispensación sin contacto) en DMSO al 100%. Los compuestos después se diluyeron

directamente en los ensayos de modo que la concentración final de DMSO era de 0,9%. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos. Cada uno con un volumen final de 0,02 ml. Los ensayos se incubaron con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, las perlas se sedimentaron y se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%) para eliminar quinasa y compuesto de ensayo desplazados. El lavado base se resuspendió en tampón de elución (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubó a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluatos se midió por qPCR. Las reacciones qPCR se ensamblaron mediante la adición de 2,5 µl de eluato de quinasa a 7,5 µl de mezcla maestra de qPCR que contiene cebadores de amplicón 0,15 µM y sonda de amplicón 0,15 µM. El protocolo qPCR consistía en un arranque en caliente de 10 minutos a 95°C, seguido por 35 ciclos de 95°C durante 15 segundos, 60°C durante 1 minuto.

Los compuestos de ensayo se prepararon como soluciones madre 111x en DMSO al 100%. Se determinaron las K_d utilizando una serie de dilución de los compuestos de 3 veces de 11 puntos con tres puntos de control DMSO. Todos los compuestos para las mediciones de las K_d se distribuyen por transferencia acústica (dispensación sin contacto) en DMSO al 100%. Los compuestos se diluyeron a continuación directamente en los ensayos de modo que la concentración final de DMSO era de 0,9%. Las K_d se determinaron utilizando una concentración superior de compuesto de 30.000 nM. Las mediciones de K_d se realizaron por duplicado.

Las constantes de unión (K_d) se calcularon con una curva de dosis-respuesta patrón utilizando la ecuación de Hill: $\text{Respuesta} = \text{Fondo} + \frac{(\text{Señal} - \text{Fondo})}{(1+(\frac{\text{Kd}^{\text{Pendiente Hill}}}{\text{Dosis}^{\text{Pendiente Hill}}}))}$

La Pendiente de Hill se establece en -1. Las curvas se ajustaron utilizando un ajuste por mínimos cuadrados no lineal con el algoritmo de Levenberg-Marquardt (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* **2**, 164-168 (1944)).

Los resultados del ensayo de unión del dominio JH2 de Tyk2 se presentan en la Tabla 2. Los compuestos indicados como “A” tenían una Kd menor que 200 pM; los compuestos indicados como “B” tenía una Kd entre 200 pM y 1 nM; los compuestos indicados como “C” tenían una Kd entre 1 nM y 10 nM; y los compuestos indicados como “D” tenían una Kd mayor que 10 nM.

Tabla 2. Resultados del ensayo de unión del dominio JH2 de Tyk2

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	C
I-12	C
I-13	C
I-14	A
I-15	B
I-16	B
I-17	A
I-18	A
I-19	C
I-20	A
I-21	B
I-22	B
I-23	C
I-24	A
I-25	B
I-26	A
I-27	C
I-28	D
I-29	C

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-30	C
I-31	A
I-32	B
I-33	B
I-34	B
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	B
I-39	C
I-40	B
I-41	C
I-42	C
I-43	A
I-44	B
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	B
I-49	B
I-50	B
I-51	B
I-52	B
I-53	A
I-54	C
I-55	D
I-56	D
I-57	B
I-58	A
I-59	A
I-60	C
I-61	B
I-62	D
I-63	A
I-64	B
I-65	A
I-66	B
I-67	A
I-68	B
I-69	B
I-70	C
I-71	A
I-72	A
I-73	C
I-74	B
I-75	B
I-76	C
I-77	B
I-78	A
I-79	B
I-80	B
I-81	C
I-82	C
I-83	D
I-84	B
I-85	C
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-90	B
I-91	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-92	D
I-93	D
I-94	A
I-95	A
I-96	B
I-97	C
I-98	A
I-99	C
I-100	C
I-101	D
I-102	B
I-103	D
I-104	C
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	B
I-109	D
I-110	A
I-111	B
I-112	C
I-113	C
I-114	C
I-115	A
I-116	A
I-117	A
I-118	B
I-119	C
I-120	C
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	C
I-132	A
I-133	A
I-134	B
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	D
I-144	A
I-145	A
I-146	B
I-147	A
I-148	B
I-149	C
I-150	B
I-151	A
I-152	B
I-153	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-154	B
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	B
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	B
I-169	B
I-170	A
I-171	B
I-172	B
I-173	B
I-174	A
I-175	A
I-176	A
I-177	A
I-178	B
I-179	B
I-180	A
I-181	B
I-182	A
I-183	A
I-184	B
I-185	B
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	B
I-194	A
I-195	B
I-196	B
I-197	B
I-198	A
I-199	B
I-200	B
I-201	A
I-202	B
I-203	A
I-204	B
I-205	A
I-206	C
I-207	C
I-208	C
I-209	B
I-210	B
I-211	B
I-212	B
I-213	C
I-214	A
I-215	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-216	A
I-217	A
I-218	A
I-219	A
I-220	A
I-221	C
I-222	B
I-223	A
I-224	A
I-225	A
I-226	C
I-227	B
I-228	C
I-229	B
I-230	B
I-231	B
I-232	A
I-233	A
I-234	A
I-235	A
I-236	A
I-237	A
I-238	A
I-239	A
I-240	A
I-241	A
I-242	A
I-243	B
I-244	A
I-245	A
I-246	A
I-247	B
I-248	B
I-249	A
I-250	A
I-251	A
I-252	C
I-253	B
I-254	B
I-255	A
I-256	B
I-257	B
I-258	A
I-259	A
I-260	B
I-261	B
I-262	A
I-263	A
I-264	B
I-265	A
I-266	A
I-267	A
I-268	A
I-269	A
I-270	B
I-271	B
I-272	A
I-273	C
I-274	A
I-275	A
I-276	A
I-277	B

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-278	B
I-279	A
I-280	A
I-281	B
I-282	B
I-283	A
I-284	A
I-285	A
I-286	B
I-287	C
I-288	A
I-289	A
I-290	B
I-291	B
I-292	B
I-293	B
I-294	B
I-295	A
I-296	A
I-297	B
I-298	C
I-299	B
I-300	B
I-301	B
I-302	A
I-303	A
I-304	A
I-305	A
I-306	C
I-307	B
I-308	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-313	A
I-314	A
I-315	A
I-316	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-320	A
I-321	A
I-322	B
I-323	A
I-324	A
I-325	B
I-326	A
I-327	B
I-328	A
I-329	A
I-330	A
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	B
I-337	B
I-338	A
I-339	B

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-340	B
I-341	B
I-342	B
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	B
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	B
I-356	A
I-357	A
I-358	A
I-359	A
I-360	A
I-361	A
I-362	A
I-363	A
I-364	A
I-365	A
I-366	A
I-367	B
I-368	A
I-369	A
I-370	A
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-376	B
I-377	B
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-382	B
I-383	B
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-387	C
I-388	B
I-389	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-394	B
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-398	B
I-399	A
I-400	B
I-401	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-402	B
I-403	B
I-404	B
I-405	B
I-406	A
I-407	A
I-408	A
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-412	B
I-413	A
I-414	B
I-415	A
I-416	D
I-417	A
I-418	C
I-419	C
I-420	B
I-421	B
I-422	C
I-423	A
I-424	A
I-425	A
I-426	A
I-427	B
I-428	A
I-429	A
I-430	B
I-431	D
I-432	A
I-433	A
I-434	A
I-435	A
I-436	B
I-437	B
I-438	A
I-439	B
I-440	B
I-441	B
I-442	B
I-443	B
I-444	A
I-445	B
I-446	B
I-447	A
I-448	A
I-449	B
I-450	B
I-451	A
I-452	A
I-453	B
I-454	A
I-455	C
I-456	C
I-457	C
I-458	B
I-459	A
I-460	A
I-461	A
I-462	A
I-463	B

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-464	B
I-465	B
I-466	B
I-467	B
I-468	B
I-469	C
I-470	A
I-471	B
I-472	B
I-473	B
I-474	A
I-475	A
I-476	A
I-477	B
I-478	B
I-479	C
I-480	B
I-481	B
I-482	B
I-483	A
I-484	A
I-485	B
I-486	B
I-487	A
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	C
I-492	A
I-493	B
I-494	B
I-495	B
I-496	A
I-497	A
I-498	A
I-499	A
I-500	A
I-501	A
I-502	B
I-503	B
I-504	B
I-505	B
I-506	A
I-507	B
I-508	B
I-509	A
I-510	A
I-511	B
I-512	A
I-513	A
I-514	C
I-515	B
I-516	C
I-517	B
I-518	B
I-519	A
I-520	B
I-521	A
I-522	A
I-523	B
I-524	C
I-525	D

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-526	B
I-527	B
I-528	A
I-529	A
I-530	B
I-531	B
I-532	B
I-533	A
I-534	B
I-535	A
I-536	B
I-537	C
I-538	C
I-539	A
I-540	A
I-541	A
I-542	B
I-543	B
I-544	A
I-545	A
I-546	C
I-547	A
I-548	A
I-549	A
I-550	A
I-551	A
I-552	C
I-553	B
I-554	C
I-555	C
I-556	A
I-557	B
I-558	A
I-559	A
I-560	A
I-561	B
I-562	A
I-563	A
I-564	A
I-565	A
I-566	A
I-567	C
I-568	A
I-569	A
I-570	A
I-571	A
I-572	A
I-573	B
I-574	C
I-575	C
I-576	C
I-577	B
I-578	A
I-579	A
I-580	A
I-581	C
I-582	A
I-583	A
I-584	A
I-585	A
I-586	A
I-587	B

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-588	B
I-589	A
I-590	A
I-591	A
I-592	A
I-593	A
I-594	B
I-595	C
I-596	A
I-597	B
I-598	A
I-599	A
I-600	A
I-601	A
I-602	A
I-603	A
I-604	A
I-605	A
I-606	A
I-607	A
I-608	A
I-609	A
I-610	A
I-611	A
I-612	A
I-613	A
I-614	C
I-615	A
I-616	A
I-617	A
I-618	A
I-619	A
I-620	A
I-621	A
I-622	B
I-623	C
I-624	B
I-625	A
I-626	A
I-627	A
I-628	A
I-629	B
I-630	A
I-631	B
I-632	A
I-633	A
I-634	A
I-635	A
I-636	A
I-637	A
I-638	B
I-639	A
I-640	A
I-641	B
I-642	A
I-643	B
I-644	A
I-645	C
I-646	A
I-647	A
I-648	B
I-649	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-650	C
I-651	D
I-652	A
I-653	A
I-654	A
I-655	B
I-656	A
I-657	A
I-658	A
I-659	A
I-660	A
I-661	A
I-662	A
I-663	A
I-664	A
I-665	A
I-666	A
I-667	A
I-668	A
I-669	A
I-670	A
I-671	A
I-672	A
I-673	A
I-674	B
I-675	A
I-676	A
I-677	A
I-678	B
I-679	A
I-680	A
I-681	A
I-682	B
I-683	A
I-684	B
I-685	A
I-686	B
I-687	B
I-688	A
I-689	B
I-690	C
I-691	C
I-692	A
I-693	A
I-694	A
I-695	A
I-696	A
I-697	A
I-698	A
I-699	A
I-700	B
I-701	B
I-702	B
I-703	A
I-704	B
I-705	A
I-706	A
I-707	A
I-708	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-712	A
I-713	A
I-714	A
I-715	A
I-716	A
I-717	A
I-718	A
I-719	A
I-720	C
I-721	A
I-722	A
I-723	B
I-724	A
I-725	A
I-726	A
I-727	A
I-728	A
I-729	A
I-730	A
I-731	B
I-732	A
I-733	A
I-734	B
I-735	A
I-736	A
I-737	A
I-738	B
I-739	B
I-740	A
I-741	A
I-742	A
I-743	A
I-744	A
I-745	A
I-746	B
I-747	A
I-748	A
I-749	A
I-750	A
I-751	A
I-752	B
I-753	B
I-754	A
I-755	A
I-756	A
I-757	A
I-758	B
I-759	A
I-760	A
I-761	B
I-762	A
I-763	A
I-764	A
I-765	A
I-766	A
I-767	A
I-768	A
I-769	A
I-770	A
I-771	B
I-772	A
I-773	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-774	C
I-775	A
I-776	A
I-777	A
I-778	A
I-779	B
I-780	A
I-781	A
I-782	A
I-783	A
I-784	D
I-785	A
I-786	A
I-787	D
I-788	A
I-789	A
I-790	A
I-791	B
I-792	A
I-793	A
I-794	A
I-795	A
I-796	A
I-797	A
I-798	A
I-799	B
I-800	B
I-801	B
I-802	A
I-803	A
I-804	B
I-805	A
I-806	B
I-807	B
I-808	A
I-809	B
I-810	A
I-811	A
I-812	C
I-813	B
I-814	A
I-815	A
I-816	A
I-817	A
I-818	B
I-819	A
I-820	A
I-821	A
I-822	A
I-823	B
I-824	B
I-825	A
I-826	A
I-827	A
I-828	A
I-829	A
I-830	A
I-831	A
I-832	C
I-833	D
I-834	A
I-835	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-836	B
I-837	A
I-838	A
I-839	A
I-840	A
I-841	C
I-842	A
I-843	A
I-844	A
I-845	A
I-846	A
I-847	A
I-848	A
I-849	A
I-850	C
I-851	A
I-852	A
I-853	A
I-854	A
I-855	C
I-856	B
I-857	A
I-858	A
I-859	A
I-860	A
I-861	A
I-862	B
I-863	A
I-864	A
I-865	A
I-866	A
I-867	A
I-868	A
I-869	A
I-870	A
I-871	B
I-872	A
I-873	C
I-874	C
I-875	A
I-876	C
I-877	A
I-878	A
I-879	C
I-880	A
I-881	B
I-882	A
I-883	A
I-884	A
I-885	A
I-886	A
I-887	A
I-888	A
I-889	C
I-890	A
I-891	A
I-892	A
I-893	C
I-894	A
I-895	A
I-896	A
I-897	B

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-898	A
I-899	A
I-900	A
I-901	B
I-902	A
I-903	B
I-904	A
I-905	A
I-906	A
I-907	B
I-908	A
I-909	A
I-910	A
I-911	C
I-912	B
I-913	B
I-914	A
I-915	C
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-919	A
I-920	A
I-921	B
I-922	A
I-923	B
I-924	A
I-925	C
I-926	A
I-927	B
I-928	B
I-929	A
I-930	A
I-931	A
I-932	B
I-933	A
I-934	A
I-935	A
I-936	B
I-937	C
I-938	B
I-939	A
I-940	A
I-941	A
I-942	A
I-943	A
I-944	A
I-945	A
I-946	A
I-947	A
I-948	A
I-949	C
I-950	B
I-951	A
I-952	A
I-953	B
I-954	A
I-955	A
I-956	A
I-957	A
I-958	A
I-959	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-960	A
I-961	A
I-962	A
I-963	A
I-964	C
I-965	A
I-966	B
I-967	A
I-968	A
I-969	A
I-970	A
I-971	A
I-972	B
I-973	A
I-974	B
I-975	A
I-976	B
I-977	A
I-978	B
I-979	B
I-980	A
I-981	A
I-982	B
I-983	A
I-984	A
I-985	B
I-986	A
I-987	A
I-988	A
I-989	D
I-990	C
I-991	C
I-992	A
I-993	A
I-994	A
I-995	A
I-996	A
I-997	A
I-998	A
I-999	A
I-1000	A
I-1001	C
I-1002	A
I-1003	B
I-1004	A
I-1005	B
I-1006	A
I-1007	B
I-1008	A
I-1009	B
I-1010	A
I-1011	B
I-1012	B
I-1013	A
I-1014	A
I-1015	C
I-1016	C
I-1017	A
I-1018	C
I-1019	B
I-1020	B
I-1021	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1022	A
I-1023	A
I-1024	A
I-1025	A
I-1026	A
I-1027	A
I-1028	B
I-1029	A
I-1030	A
I-1031	A
I-1032	B
I-1033	A
I-1034	A
I-1035	A
I-1036	B
I-1037	B
I-1038	A
I-1039	A
I-1040	B
I-1041	B
I-1042	A
I-1043	B
I-1044	B
I-1045	B
I-1046	A
I-1047	B
I-1048	A
I-1049	A
I-1050	A
I-1051	A
I-1052	A
I-1053	A
I-1054	A
I-1055	B
I-1056	B
I-1057	A
I-1058	B
I-1059	A
I-1060	A
I-1061	A
I-1062	A
I-1063	A
I-1064	A
I-1065	A
I-1066	A
I-1067	A
I-1068	A
I-1069	B
I-1070	A
I-1071	C
I-1072	A
I-1073	A
I-1074	A
I-1075	A
I-1076	A
I-1077	B
I-1078	A
I-1079	B
I-1080	A
I-1081	B
I-1082	A
I-1083	C

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1084	A
I-1085	A
I-1086	A
I-1087	A
I-1088	A
I-1089	A
I-1090	A
I-1091	A
I-1092	B
I-1093	A
I-1094	A
I-1095	A
I-1096	A
I-1097	A
I-1098	A
I-1099	A
I-1100	B
I-1101	A
I-1102	A
I-1103	C
I-1104	A
I-1105	A
I-1106	C
I-1107	A
I-1108	A
I-1109	A
I-1110	A
I-1111	A
I-1112	B
I-1113	A
I-1114	B
I-1115	C
I-1116	D
I-1117	A
I-1118	B
I-1119	A
I-1120	B
I-1121	A
I-1122	B
I-1123	A
I-1124	A
I-1125	D
I-1126	A
I-1127	D
I-1128	C
I-1129	C
I-1130	A
I-1131	A
I-1132	A
I-1133	C
I-1183	B
I-1184	A
I-1185	C
I-1186	A
I-1187	A
I-1188	C
I-1189	A
I-1190	A
I-1191	A
I-1192	A
I-1193	A
I-1194	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1195	C
I-1196	B
I-1197	A
I-1198	A
I-1199	B
I-1200	B
I-1201	B
I-1202	C
I-1203	A
I-1204	A
I-1205	A
I-1206	C
I-1207	A
I-1208	C
I-1209	A
I-1210	B
I-1211	A
I-1212	D
I-1213	A
I-1214	A
I-1215	A
I-1216	B
I-1217	A
I-1218	C
I-1219	A
I-1220	B
I-1221	B
I-1222	A
I-1223	B
I-1224	C
I-1225	A
I-1226	C
I-1227	A
I-1228	C
I-1229	A
I-1230	B
I-1231	A
I-1232	B
I-1233	C
I-1234	B
I-1235	A
I-1236	A
I-1237	D
I-1238	A
I-1239	A
I-1240	A
I-1241	A
I-1242	A
I-1243	C
I-1244	A
I-1245	B
I-1246	B
I-1247	A
I-1248	A
I-1249	A
I-1250	B
I-1251	C
I-1252	A
I-1253	D
I-1254	B
I-1255	B
I-1256	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1257	A
I-1258	D
I-1259	D
I-1260	B
I-1261	B
I-1262	C
I-1263	A
I-1264	C
I-1265	C
I-1266	A
I-1267	A
I-1268	D
I-1269	B
I-1270	C
I-1271	A
I-1272	C
I-1273	D
I-1274	A
I-1275	A
I-1276	B
I-1277	A
I-1278	B
I-1279	A
I-1280	A
I-1281	B
I-1282	C
I-1283	C
I-1284	B
I-1285	A
I-1286	A
I-1287	A
I-1288	A
I-1289	C
I-1290	D
I-1291	C
I-1292	A
I-1293	A
I-1294	A
I-1295	A
I-1296	A
I-1297	B
I-1298	D
I-1299	A
I-1300	C
I-1301	B
I-1302	A
I-1303	C
I-1304	B
I-1305	B
I-1306	C
I-1307	A
I-1308	D
I-1309	A
I-1310	A
I-1311	A
I-1312	D
I-1313	D
I-1314	A
I-1315	A
I-1316	C
I-1317	A
I-1318	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1319	C
I-1320	C
I-1321	A
I-1322	A
I-1323	C
I-1324	A
I-1325	A
I-1326	A
I-1327	A
I-1328	B
I-1329	D
I-1330	A
I-1331	C
I-1332	C
I-1333	C
I-1334	A
I-1335	A
I-1336	C
I-1337	A
I-1338	B
I-1339	B
I-1340	C
I-1341	D
I-1342	A
I-1343	A
I-1344	B
I-1345	A
I-1346	A
I-1347	C
I-1348	A
I-1349	C
I-1350	A
I-1351	A
I-1352	A
I-1353	C
I-1354	B
I-1355	C
I-1356	A
I-1357	D
I-1358	A
I-1359	A
I-1360	A
I-1361	B
I-1362	B
I-1363	B
I-1364	B
I-1365	A
I-1366	C
I-1367	A
I-1368	A
I-1369	A
I-1370	C
I-1371	A
I-1372	B
I-1373	A
I-1374	B
I-1375	C
I-1376	D
I-1377	A
I-1378	C
I-1379	C
I-1380	A

Compuesto	Kd JH2 de Tyk2
I-1381	B
I-1382	A
I-1383	C
I-1384	B
I-1385	B
I-1386	C
I-1387	C
I-1388	B
I-1389	B
I-1390	C
I-1391	A
I-1392	B
I-1393	A
I-1394	A
I-1395	B
I-1396	B
I-1397	B
I-1398	C
I-1399	C
I-1400	A
I-1401	A
I-1402	C
I-1403	B
I-1404	A
I-1405	C
I-1406	D
I-1407	A
I-1408	B
I-1409	B
I-1410	A
I-1411	C
I-1412	B
I-1413	C
I-1414	D
I-1415	B

Ejemplo 4. Ensayo de quinasa radioactiva de Tyk2 y JAK2

El sustrato peptídico, [KKSRGDYMTMQIG], (20 µM) se prepara en tampón de reacción (Hepes 20 mM a pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na_3PO_4 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%. Se añade la quinasa TYK2 (Invitrogen), seguido de los compuestos en DMSO. Se añade 33PATP para iniciar la reacción en ATP a 10 µM. Se incuba la reacción de quinasa durante 120 min a temperatura ambiente y las reacciones se aplicaron en mancha en papel de intercambio iónico P81 (Whatman n.º 3698-915), y después se lavaron extensamente en ácido fosfórico al 0,75%, antes de la lectura de los recuentos de radiactividad. Para el ensayo de la quinasa JAK2 (Invitrogen) se utiliza el sustrato de péptido poli[Glu:Tyr] (4:1), 0,2 mg/ml, en la misma reacción llevada a cabo para TYK2.

El ensayo de quinasa radioactiva de Tyk2 y JAK2 mide el porcentaje de inhibición en el dominio quinasa de Tyk2 (JH1) y el porcentaje de inhibición en el dominio quinasa de JAK2 (JH1). Los resultados del ensayo se expresan como porcentaje de inhibición a 10 µM.

Los resultados del ensayo de quinasa radioactiva de Tyk2 y JAK2 se presentan en la Tabla 3. Los compuestos indicados como “A” tenían un porcentaje de inhibición a 10 µM menor que 50; los compuestos indicados como “B” tenían un porcentaje de inhibición a 10 µM entre 50 y 70; los compuestos indicados como “C” tenían un porcentaje de inhibición a 10 µM entre 70 y 90; y los compuestos indicados como “D” tenían un porcentaje de inhibición a 10 µM mayor que 90.

Tabla 3. Ensayo de quinasa radioactiva de Tyk2 y JAK2

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-1	A	A
I-2	A	A
I-3	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-4	A	A
I-5	A	A
I-6	A	A
I-7	A	A
I-8	A	A
I-9	A	A
I-10	A	A
I-11	A	A
I-12	A	A
I-15	A	A
I-16	D	C
I-17	C	A
I-18	A	A
I-19	A	A
I-20	A	A
I-21	A	C
I-22	A	C
I-23	A	C
I-24	A	A
I-25	A	A
I-26	A	A
I-27	A	A
I-28	A	A
I-29	A	A
I-30	A	A
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	A	A
I-34	A	A
I-35	A	A
I-36	A	A
I-37	A	A
I-38	A	A
I-39	A	A
I-40	A	A
I-41	A	A
I-42	A	A
I-43	A	A
I-44	A	A
I-45	A	A
I-46	A	A
I-47	A	A
I-48	A	A
I-49	A	A
I-50	A	A
I-51	A	A
I-52	A	A
I-53	A	A
I-54	A	A
I-55	A	A
I-56	A	A
I-57	A	A
I-58	A	B
I-59	A	A
I-60	A	A
I-61	A	A
I-62	A	A
I-63	A	A
I-64	A	A
I-65	A	A
I-66	A	B
I-67	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-68	A	A
I-69	A	A
I-70	A	A
I-71	A	A
I-72	A	A
I-73	A	A
I-74	A	A
I-75	A	A
I-76	A	A
I-77	A	A
I-78	A	A
I-79	A	A
I-80	A	A
I-81	A	A
I-82	A	A
I-83	A	A
I-89	A	A
I-90	A	A
I-91	A	A
I-92	A	A
I-93	A	A
I-94	A	A
I-95	A	A
I-96	A	A
I-97	A	A
I-98	A	A
I-99	A	A
I-100	A	A
I-101	A	A
I-102	C	D
I-103	A	A
I-104	A	A
I-105	A	B
I-106	A	A
I-107	A	A
I-108	A	A
I-109	A	A
I-110	A	A
I-111	A	A
I-112	A	A
I-113	D	D
I-114	A	A
I-115	A	A
I-116	A	A
I-117	A	A
I-118	A	A
I-119	A	A
I-120	A	A
I-121	A	A
I-122	A	A
I-123	A	A
I-124	A	A
I-125	A	A
I-126	A	A
I-127	A	A
I-128	A	A
I-129	A	A
I-130	A	A
I-131	A	A
I-132	A	A
I-133	A	A
I-134	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-135	A	A
I-136	A	A
I-137	A	A
I-138	A	A
I-139	A	A
I-140	A	A
I-141	A	A
I-142	A	A
I-143	A	A
I-144	A	A
I-145	A	A
I-146	A	A
I-147	A	A
I-148	A	A
I-149	A	A
I-150	A	A
I-151	A	A
I-152	A	A
I-153	A	B
I-154	A	B
I-155	A	A
I-156	A	A
I-157	A	A
I-158	A	A
I-159	A	A
I-160	A	A
I-161	A	A
I-162	A	A
I-163	A	A
I-164	A	A
I-165	A	A
I-166	A	A
I-167	A	A
I-168	A	A
I-169	A	A
I-170	A	A
I-171	A	A
I-172	A	A
I-173	A	A
I-174	A	A
I-175	A	A
I-176	A	A
I-177	A	A
I-178	A	A
I-179	A	A
I-180	A	A
I-181	A	A
I-182	A	A
I-183	A	A
I-184	A	A
I-185	A	A
I-186	A	A
I-187	A	A
I-188	A	A
I-189	A	A
I-190	A	A
I-191	A	A
I-192	A	A
I-193	A	A
I-194	A	A
I-195	A	A
I-196	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-197	A	A
I-198	A	A
I-199	A	A
I-200	A	A
I-201	A	A
I-202	A	A
I-203	A	A
I-204	A	A
I-205	A	A
I-206	A	A
I-207	A	A
I-208	A	A
I-209	A	A
I-210	A	A
I-211	A	A
I-212	A	A
I-213	A	A
I-214	A	A
I-215	A	A
I-216	A	A
I-217	A	A
I-218	A	A
I-219	A	A
I-220	A	A
I-221	A	A
I-222	A	A
I-223	A	A
I-224	A	A
I-225	A	A
I-226	A	A
I-227	A	A
I-228	A	A
I-229	A	A
I-230	A	A
I-231	A	A
I-232	A	A
I-233	A	A
I-234	A	A
I-235	A	A
I-236	A	A
I-237	A	A
I-238	A	A
I-239	A	A
I-240	A	A
I-241	A	A
I-242	A	A
I-243	A	A
I-244	A	A
I-245	A	A
I-246	A	A
I-247	A	A
I-248	A	A
I-249	A	A
I-250	A	A
I-251	A	A
I-252	A	A
I-253	A	A
I-254	A	A
I-255	A	A
I-256	A	A
I-257	A	A
I-258	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-259	A	A
I-260	A	A
I-261	A	A
I-262	A	A
I-263	A	A
I-264	A	A
I-265	A	A
I-266	A	A
I-267	A	A
I-268	A	A
I-269	A	A
I-270	A	A
I-271	A	A
I-272	A	A
I-273	A	A
I-274	A	A
I-275	A	A
I-276	A	A
I-277	A	A
I-278	A	A
I-279	A	A
I-280	A	A
I-281	A	A
I-282	A	A
I-283	A	A
I-284	A	A
I-285	A	A
I-286	A	A
I-287	A	A
I-288	A	A
I-289	A	A
I-290	A	A
I-291	A	A
I-292	A	A
I-293	A	A
I-294	A	A
I-295	A	A
I-296	A	A
I-297	A	A
I-298	A	A
I-299	A	A
I-300	A	A
I-301	A	A
I-302	A	A
I-303	A	A
I-304	A	A
I-305	A	A
I-306	A	A
I-307	A	A
I-308	A	A
I-309	A	A
I-310	A	A
I-311	A	A
I-312	A	A
I-313	A	A
I-314	A	A
I-315	A	A
I-316	A	A
I-317	A	A
I-318	A	A
I-319	A	A
I-320	A	B

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-321	A	A
I-322	A	A
I-323	A	A
I-324	A	A
I-325	A	A
I-326	A	A
I-327	A	A
I-328	A	A
I-329	A	A
I-330	A	A
I-331	A	A
I-332	A	A
I-333	A	A
I-334	A	A
I-335	A	A
I-336	A	A
I-337	A	A
I-338	A	A
I-339	A	A
I-340	A	A
I-341	A	A
I-342	A	A
I-343	A	A
I-344	A	A
I-345	A	A
I-346	A	A
I-347	A	A
I-348	A	A
I-349	A	A
I-350	A	A
I-351	A	A
I-352	A	A
I-353	A	A
I-354	A	A
I-355	A	A
I-356	A	A
I-357	A	A
I-358	A	A
I-359	A	A
I-360	A	A
I-361	A	A
I-362	A	A
I-363	A	B
I-364	A	A
I-365	A	A
I-366	A	A
I-367	A	A
I-368	A	A
I-369	A	A
I-370	A	A
I-371	A	A
I-372	A	A
I-373	A	A
I-374	A	A
I-375	A	B
I-376	A	A
I-377	A	A
I-378	A	A
I-379	A	A
I-380	A	A
I-381	A	A
I-382	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-383	A	A
I-384	A	A
I-385	A	A
I-386	A	A
I-387	A	A
I-388	A	A
I-389	A	A
I-390	A	A
I-391	A	A
I-392	A	A
I-393	A	A
I-394	A	A
I-395	A	A
I-396	A	A
I-397	A	A
I-398	A	A
I-399	A	A
I-400	A	A
I-401	A	A
I-402	A	A
I-403	A	A
I-404	A	A
I-405	A	A
I-406	A	A
I-407	A	A
I-408	A	A
I-409	A	A
I-410	A	B
I-411	A	A
I-412	A	A
I-413	A	A
I-414	A	A
I-415	A	A
I-416	A	A
I-417	A	A
I-418	A	A
I-419	A	A
I-420	A	A
I-421	A	A
I-422	A	A
I-423	A	A
I-424	A	A
I-425	A	A
I-426	A	A
I-427	A	A
I-428	A	A
I-429	A	A
I-430	A	A
I-431	A	A
I-432	A	A
I-433	A	B
I-434	A	A
I-435	A	A
I-436	A	A
I-437	A	A
I-438	A	A
I-439	A	A
I-440	A	A
I-441	A	A
I-442	A	A
I-443	A	A
I-444	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-445	A	A
I-446	A	A
I-447	A	A
I-448	A	A
I-449	A	A
I-450	A	A
I-451	A	A
I-452	A	A
I-453	A	A
I-454	A	A
I-455	A	A
I-456	A	A
I-457	A	A
I-458	A	A
I-459	A	A
I-460	A	A
I-461	A	A
I-462	A	A
I-463	A	B
I-464	A	A
I-465	A	A
I-466	A	A
I-467	A	A
I-468	A	A
I-469	A	A
I-470	A	A
I-471	A	A
I-472	A	A
I-473	A	A
I-474	A	A
I-475	A	A
I-476	A	A
I-477	A	A
I-478	A	A
I-479	A	A
I-480	A	A
I-481	A	A
I-482	A	A
I-483	A	A
I-484	A	A
I-485	A	A
I-486	A	A
I-487	A	A
I-488	A	A
I-489	A	A
I-490	A	A
I-491	A	A
I-492	A	A
I-493	A	A
I-494	A	A
I-495	A	A
I-496	A	A
I-497	A	A
I-498	A	A
I-499	A	A
I-500	A	A
I-501	A	A
I-502	A	A
I-503	A	A
I-504	A	A
I-505	A	A
I-506	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-507	A	A
I-508	A	A
I-509	A	A
I-510	A	A
I-511	A	A
I-512	A	A
I-513	A	A
I-514	A	A
I-515	A	A
I-516	A	A
I-517	A	A
I-518	A	A
I-526	A	A
I-527	A	A
I-528	A	A
I-529	A	A
I-530	A	A
I-531	A	A
I-532	A	A
I-533	A	A
I-534	A	A
I-535	A	A
I-536	A	A
I-537	A	A
I-538	A	A
I-539	A	A
I-540	A	A
I-541	A	A
I-542	A	A
I-543	A	A
I-544	A	A
I-545	A	A
I-546	A	A
I-547	A	A
I-548	A	B
I-549	A	A
I-550	A	A
I-551	A	A
I-552	A	A
I-553	A	A
I-554	A	A
I-555	A	A
I-556	A	A
I-557	A	A
I-558	A	A
I-559	A	A
I-560	A	A
I-561	A	A
I-562	A	B
I-563	A	A
I-564	A	A
I-565	A	A
I-566	A	A
I-567	A	A
I-568	A	A
I-569	A	A
I-570	A	A
I-571	A	A
I-572	A	A
I-573	A	A
I-574	A	A
I-575	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-576	A	A
I-577	A	A
I-578	A	A
I-579	A	A
I-580	A	A
I-581	A	A
I-582	A	A
I-583	A	A
I-584	A	A
I-585	A	A
I-586	A	A
I-587	A	A
I-588	A	A
I-589	A	A
I-590	A	B
I-591	A	A
I-592	A	A
I-593	A	A
I-594	A	A
I-595	A	A
I-596	A	A
I-597	A	A
I-598	B	A
I-599	A	A
I-600	A	A
I-601	A	A
I-602	A	A
I-603	B	B
I-604	A	A
I-605	A	A
I-606	A	A
I-607	A	A
I-608	A	A
I-609	A	A
I-610	A	A
I-611	A	A
I-612	A	A
I-613	A	A
I-614	A	A
I-615	A	A
I-616	A	A
I-617	A	A
I-618	A	A
I-619	A	A
I-620	A	A
I-621	A	A
I-622	A	A
I-623	A	A
I-624	C	A
I-625	A	A
I-626	A	A
I-627	A	A
I-628	A	A
I-629	A	A
I-630	A	A
I-631	A	A
I-632	A	A
I-633	A	A
I-634	A	A
I-635	A	A
I-636	A	A
I-637	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-638	A	A
I-639	A	A
I-640	A	A
I-641	A	A
I-642	A	A
I-643	A	A
I-644	A	A
I-645	A	A
I-646	A	A
I-647	A	A
I-648	A	A
I-649	A	A
I-650	A	A
I-651	A	A
I-652	A	A
I-653	A	A
I-654	A	A
I-655	A	A
I-656	A	A
I-657	A	A
I-658	A	A
I-659	A	A
I-660	A	A
I-661	A	A
I-662	A	A
I-663	A	A
I-664	A	A
I-665	A	B
I-666	A	A
I-667	A	A
I-668	A	A
I-669	A	A
I-670	A	A
I-671	A	A
I-672	A	A
I-673	A	A
I-674	A	A
I-675	A	A
I-676	A	A
I-677	A	A
I-678	A	A
I-679	A	A
I-680	A	A
I-681	A	A
I-682	A	A
I-683	A	A
I-684	A	A
I-685	A	A
I-686	A	A
I-687	A	A
I-688	A	A
I-689	A	A
I-690	A	A
I-691	A	A
I-692	A	A
I-693	A	A
I-694	A	A
I-695	A	A
I-696	A	A
I-697	A	A
I-698	A	A
I-699	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-700	A	A
I-701	A	A
I-702	A	A
I-703	A	A
I-704	A	A
I-705	A	A
I-706	A	A
I-707	A	A
I-708	A	A
I-709	A	A
I-710	A	A
I-711	A	A
I-712	A	A
I-713	A	A
I-714	A	A
I-715	A	A
I-716	A	A
I-717	A	A
I-718	A	A
I-719	A	A
I-720	A	A
I-721	A	A
I-722	A	A
I-723	A	A
I-724	A	A
I-725	A	A
I-726	A	A
I-727	A	A
I-728	A	A
I-729	A	A
I-730	A	A
I-731	A	A
I-732	A	A
I-733	A	A
I-734	A	A
I-735	A	A
I-736	A	A
I-737	A	A
I-738	A	A
I-739	A	A
I-740	A	A
I-741	A	A
I-742	A	A
I-743	A	A
I-744	A	A
I-745	A	A
I-746	A	A
I-747	A	A
I-748	A	A
I-749	A	A
I-750	A	A
I-751	A	A
I-752	A	A
I-753	A	A
I-754	A	A
I-755	A	A
I-756	A	A
I-757	A	A
I-758	A	A
I-759	A	A
I-760	A	A
I-761	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-762	A	A
I-763	A	A
I-764	A	A
I-765	A	A
I-766	A	A
I-767	A	A
I-768	A	A
I-769	A	A
I-770	A	A
I-771	A	A
I-772	A	A
I-773	A	A
I-774	A	A
I-775	A	A
I-776	A	A
I-777	A	A
I-778	A	A
I-779	A	A
I-780	A	A
I-781	A	A
I-782	A	A
I-783	A	A
I-784	A	A
I-785	A	A
I-786	A	A
I-787	A	A
I-788	A	A
I-789	A	A
I-790	A	A
I-791	A	A
I-792	A	A
I-793	A	A
I-794	A	A
I-795	A	A
I-796	A	A
I-797	A	A
I-798	A	A
I-799	A	A
I-800	A	A
I-801	A	A
I-802	A	A
I-803	A	A
I-804	A	A
I-805	A	A
I-806	A	A
I-807	A	A
I-808	A	A
I-809	A	A
I-810	A	A
I-811	A	A
I-812	A	A
I-813	A	A
I-814	A	A
I-815	A	A
I-816	A	A
I-817	A	A
I-818	A	A
I-819	A	A
I-820	A	A
I-821	A	A
I-822	A	A
I-823	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-824	A	A
I-825	A	A
I-826	A	A
I-827	A	A
I-828	A	A
I-829	A	A
I-830	A	A
I-831	A	A
I-832	A	A
I-833	A	A
I-834	A	A
I-835	A	A
I-836	A	A
I-837	A	A
I-838	A	A
I-839	A	A
I-840	A	A
I-841	A	A
I-842	A	A
I-843	A	A
I-844	A	A
I-845	A	A
I-846	A	A
I-847	A	A
I-848	A	A
I-849	A	A
I-850	A	A
I-851	A	A
I-852	A	A
I-853	A	A
I-854	A	A
I-855	A	A
I-856	A	A
I-857	A	A
I-858	A	A
I-859	A	A
I-860	A	A
I-861	A	A
I-862	A	A
I-863	A	A
I-864	A	A
I-865	A	A
I-866	A	A
I-867	A	A
I-868	A	A
I-869	A	A
I-870	A	A
I-871	A	A
I-872	A	A
I-873	A	A
I-874	A	A
I-875	A	A
I-876	A	A
I-877	A	A
I-878	A	A
I-879	A	A
I-880	A	A
I-881	A	A
I-882	A	A
I-883	A	A
I-884	A	A
I-885	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-886	A	A
I-887	A	A
I-888	A	A
I-889	A	A
I-890	A	A
I-891	A	A
I-892	A	A
I-893	A	A
I-894	A	A
I-895	A	A
I-896	A	A
I-897	A	A
I-898	A	A
I-899	A	A
I-900	A	A
I-901	A	A
I-902	A	A
I-903	A	A
I-904	A	A
I-905	A	A
I-906	A	A
I-907	A	A
I-908	A	A
I-909	A	A
I-910	A	A
I-911	A	A
I-912	A	A
I-913	A	A
I-914	A	A
I-915	A	A
I-916	A	A
I-917	A	A
I-918	A	A
I-919	A	A
I-920	A	A
I-921	A	A
I-922	A	A
I-923	A	A
I-924	A	A
I-925	A	A
I-926	A	A
I-927	A	A
I-928	A	A
I-929	A	A
I-930	A	A
I-931	A	A
I-932	A	A
I-933	A	A
I-934	A	A
I-935	A	A
I-936	A	A
I-937	A	A
I-938	A	A
I-939	A	A
I-940	A	A
I-941	A	A
I-942	A	A
I-943	A	A
I-944	A	A
I-945	A	A
I-946	A	A
I-947	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-948	A	A
I-949	A	A
I-950	A	A
I-951	A	A
I-952	A	A
I-953	A	A
I-954	A	A
I-955	A	A
I-956	A	A
I-957	A	A
I-958	A	A
I-959	A	A
I-960	A	A
I-961	A	A
I-962	A	A
I-963	A	A
I-964	A	A
I-965	A	A
I-966	A	A
I-967	A	A
I-968	A	A
I-969	A	A
I-970	A	A
I-971	A	A
I-972	A	A
I-973	A	A
I-974	A	A
I-975	A	A
I-976	A	A
I-977	A	A
I-978	A	A
I-979	A	A
I-980	A	A
I-981	A	A
I-982	A	A
I-983	A	A
I-984	A	A
I-985	A	A
I-986	A	A
I-987	A	A
I-988	A	A
I-989	A	A
I-990	A	A
I-991	A	A
I-992	A	A
I-993	A	A
I-994	A	A
I-995	A	A
I-996	A	A
I-997	A	A
I-998	A	A
I-999	A	A
I-1000	A	A
I-1001	A	A
I-1002	A	A
I-1003	A	A
I-1004	A	A
I-1005	A	A
I-1006	A	A
I-1007	A	A
I-1008	A	B
I-1009	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 µM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 µM
I-1010	A	A
I-1011	A	A
I-1012	A	A
I-1013	A	A
I-1014	A	A
I-1015	A	A
I-1016	A	A
I-1017	A	A
I-1018	A	A
I-1019	A	A
I-1020	A	A
I-1021	A	A
I-1022	A	A
I-1023	A	A
I-1024	A	A
I-1025	A	A
I-1026	A	A
I-1027	A	A
I-1028	A	A
I-1029	A	A
I-1030	A	A
I-1031	A	A
I-1032	A	A
I-1033	A	A
I-1034	A	A
I-1035	A	A
I-1036	A	A
I-1037	A	A
I-1038	A	A
I-1039	A	A
I-1040	A	A
I-1041	A	A
I-1042	A	A
I-1043	A	A
I-1044	A	A
I-1045	A	A
I-1046	A	A
I-1047	A	A
I-1048	A	A
I-1049	A	A
I-1050	A	A
I-1051	A	A
I-1052	A	A
I-1053	A	A
I-1054	A	A
I-1055	A	A
I-1056	A	A
I-1057	A	A
I-1058	A	A
I-1059	A	A
I-1060	A	A
I-1061	A	A
I-1062	A	A
I-1063	A	A
I-1064	A	A
I-1065	A	A
I-1066	A	A
I-1067	A	A
I-1068	A	A
I-1069	A	A
I-1070	A	A
I-1071	A	A

Compuesto	% inhibición de JH1 de Tyk2 a 10 μM	% inhibición de JH1 de JAK2 a 10 μM
I-1072	A	A
I-1073	A	A
I-1074	A	A
I-1075	A	A
I-1076	A	A
I-1077	A	A
I-1078	A	A
I-1079	A	A
I-1080	A	A
I-1081	A	A
I-1082	A	A
I-1083	A	A
I-1084	A	A
I-1085	A	A
I-1086	A	A
I-1087	A	A
I-1088	A	A
I-1089	A	A
I-1090	A	A
I-1091	A	A
I-1092	A	A
I-1093	A	A
I-1094	A	A
I-1095	A	A
I-1096	A	A
I-1097	A	A
I-1098	A	A
I-1099	A	A
I-1100	A	A
I-1101	A	A
I-1102	A	A
I-1103	A	A
I-1104	A	A
I-1105	A	A
I-1106	A	A
I-1107	A	A
I-1108	A	A
I-1109	A	A
I-1110	A	A
I-1111	A	A
I-1112	A	A
I-1113	A	A
I-1114	A	A
I-1115	A	A
I-1116	A	A
I-1117	A	A
I-1118	A	A
I-1119	A	A
I-1120	A	A
I-1121	A	A
I-1122	A	A
I-1123	A	A
I-1124	A	A
I-1125	A	A
I-1126	A	A
I-1127	A	A
I-1128	A	A
I-1129	A2	A
I-1130	A	A

Ejemplo 5. Ensayo de Caliper de Tyk2 y JAK2

La máquina de Caliper emplea un ensayo de cambio de movilidad fuera de chip para detectar los sustratos peptídicos fosforilados de ensayos de quinasa, utilizando tecnología microfluídica. Los ensayos se llevaron a cabo con concentración de ATP equivalente a la Km de ATP, y con ATP 1 mM. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y luego se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (HEPES 25 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, Triton al 0,01%, EGTA 0,5 mM). Se añadieron 5 ul de compuesto diluido a los pocillos en primer lugar, luego, se añadieron 10 ul de mezcla de enzimas a los pocillos, seguido de 10 ul de la mezcla de sustratos (péptido y ATP en $MgCl_2$ 10 mM) para iniciar la reacción. La reacción se incubó a 28 ºC durante 25 min y después se añadieron 25 ul de tampón de parada (HEPES 100 mM, Brij-35 al 0,015%, EDTA 50 mM), seguido de la lectura con Caliper. JAK2 en concentración final 1 nM y TYK2 en 9,75 nM son de Carna, y los sustratos utilizados son ATP 20 y 16 uM, respectivamente. El ensayo de JAK2 usa el péptido 22 y TYK2 usa el péptido 30 (Caliper), cada uno 3 uM.

Ejemplo 6. pSTAT4 inducido por IL-12 en PBMC humanas

Las PBMC humanas se aíslan de la capa leucocitaria y se almacenan congelada para los ensayos según sea necesario. Las células para el ensayo se descongelan y resuspenden en medio completo que contiene suero, a continuación las células se diluyen a 1,67 E6 células/ml de manera que 120 µl por pocillo son 200.000 células. Se añaden 15 µl de compuesto o DMSO al pocillo a las concentraciones deseadas y se incuban durante 1 h a 37 C. Se añaden 15 µl de estímulo (concentración final de IL-12 1,7 ng/ml) durante 30 minutos antes de análisis de pSTAT4 y STAT4 total utilizando lisados de células preparados y analizados mediante reactivos de MSD de acuerdo con el protocolo del fabricante. La concentración final de DMSO del compuesto en el ensayo es 0,1%.

El ensayo de pSTAT4 inducido por IL-12 evalúa la inhibición de la fosforilación de STAT4 inducida por IL-12 mediada por Tyk2/JAK2 (complejo heterodimérico).

Los resultados de pSTAT4 inducido por IL-12 en PBMC humanas se presentan en la Tabla 4. Los compuestos indicados como “A” tenían una IC_{50} menor que 0,1 µM; los compuestos indicados como “B” tenían una IC_{50} entre 0,1 y 0,5 µM; los compuestos indicados como “C” tenían una IC_{50} entre 0,5 y 1,0 µM; y los compuestos indicados como “D” tenían una IC_{50} mayor que 1,0 µM.

Tabla 4. Resultados del ensayo de pSTAT4 inducido por IL-12 en PBMC humanas.

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (µM)
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	B
I-14	A
I-16	A
I-17	A
I-31	B
I-35	A
I-36	A
I-47	A
I-72	B
I-94	A
I-95	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-110	A
I-115	A
I-117	A
I-121	B
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-126	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-127	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-141	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-147	A
I-151	A
I-153	A
I-154	A
I-156	A
I-158	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-170	A
I-175	A
I-176	A
I-177	A
I-182	A
I-190	A
I-192	A
I-193	A
I-194	A
I-198	A
I-211	B
I-215	A
I-216	A
I-217	A
I-219	A
I-220	A
I-222	A
I-223	A
I-224	A
I-225	A
I-233	A
I-234	A
I-235	A
I-236	A
I-238	A
I-240	A
I-243	A
I-244	A
I-246	A
I-250	A
I-255	A
I-258	A
I-259	A
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-265	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-266	A
I-269	A
I-272	A
I-274	A
I-275	A
I-276	A
I-277	B
I-281	B
I-282	B
I-283	A
I-284	A
I-285	A
I-288	A
I-290	A
I-292	A
I-294	A
I-295	A
I-296	A
I-303	A
I-305	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-314	A
I-315	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-321	A
I-323	A
I-324	A
I-326	A
I-329	A
I-330	A
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-342	A
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-354	A
I-357	A
I-359	B
I-360	A
I-362	A
I-363	A
I-365	A
I-366	A
I-368	A
I-369	A
I-370	A
I-371	B
I-372	A
I-373	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-374	A
I-375	A
I-377	B
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-399	A
I-401	A
I-404	D
I-405	B
I-406	B
I-407	A
I-408	B
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-413	A
I-415	A
I-417	B
I-423	A
I-425	A
I-426	A
I-428	A
I-429	A
I-435	B
I-438	A
I-448	A
I-474	A
I-483	A
I-499	A
I-500	A
I-510	A
I-522	A
I-539	A
I-540	A
I-541	B
I-544	A
I-545	B
I-547	B
I-551	A
I-559	A
I-560	A
I-562	A
I-563	A
I-570	A
I-578	A
I-585	A
I-586	A
I-590	A
I-591	A
I-592	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-603	A
I-606	B
I-607	A
I-612	A
I-621	A
I-630	A
I-635	A
I-637	A
I-639	A
I-640	A
I-658	A
I-661	A
I-665	A
I-667	A
I-670	A
I-673	A
I-676	A
I-677	A
I-680	A
I-681	A
I-693	A
I-694	A
I-706	A
I-709	A
I-710	B
I-711	A
I-712	A
I-715	A
I-716	A
I-718	A
I-722	A
I-725	A
I-740	A
I-747	B
I-748	A
I-750	A
I-751	A
I-756	B
I-759	A
I-762	A
I-770	A
I-772	A
I-773	A
I-776	B
I-782	A
I-783	A
I-789	A
I-790	A
I-798	A
I-805	A
I-811	A
I-814	A
I-815	A
I-816	A
I-817	A
I-819	A
I-820	A
I-825	A
I-827	B
I-829	A
I-834	B
I-837	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-840	A
I-842	A
I-843	A
I-847	B
I-849	B
I-854	A
I-857	B
I-860	A
I-861	A
I-863	A
I-864	B
I-877	A
I-883	A
I-886	A
I-887	A
I-888	A
I-890	A
I-891	A
I-892	A
I-893	D
I-895	A
I-900	A
I-902	A
I-904	A
I-908	A
I-914	A
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-922	A
I-926	A
I-930	A
I-943	A
I-946	A
I-951	A
I-952	B
I-959	A
I-960	A
I-961	A
I-973	A
I-975	A
I-980	A
I-984	A
I-988	A
I-992	A
I-995	A
I-1000	A
I-1002	A
I-1133	A
I-1283	A
I-1286	A
I-1293	A
I-1296	A
I-1299	A
I-1309	A
I-1312	A
I-1314	A
I-1319	A
I-1321	A
I-1323	A
I-1325	A
I-1328	A

Compuesto	IC_{50} IL-12-pSTAT4 (μM)
I-1331	A
I-1333	A
I-1343	A
I-1350	A
I-1353	A
I-1354	A
I-1362	A
I-1364	A
I-1365	A
I-1366	A
I-1369	A
I-1373	A
I-1374	A
I-1377	A
I-1378	A
I-1381	A
I-1382	A
I-1385	A
I-1387	A
I-1388	A
I-1389	A
I-1395	A
I-1398	A
I-1411	A

Ejemplo 7. PSTAT5 inducido por GM-CSF en PBMC humanas

Las células se preparan para el análisis como en el procedimiento anterior y se añaden 15 μl de GM-CSF (concentración final 5 ng/ml) durante 20 minutos antes del análisis de pSTAT5 y STAT5 total utilizando lisados de células preparados y analizados mediante reactivos de MSD de acuerdo con el protocolo del fabricante. La concentración final de DMSO del compuesto en el ensayo es 0,1%.

El ensayo de PSTAT5 inducido por GM-CSF es un ensayo de selectividad celular de JAK2 que evalúa inhibición de la fosforilación de STAT5 inducida por GM-CSF mediada por el complejo homodimérico JAK2/JAK2.

Los resultados del ensayo de pSTAT5 inducido por GM-CSF se presentan en la Tabla 5. Los compuestos indicados como “A” tenían una IC_{50} > 50 μM; los compuestos indicados como “B” tenían un resultado de IC_{50} de >12,5, >20, >25 o >30 μM; los compuestos indicados como “C” tenían un resultado de IC_{50} de >2,5 o >10 μM; y los compuestos indicados como “D” tenían un resultado de IC_{50} de >0,3,>0,5 o >1,0 μM.

Tabla 5. Resultados del ensayo de pSTAT5 inducido por GM-CSF.

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	B
I-5	A
I-6	A
I-7	B
I-8	A
I-14	A
I-16	C
I-17	C
I-31	D
I-35	D
I-36	B
I-47	D
I-72	B
I-94	A
I-95	A

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-105	B
I-106	B
I-107	C
I-110	A
I-115	B
I-117	C
I-121	B
I-122	C
I-123	A
I-124	B
I-126	A
I-127	B
I-131	B
I-132	C
I-133	B
I-135	C
I-136	C
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-141	A
I-143	A
I-144	A
I-145	A
I-147	A
I-151	A
I-153	B
I-154	B
I-156	B
I-158	A
I-160	B
I-161	B
I-162	C
I-163	C
I-164	A
I-165	C
I-170	A
I-175	B
I-176	A
I-177	B
I-182	C
I-190	B
I-192	B
I-193	B
I-194	B
I-198	C
I-211	A
I-215	A
I-216	B
I-217	A
I-219	B
I-220	B
I-222	C
I-223	B
I-224	A
I-225	A
I-233	A
I-234	C
I-235	C
I-236	C
I-238	A
I-240	C

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-243	C
I-244	B
I-246	C
I-250	B
I-255	A
I-258	A
I-259	B
I-261	C
I-263	C
I-269	A
I-272	B
I-274	B
I-275	A
I-276	A
I-277	A
I-281	C
I-262	C
I-283	A
I-284	B
I-285	A
I-288	C
I-290	C
I-292	C
I-294	B
I-296	A
I-303	A
I-265	B
I-266	B
I-282	C
I-309	B
I-310	C
I-295	A
I-305	B
I-317	C
I-318	C
I-319	C
I-321	C
I-311	B
I-323	C
I-312	B
I-326	A
I-314	C
I-315	B
I-324	A
I-329	C
I-330	C
I-331	B
I-332	C
I-333	B
I-334	A
I-342	B
I-343	B
I-344	B
I-345	A
I-346	C
I-347	A
I-350	A
I-352	A
I-354	C
I-357	C
I-359	B
I-360	A

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-362	A
I-363	A
I-365	A
I-366	A
I-368	B
I-369	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-377	A
I-378	B
I-379	C
I-380	B
I-381	B
I-384	D
I-385	C
I-386	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	B
I-395	B
I-396	A
I-397	A
I-399	B
I-401	B
I-406	B
I-407	B
I-409	B
I-410	B
I-411	A
I-413	A
I-415	A
I-417	A
I-423	A
I-425	A
I-426	A
I-428	A
I-429	A
I-435	A
I-438	A
I-448	A
I-474	B
I-483	A
I-499	A
I-500	A
I-510	A
I-522	A
I-539	A
I-540	B
I-541	A
I-544	C
I-545	C
I-547	A
I-551	C
I-559	A
I-560	C
I-562	A
I-563	A
I-570	A
I-578	A
I-585	B

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-586	A
I-590	B
I-591	B
I-592	B
I-603	C
I-606	B
I-607	A
I-612	A
I-621	A
I-630	C
I-635	A
I-637	B
I-639	B
I-640	B
I-658	A
I-661	B
I-665	C
I-667	B
I-670	A
I-673	A
I-676	C
I-677	C
I-680	B
I-681	B
I-693	A
I-694	A
I-706	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A
I-712	B
I-715	C
I-716	C
I-718	B
I-722	B
I-725	C
I-740	C
I-747	B
I-748	C
I-750	C
I-751	B
I-756	A
I-759	A
I-762	C
I-770	C
I-772	D
I-773	B
I-776	B
I-782	A
I-783	A
I-789	B
I-790	B
I-798	A
I-805	B
I-811	A
I-814	A
I-815	B
I-816	C
I-817	C
I-819	A
I-820	B
I-825	A

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-827	A
I-829	A
I-834	A
I-837	B
I-840	A
I-842	A
I-843	C
I-847	A
I-849	A
I-854	A
I-857	A
I-860	A
I-863	A
I-864	A
I-877	A
I-878	A
I-883	B
I-886	D
I-887	A
I-888	A
I-890	B
I-891	A
I-892	B
I-895	A
I-902	A
I-904	A
I-908	A
I-914	A
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-922	A
I-926	C
I-930	A
I-943	A
I-946	A
I-951	A
I-952	C
I-955	B
I-957	A
I-958	A
I-959	A
I-960	A
I-961	A
I-962	A
I-963	A
I-965	A
I-969	A
I-971	A
I-973	A
I-975	A
I-980	A
I-984	A
I-988	A
I-992	A
I-993	A
I-995	A
I-996	A
I-999	A
I-1000	A
I-1002	A
I-1004	B

Compuesto	IC_{50} PBMC_GMCSF _pSTAT5 (μM)
I-1010	A
I-1013	B
I-1014	A
I-1017	B
I-1022	B
I-1023	A
I-1025	A
I-1027	A
I-1029	C
I-1035	C
I-1038	A
I-1042	C
I-1048	C
I-1049	A
I-1050	A
I-1051	A
I-1052	A
I-1053	B
I-1057	A
I-1059	A
I-1062	A
I-1063	A
I-1066	A
I-1067	B
I-1070	B
I-1073	A
I-1074	A
I-1080	A
I-1082	A
I-1086	A
I-1088	A
I-1093	A
I-1094	A
I-1095	A
I-1096	A
I-1097	A
I-1098	A
I-1099	A
I-1101	A
I-1102	C
I-1105	A
I-1107	C
I-1117	A
I-1378	A
I-1398	A

Ejemplo 8. Estudios de IFNγ inducido por IL-12 en ratón ex vivo

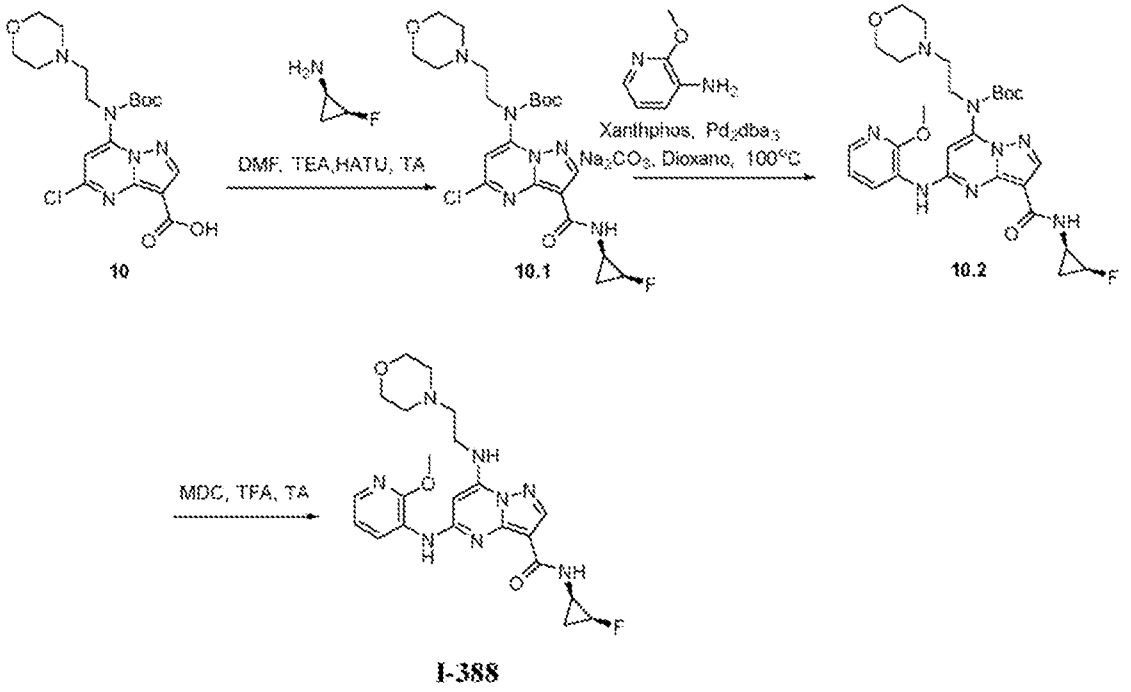
Se administra a ratones C57BL6 una sola dosis oral de vehículo o diferentes dosis de compuesto en un volumen de 10 ml/kg. De 30 minutos a 1 hora después de la administración de la dosis, los animales se sacrificaron y se recogió sangre a través de la vena cava en tubos de recogida de sangre con heparina de sodio y se invirtieron varias veces. Después la sangre se siembra en placas recubiertas con anti-CD3 y se estimulan con 2 ng/ml de IL-12 de ratón en medio RPMI durante 24 horas a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO_2. Al final de la incubación, la sangre se centrifuga a 260 g durante 5 minutos para recoger el líquido sobrenadante. La concentración de IFNγ en el líquido sobrenadante se determina con el kit de MSD de IFNγ de ratón según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). En el momento de recoger la sangre, se recoge plasma para el análisis de nivel de fármaco por LC-MS/MS.

Ejemplo 9. Ensayo de proliferación celular de T-ALL

Líneas celulares de T-ALL KOPT-K1, HPB-ALL, DND-41, PEER y CCRF-CEM se cultivan en medio RPMI-1640 con suero bovino fetal al 10% y penicilina/estreptomicina. Las células se siembran por triplicado a 1 x

10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Las líneas celulares de T-ALL DU.528, LOUCY, y SUP-T13 se cultivan en el mismo medio y se siembran a una densidad de 1,5 x 10^4 células por pocillo. Las células se tratan con DMSO o concentraciones diferentes de cada compuesto. La viabilidad celular tras la exposición al fármaco durante 72 horas se evalúa mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiterc-Glo (Promega). Se añade el reactivo CellTiter-Glo al pocillo y se incuba durante 10 minutos. La luminiscencia se mide posteriormente utilizando un lector de placas de luminiscencia de 96 pocillos. La viabilidad celular se calcula utilizando las muestras tratadas como DMSO como 100%. El valor de IC_{50} se calcula mediante regresión no lineal usando el software GrphPad Prism.

Ejemplo 10: N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-((2-morfolinoetil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-388**.



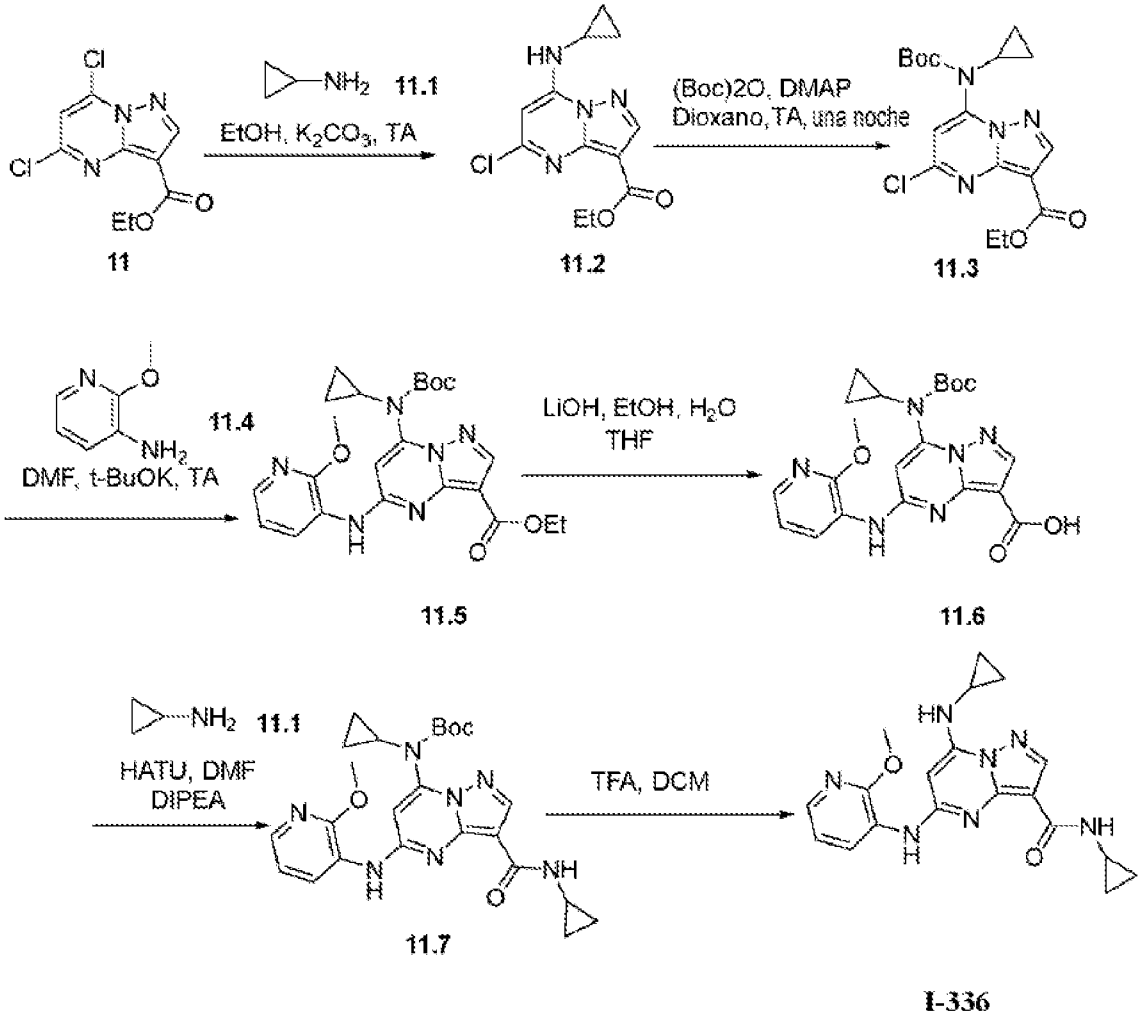
Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-387**. para obtener **1.** (Rendimiento: 64,66%). MS (ES): *m/z* 426,15 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.1.** (0,200 g, 39,19%), MS (ES): 483,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2.** (0,058 g, 24,54%), MS (ES): 571,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-388**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-388** (0,036 g, 75,28%), MS (ES): *m/z* 471,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,38%, pureza por HPLC: 98,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,89-7,88 (d, *J*=3,6Hz 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,05(s, 1H), 4,87-4,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 4H) 3,34 (s, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz ,1H), 2,63-2,59 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,76(bs, 1H).

Ejemplo 11: N-ciclopropil-7-(ciclopropilamino)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-336**.



Síntesis del compuesto **11**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo A para obtener **11**.

Síntesis del compuesto **11.2**. A una solución de **1** (5 g, 19,23 mmol, 1,0 eq) y **11.1** (1,21 g, 21,15 mmol, 1,1 eq) en etanol (50 ml) se añadió carbonato de potasio (2,92 g, 21,15 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 13% para obtener **1.2** puro (4 g, 74,12%). MS (ES): *m/z* 281,71 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **11.3**. A una solución enfriada de **11.2** (4 g, 14,25 mmol, 1,0 eq), en dioxano (30 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,66 g, 21,37 mmol, 1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,173 g, 1,42 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 11% para obtener **1.3** (4,2 g, 77,44%). MS (ES): *m/z* 381,83 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **11.5**. A una solución enfriada de **11.3** (0,800 g, 2,10 mmol, 1,0 eq) y **11.4** (0,290 g, 2,31 mmol, 1,1 eq) en dimetilformamida (8 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (5,2 ml, 5,26 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 18% para obtener **1.5.** puro. (0,500 g, 50,80%). MS (ES):

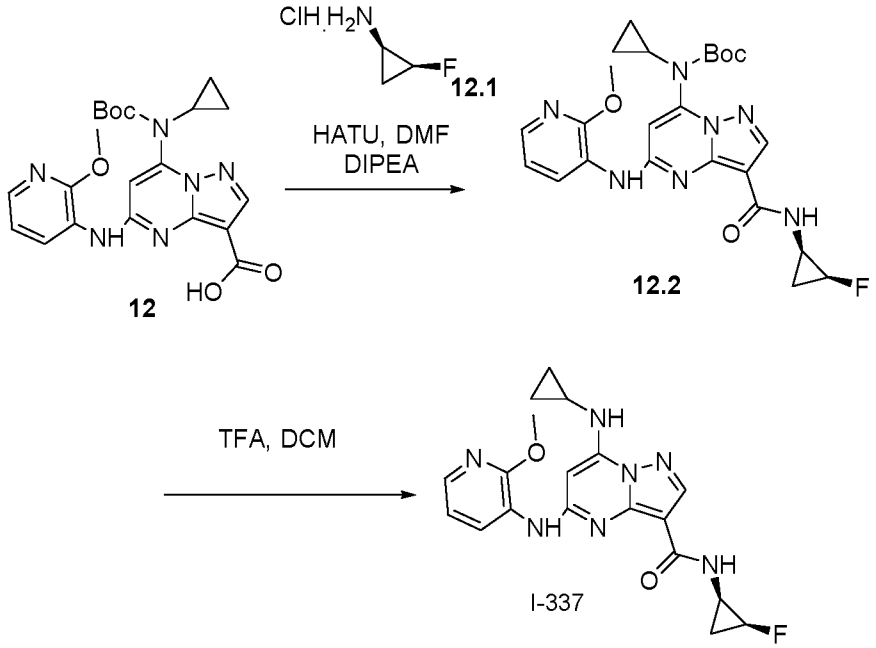
m/z 469,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **11.6.** A una solución de **11.5** (0,500 g, 1,07 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 2:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,449 g, 10,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,2% para obtener **11.6** puro (0,400 g, 85,10%). MS (ES): *m/z* 441,46 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **11.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **11.7.** (0,060 g, 55,11%). MS (ES): *m/z* 480,44 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-336**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-336** (0,025 g, 52,66%). MS (ES): *m/z* 380,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,949-7,941 (d, *J*= 3,2Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,84-00,82 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 4H), 0,34-0,36 (m, 2H).

Ejemplo 12: 7-(ciclopropilamino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-337**.

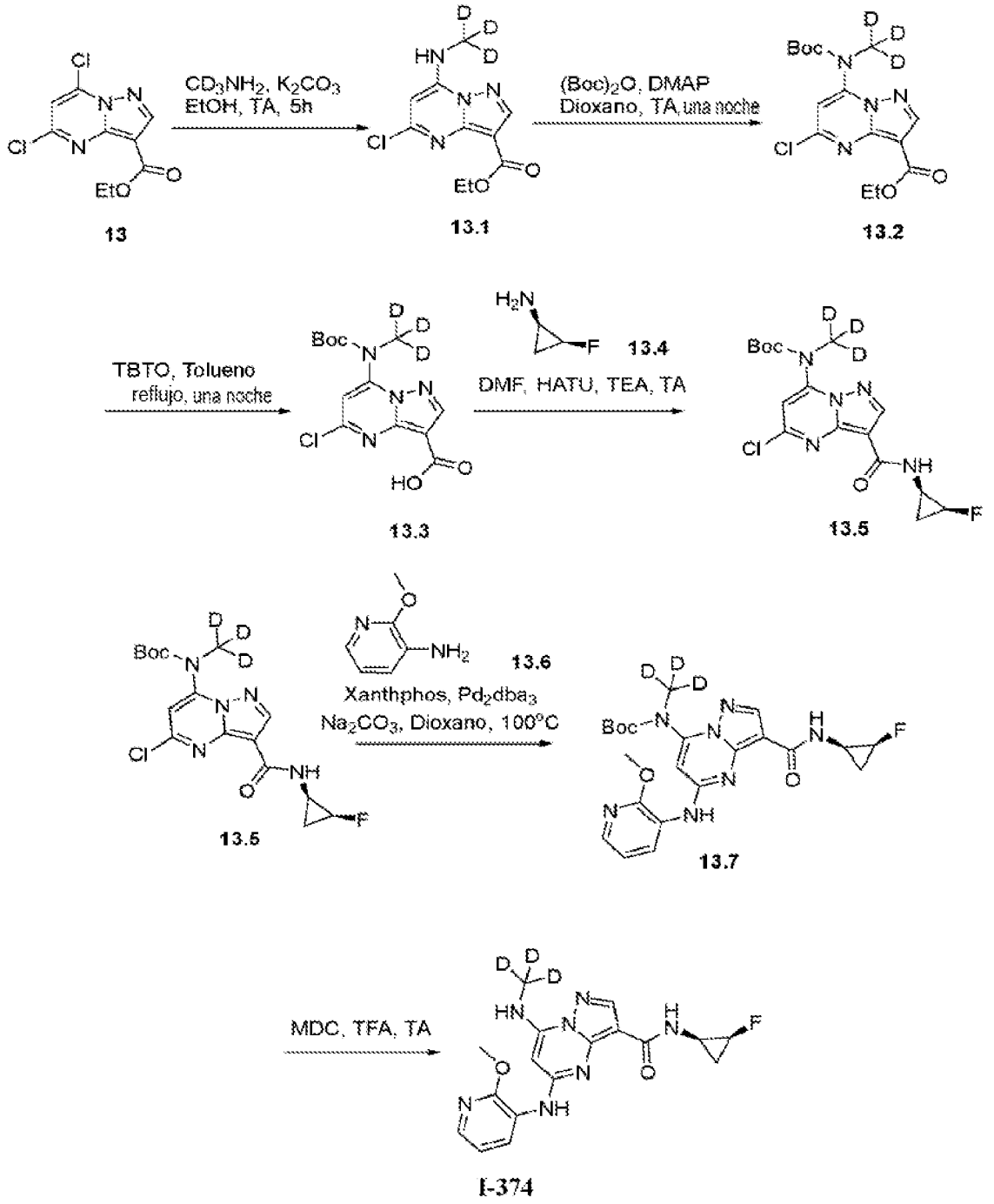


Síntesis del compuesto **12**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-336**.

Síntesis del compuesto **12.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2** (0,070 g, 61,97%), MS (ES): *m/z* 498,53 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-337**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-337** (0,050 g, 89,42%), MS (ES): *m/z* 398,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,62%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,01-6,99 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,87-4,69 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,60 (bs, 1H), 1,26-1,10 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 2H).

Ejemplo 13: N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-374**.



Síntesis del compuesto **13**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento experimental [0002] de la síntesis de núcleo (Rendimiento: 69,85%). MS (ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **13.1.** A una solución de **13** (1,5 g, 5,76 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 ml), se añadió metil-D3-amina (0,215 g, 6,33 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,873 g, 6,33 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **13.1.** (1,5 g, rendimiento: 100%). MS (ES): *m/z* 258,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **13.2.** A una solución de **13.1** (1,5 g, 5,82 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se

añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,071 g, 0,58 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,53 g, 11,64 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **13.2.** (1,2 g, 57,62%). MS (ES): *m/z* 358,13 $[M+H]^+$.

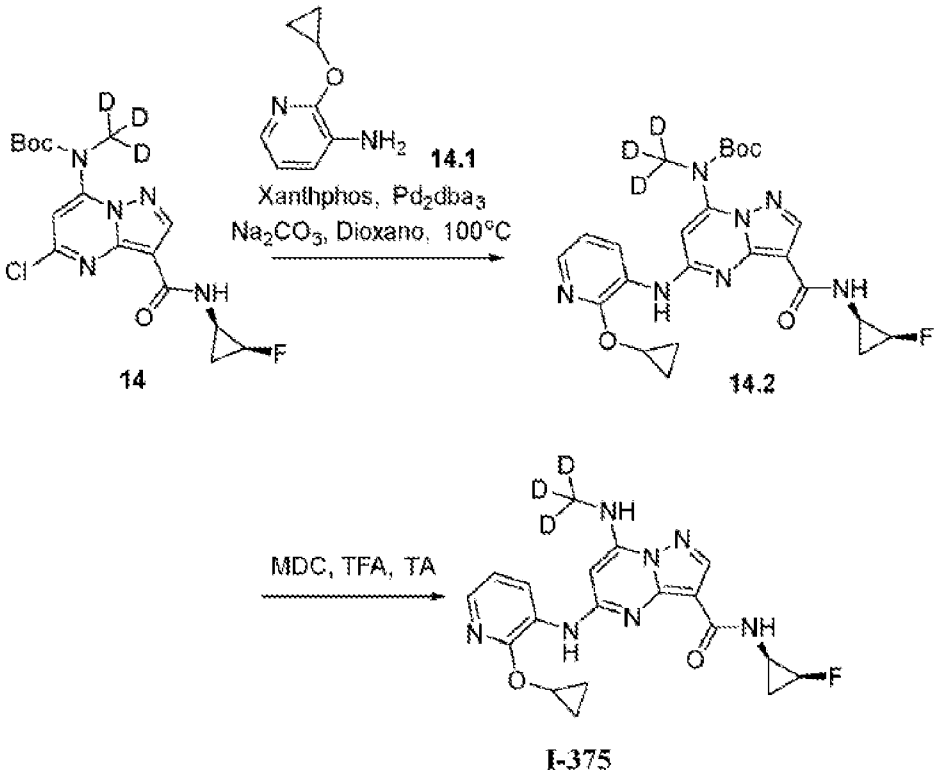
Síntesis del compuesto **13.3.** A una suspensión de **13.2.** (1,2 g, 3,35 mmol, 1,0 eq) en tolueno (20 ml) se añadió óxido de tributilestaño (3,99 g, 6,7 mmol, 2,0) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en solución saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con hexano. La capa acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH~5-6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se trituró con hexano para obtener **13.3** puro. (1 g, 90,42%). MS (ES): *m/z* 330,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **13.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **13.5.** (0,480 g, 40,92%), MS (ES): 387,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **13.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **13.7**. (0,065 g, 52,99%), MS (ES): 475,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-374**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-374** (0,028 g, 54,60%), MS (ES): *m/z* 375,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,13%, pureza por HPLC: 98,12%, HPLC quiral: 98,42%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24-8,20 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 2,90 (bs, 1H), 1,24-1,13 (m, 2H), 1,05-1,04 (m, 2H), 0,76-0,70 (m, 1H).

Ejemplo 14: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-375**.



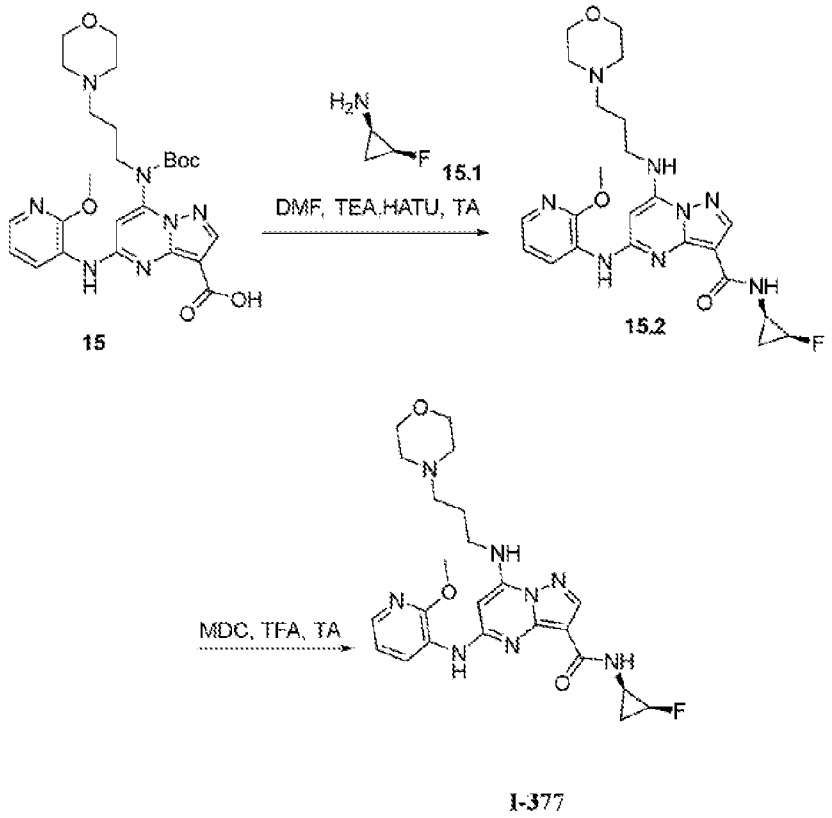
Síntesis del compuesto **14**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-374** para obtener **14.** (Rendimiento: 40,92%), MS (ES): *m/z* 387,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **14.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-366** para obtener **14.1.** (Rendimiento: 79,98%), MS (ES): *m/z* 151,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **14.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **14.2.** (0,070 g, 54,10%), MS (ES): 501,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-375**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-375** (0,035 g, 62,50%), MS (ES): *m/z* 401,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,08%, pureza por HPLC: 97,25%, HPLC quiral: 99,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,92 (bs, 2H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,90 (bs, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 1,24 (bs, 2H), 0,76-0,75 (m, 5H).

Ejemplo 15: N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-((3-morfolinopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-377**.

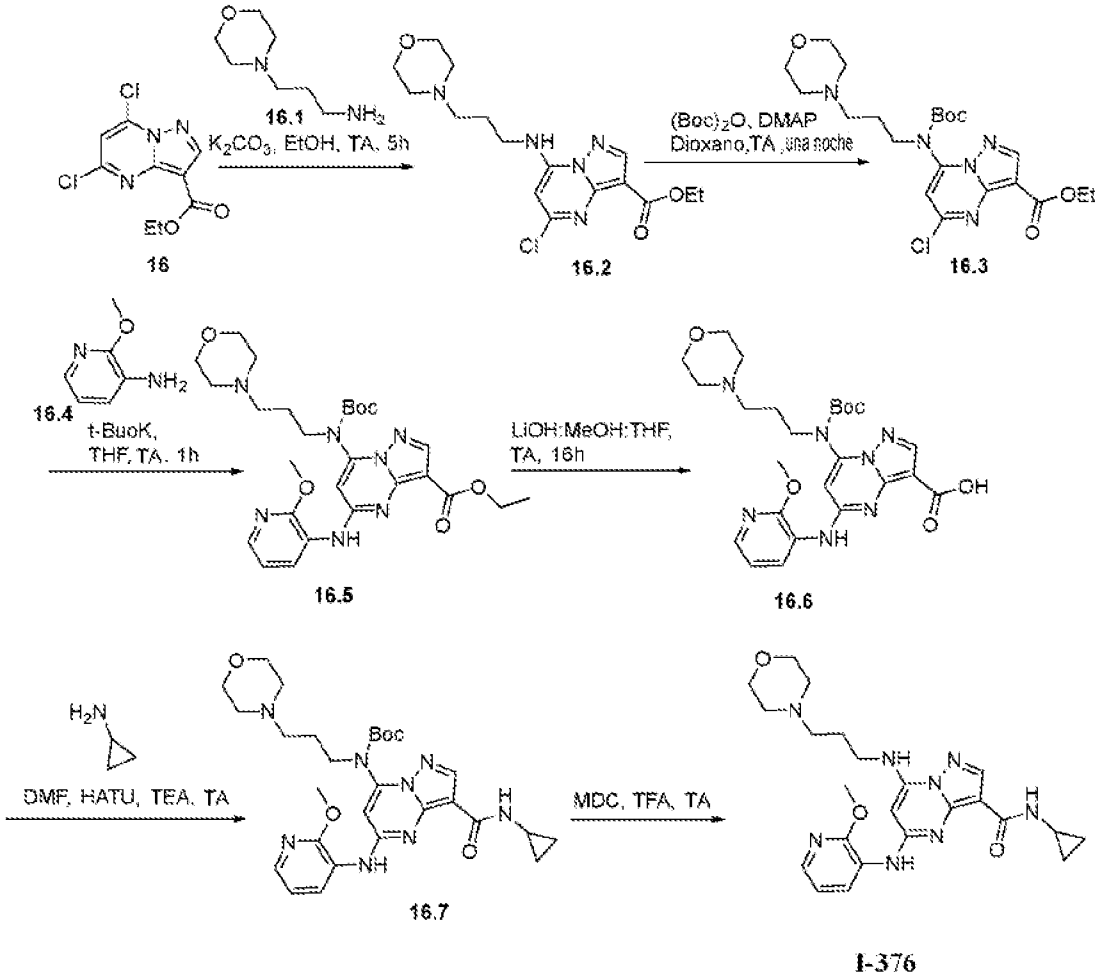


Síntesis del compuesto **15**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-376** para obtener **1.** (Rendimiento: 78,4%), MS (ES): *m/z* 588,44 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **15.2**. A una solución de **1** (0,150 g, 0,284 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,216 g, 0,569 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A este se añadió diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,42 mmol, 5,0 eq) seguido de la adición de **1** (0,140 g, 0,569 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en diclorometano en metanol al 1,5% para obtener **1.2**. (0,130 g, 93,2%). MS (ES): *m/z* 485,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-377**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-377** (0,050 g, 55,56%), MS (ES): *m/z* 485,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,78%, pureza por HPLC: 96,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,24-8,23 (m, 3H), 7,90-7,89 (d, *J*=3,6Hz ,1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,92-2,90 (t, *J*=9,6Hz, 1H) 2,42-2,39 (d, *J*=12,8Hz, 6H), 1,86-1,83 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 1,21-1,08 (m, 2H), 0,87 (s, 1H), 0,78 (s, 1H).

Ejemplo 16: N-ciclopropil-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-((3-morfolinopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-376**.



Síntesis del compuesto **16.**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general [0002] de la síntesis de núcleo para obtener **16**. (35 g, 69,85%). MS (ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **16.2.** A una solución de **16** (2,2 g, 8,46 mmol, 1,0 eq), en etanol (25 ml) se añadió **16.2** (1,3 g, 9,30 mmol, 1,1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **16.2** puro (1,5 g, 48,21%). MS (ES): *m/z* 368,83 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **16.3**. A una solución de **16.2** (1,5 g, 4,08 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (49 mg, 40,8 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,7 g, 8,15 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **16.3** (1,5 g, 78,61%). MS (ES): *m/z* 468,9 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **16.5.** A una suspensión de **16.3** (2 g, 4,21 mmol, 1,0 eq) y **1.4** (0,7 g, 5,55 mmol, 1,3 eq) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (8,5 ml, 8,52 mmol, 2,0) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 50% para obtener **16.5** puro (2 g, 84,42%), MS (ES): *m/z* 556,28 $[M+H]^+$.

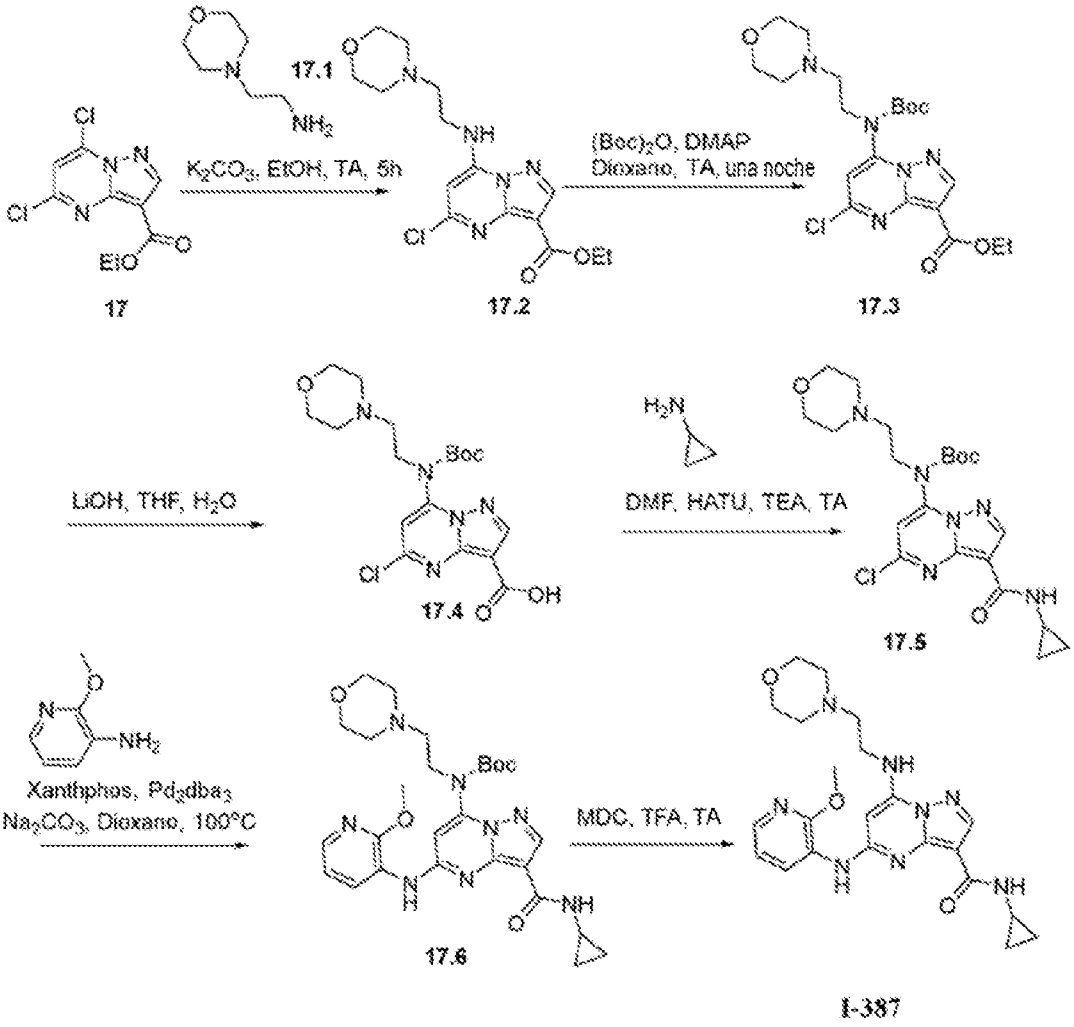
Síntesis del compuesto **16.6.** A una suspensión de **16.5** (2 g, 3,60 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano:agua (20

ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (1,5 g, 36,01 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **16.6** (1,5 g, 78,4%). MS (ES): *m/z* 528,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **16.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **16.7**. (0,480 g, 40,92%), MS (ES): 567,1 $[M+H]^{+\backslash}$

Síntesis del compuesto **I-376**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-376** (0,050 g, 60,73%), MS (ES): *m/z* 467,3 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 6H), 1,86-1,82 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).

Ejemplo 17: N-ciclopropil-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-((2-morfolinoetil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-387**.



Síntesis del compuesto **17.2.** A una solución de **17** (2,2 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en etanol (22 ml), se añadió **17.1** (1,20 g, 9,30 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,28 g, 9,3 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a TA durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **17.2** (1,8 g, rendimiento: 60,14%). MS (ES): *m/z* 354,13 M+H]$^+$.

Síntesis del compuesto **17.3**. A una solución de **17.2** (1,8 g, 5,09 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,062 g, 0,50 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,66 g, 7,63, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua, el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **17.3.** (1,5 g, 64,95%). MS (ES): *m/z* 454,18 $[M+H]^+$.

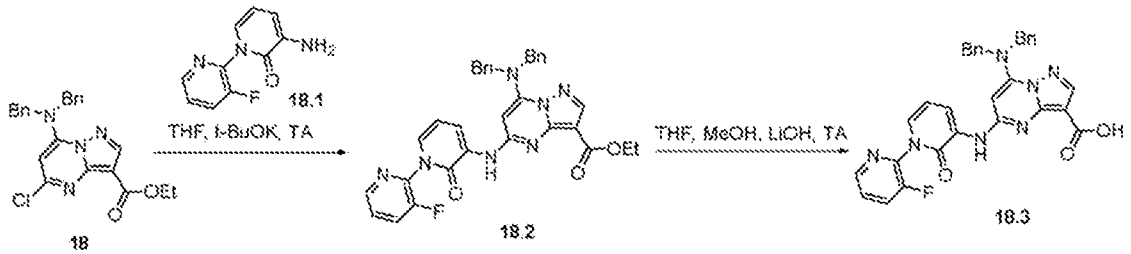
Síntesis del compuesto **17.4**. A una solución de **17.3** (1,5 g, 3,31 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,39 g, 33,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **17.4** puro (0,910 g, 64,66%). MS (ES): *m/z* 426,15 $[M+H]^+$.

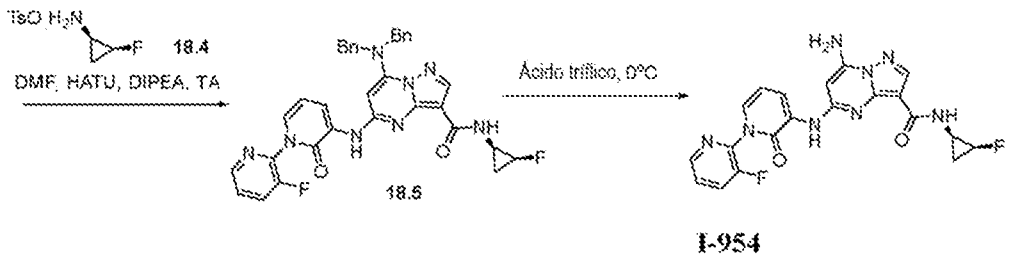
Síntesis del compuesto **17.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **17.5** (0,170 g, 34,60%), MS (ES): 465,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **17.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **17.6** (0,070 g, 45,30%), MS (ES): 553,28 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-387**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-387** (0,034 g, 59,32%), MS (ES): *m/z* 453,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 99,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=3,6Hz 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,80-2,76 (s, 1H), 2,62-2,60 (d, *J*=6,8Hz ,2H), 2,59-2,46 (m, 4H), 0,73-0,68 (m, 2H), 0,36 (bs, 2H).

Ejemplo 18: 7-amino-5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida I-954.





Síntesis del compuesto **18**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **18**. MS (ES): *m/z* 421,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **18.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 (I-144) para obtener **18.1.** (Rendimiento: 80,70%), MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **18.2:** A una solución enfriada de **18** (0,1 g, 0,23 mmol, 1,0 eq), y **18.1.** (0,047 g, 0,23 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano)

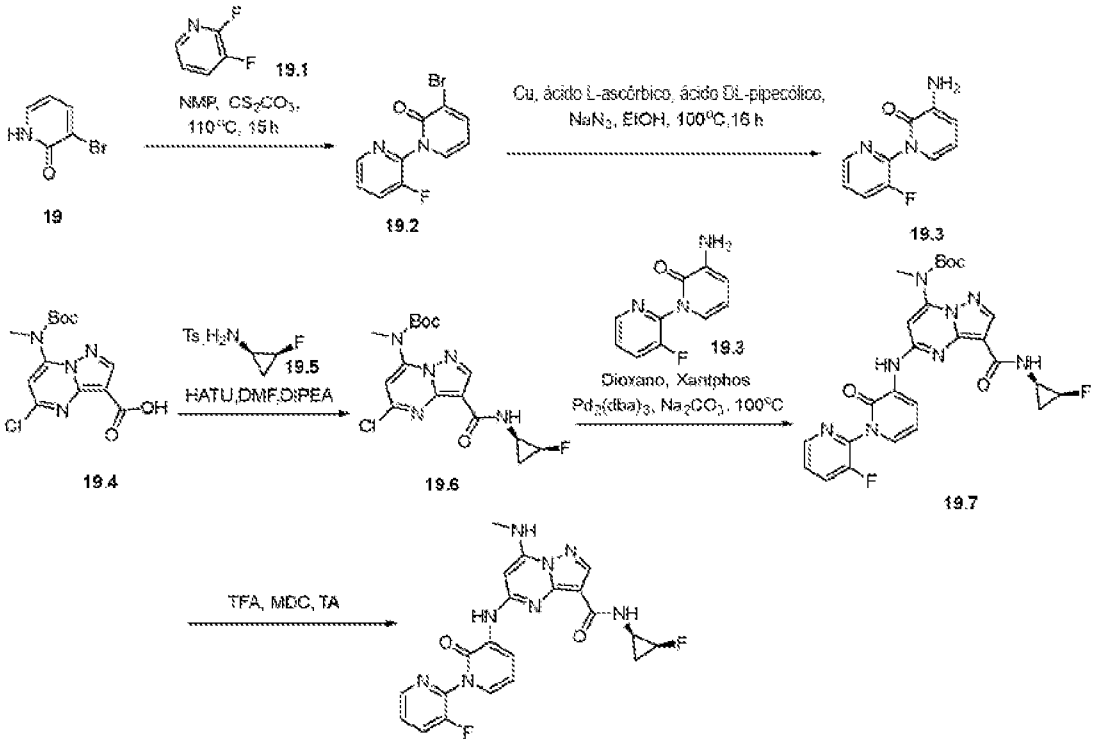
(0,5 ml, 0,46 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **18.2** puro. (0,089 g, 63,53%). MS (ES): *m/z* 590,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **18.3.** A una solución de **18.2** (0,089 g, 0,15 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol (2 ml, 1:1) se añadió hidróxido de litio (0,036 g, 1,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **18.3.** (0,079 g, 93,20%). MS (ES): *m/z* 562,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **18.5.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **18.5.** (0,059 g, 67,79%), MS (ES): *m/z* 619,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-954:** La mezcla de **18.5** (0,059 g, 0,95 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml) a la misma y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-954** (0,033 g, 78,93%), MS (ES): *m/z* 439,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,70%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (bs, 1H), 8,51-8,50 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,08-8,03 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 3H), 4,44-7,43 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,13 (bs, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,80 (bs, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 19: 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-144**.



Síntesis del compuesto **19.2.** A una solución de **19** (10 g, 57,47 mmol, 1,0 eq) en 1-metilpirrolidin-2-ona (240

ml), se añadió **19.1** (7,34 g, 63,79 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de carbonato de cesio (46,81 g, 143,67 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 50% como eluyente para obtener **19.2** (2,6 g, 16,81%). MS (ES): *m/z* 269,04 $[M]^+$.

Síntesis del compuesto **19.3.** A una solución de **19.2** (2,6 g, 9,66 mmol, 1,0 eq) en etanol (26 ml) se añadió cobre en polvo (0,073 g, 1,15 mmol, 0,12 eq), ácido L-ascórbico (0,34 g, 1,93 mmol, 0,2 eq), ácido DL-pipecólico (0,37 g, 2,89 mmol, 0,3 eq) y azida de sodio (2,26 g, 34,77 mmol, 3,6 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 55-60% como eluyente para obtener **19.3** (1,6 g, 80,70%). MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **19.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **19.4.** (Rendimiento: 71,67%).

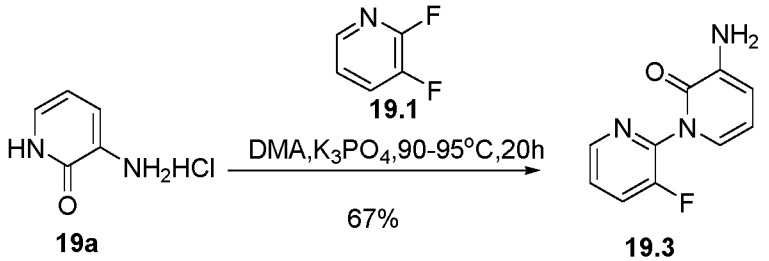
Síntesis del compuesto **19.6.** A una solución de **19.4** (10 g, 30,61 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (300 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (15,12 g, 39,79 mmol, 1,3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se añadió **19.5** (7,5 g, 30,61 mmol, 1,0 eq) seguido de la adición de diisopropiletilamina (16 ml, 91,83 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 35% para obtener **19.6** (6 g, 51,08%). MS (ES): *m/z* 384,8 $[M+H]^+$.

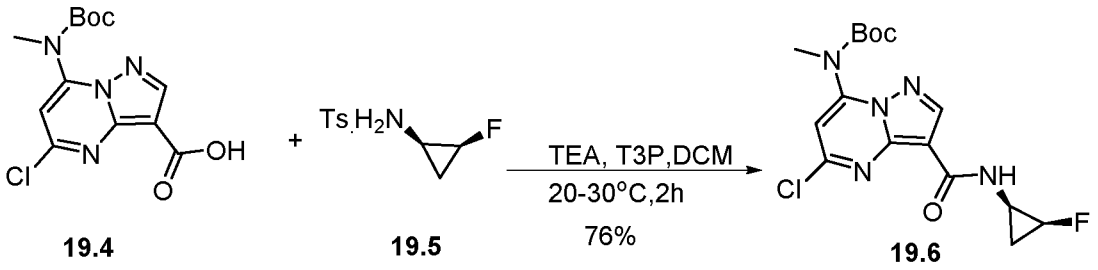
Síntesis del compuesto **19.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.7.** (Rendimiento: 42,78%). MS (ES): *m/z* 553,47 $[M+H]^+$.

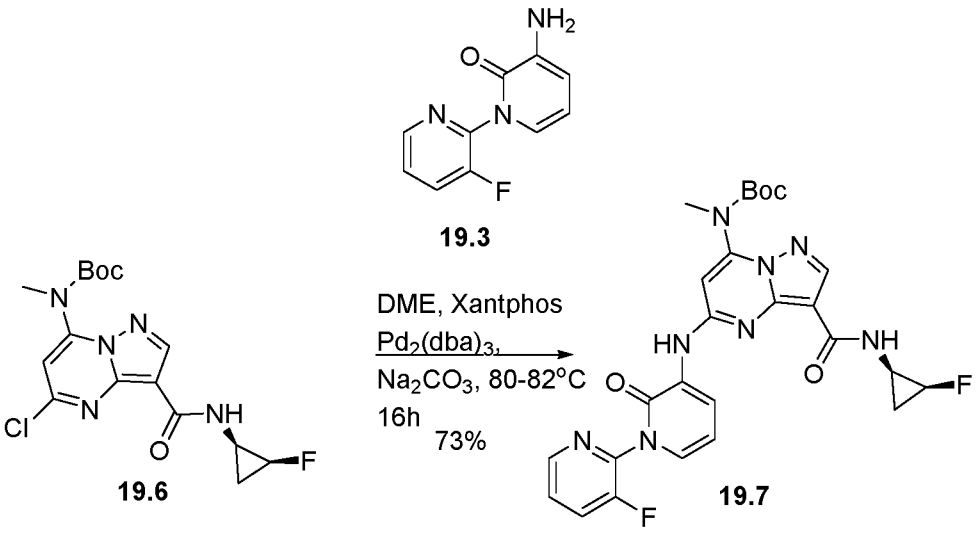
Síntesis del compuesto **I-144**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-144** (Rendimiento: 91,05%). MS (ES): *m/z* 453,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,68%, HPLC quiral: 99,34%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,09-8,05 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,96-0,87 (m, 1H).

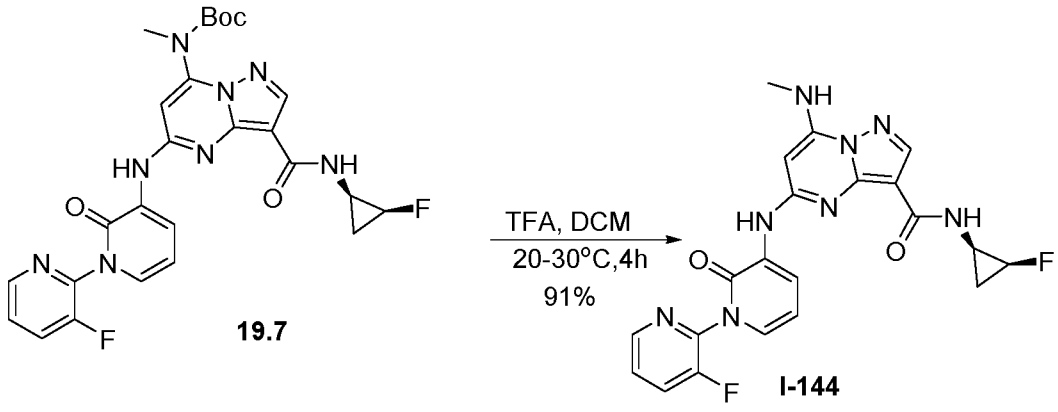
Además, se desarrolló una síntesis revisada de **I-144** como se describe a continuación.

Ruta sintética revisada.









Producción

Todas las reacciones y los procedimientos se realizaron en atmósfera inerte de N_2 gaseoso a menos que se indique lo contrario.

Síntesis del compuesto **19.6**

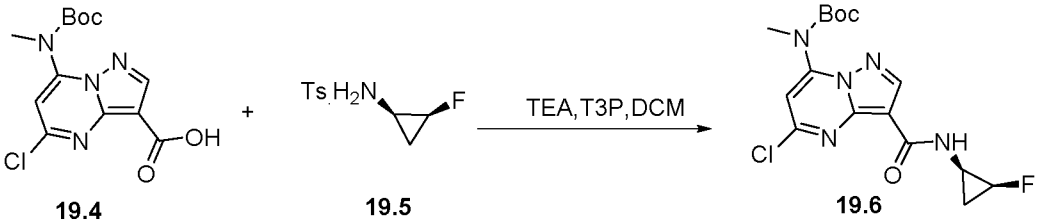


Tabla de materias primas, disolventes y reactivos

Tabla 6. Reactivos y condiciones para la preparación de **19.6**.

Entrada	Materiales de partida					Condiciones de reacción		IPC método analítico de referencia 1 (HPLC/220 nm)	Resultado (HPLC/220 nm)
	19.4	**19.5**	TEA	T3P	DCM	Temp. (°C)	Tiempo (h)		
1	1,5 g (1,0 eq)	1,3 eq	4,0 eq	1,4 eq	10 V	20-30	2 h	Compuesto **19.4**: 1,1% producto: 85,6%	Sin tratamiento
2	550 g (1,0 eq)	1,3 eq	4,0 eq	1,4 eq	10 V	20-30	2 h	Compuesto **19.4**:1,2% producto: 84,2%.	494 g como sólido blanquecino. Pureza: 99,27%.

Descripción del procedimiento

1. Se carga DCM (5,5 L, 10 V), **19.4** (550 g, 1,0 eq) y TEA (681 g, 4,0 eq) en un reactor con protección de nitrógeno.

2. Se carga gota a gota T3P (750 g, 1,4 eq) en el reactor a 20-30°C.

3. Se agita durante 20 min a 20-30°C.

4. Se carga el compuesto **19.5** (539 g, 1,3 eq) en el reactor en lotes a 20-30°C.

5. Se agita durante 2 h a 20-30°C en atmósfera de nitrógeno.

6. Se toma muestra para IPC (84% de pureza).

7. Se carga solución acuosa de K_2CO_3 1,0 N (11 L, 20 V) en el reactor y se ajusta el pH de la parte acuosa a 9~10 con K_2CO_3 en polvo.

8. Se agita durante 30 min.

9. Separación, se carga solución acuosa de K_2CO_3 1,0 N (4 L, 10 V) en la fase orgánica.

10. Se agita durante 30 min.

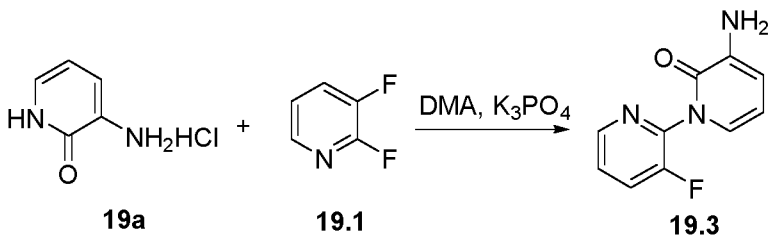
11. Separación. Se repite la etapa 10-12 durante 4 veces.

12. Se lava la fase orgánica con salmuera (1,4 L, 2,5 V). Se concentra la fase orgánica a 40°C a vacío hasta 1 V, se carga EA (1,65 L, 3 V) en el residuo, se concentra la fase orgánica a 50°C a vacío hasta 1 V.

13. Se carga heptano (2,75 L, 5 V) en el residuo, se agita durante 30 min, se filtra.

14. Se recoge la torta de filtración, se seca a vacío a 60°C hasta un peso constante para obtener 494 g del compuesto **19.6** con 99,27% de pureza y 76,5% de rendimiento aislado.

Síntesis del compuesto 19.3



19a **19.1** **19.3**

Tabla 7. Reactivos y condiciones para la preparación de **19.3**.

Entrada	Materiales de partida	Condiciones de	IPC	Resultado

					reacción		método analítico de referencia 1 (HPLC/220 nm)	(HPLC/220 nm)
	19a (Sal de HCl)	**19.1**	K_3PO_4	DMA	Temp. (°C)	Tiempo (h)		
1	1,0 g (1,0 eq)	1,3 eq	3,6 eq	20 V	90 ~ 95	20 h	Compuesto **19a**: 0,7% Producto: 87,0%	141 g como sólido marrón Pureza: 97,41%
2	150 g (1,0 eq)	1,3 eq	3,6 eq	20 V	90 ~ 95	20 h	Compuesto **19a**: 4,1% Producto: 86,5%	

Descripción del procedimiento

1. Se carga DMA (3,0 L, 20 V), sal de HCl del compuesto **19a** (150 g, 1,0 eq), compuesto **19.1** (152,6 g, 1,3 eq) y K_3PO_4 (780 g, 3,6 eq) en un reactor con protección de nitrógeno.

2. Se calienta a 90~95°C.

3. Agitación durante toda la noche a 90~95°C.

4. Se toma muestra para IPC (HPLC mostró que el compuesto **19a** era 4,1%).

5. Se enfría a 15~25°C.

6. Se carga DCM (3,0 L, 20 V) y agua (3,0 L, 20 V) en el reactor, se agita durante 0,5 h.

7. Se filtra a través de la almohadilla de Celite (300 g, 2 p/p, 15 cm de ancho y empaquetada hasta una altura de 3-4 cm), se lava la almohadilla de Celite con DCM (1,5 L, 10 V). Sin almohadilla de Celite, se produciría la emulsión durante la extracción.

8. Se separa, se extrae la fase acuosa con DCM (3,0 L, 20 V) tres veces (Nota: se pierde aproximadamente 5% de compuesto **19.3** en la fase acuosa).

9. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera (1,5 L, 10 V) tres veces (Nota: se pierde aproximadamente 5% de compuesto **19.3** en la salmuera)

10. Se concentra la fase orgánica al vacío a 60°C hasta que no hay fracciones para obtener aceite bruto (Rendimiento del ensayo 75%).

11. Se carga gota a gota el residuo en heptano (7,5 L, 50 V) y se agita durante 2 horas a 20~30°C.

12. Se filtra, se lava la torta de filtración con heptano (1,5 L, 10 V).

13. Se carga EA (0,3 L, 2 V) y el sólido bruto (HPLC: 92%) en un reactor, se agita durante 2 h, después se carga gota a gota heptano (1,2 L, 8 V) en la mezcla, se agita durante 2 h.

14. Se filtra, se recoge la torta de filtración y se seca al vacío a 60°C hasta un peso constante para obtener 141,2 g del compuesto **19.3** con 97,41% de pureza y 67,2% de rendimiento aislado.

Síntesis del compuesto **19.7**

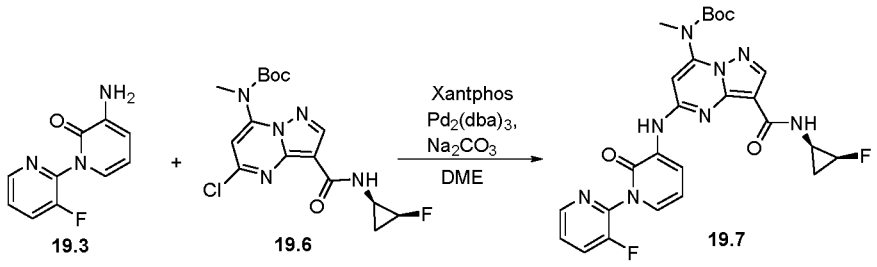


Tabla 8. Reactivos y condiciones para la preparación de **19.7**

Entrada	Materiales de partida						Condiciones de reacción		IPC método analítico de referencia 2 (HPLC/220 nm)	Resultado (HPLC/220 nm)
	19.3	**19.6**	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	Na_2CO_3	DMF	Temp. (ºC)	Tiempo (h)		
1	1,15 g (1,0 eq)	1,15 eq	0,065 eq	0,13 eq	2,2 eq	10 V	80-82	16 h	Compuesto **19.3**: 2,5% Producto: 89,3%	Sin tratamiento
2	240 g (1,0 eq)	1,15 eq	0,065 eq	0,13 eq	2,2 eq	10 V	80-82	16 h	Compuesto **19.3**: 1,5% Producto: 90,5%	470 g como sólido blanquecino Pureza: 99,56%

Descripción del procedimiento

1. Se carga DME (2,4 L, 10 V), compuesto **19.3** (240 g, 1,0 eq), compuesto **19.6** (514 g, 1,15 eq) y Na_2CO_3 (272 g, 2,2 eq) en un reactor con protección de nitrógeno.

2. Se agita durante 15 min a temperatura ambiente con burbujeo de nitrógeno por debajo del nivel del líquido.

3. Se carga $Pd_2(dba)_3$ (78,4 g, 0,065 eq) y Xantphos (88,8 g, 0,13 eq) en el reactor en atmósfera de nitrógeno.

4. Se agita durante 30 min con burbujeo de nitrógeno por debajo del nivel del líquido.

5. Se calienta a 80-82°C y se agita durante 16 h en atmósfera de nitrógeno.

6. Se toma muestra para IPC (90,0% de pureza).

7. Se enfría a 15~25°C.

8. Se carga EA (7,2 L, 30 V) y agua (12 L, 50 V) en un reactor, se carga la mezcla de reacción en el reactor, se agita durante 2 h.

9. Se filtra, se lava la torta de filtración con EA (1,2 L, 5 V), y se separa el filtrado.

10. Separación.

11. Se extrae la fase acuosa con EA (2,4 L, 10 V) dos veces. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua (1,2 L, 5 V) una vez.

12. Se concentra la capa orgánica a 50°C al vacío hasta 6 V.

13. Se carga el residuo en un reactor, se carga n-heptano gota a gota (1,4 L, 6 V) en el reactor.

14. Se filtra, se lava la torta de filtración con EA:n-heptano = 1:1 (0,5 L, 2 V), se carga la torta de filtración de nuevo en el reactor.

15. Se carga EA (1,9 L, 8 V) en el reactor, se calienta a 77°C y se agita durante 1 hora a 77°C.

16. Se enfría a 15-25°C, se carga n-heptano gota a gota (3,8 L, 12 V) en el reactor, se agita durante 2 h.

17. Se filtra, se lava la torta de filtración con EA:n-heptano = 1:1 (0,5 L, 2 V).

18. Se recoge la torta de filtración, se seca al vacío a 60°C hasta un peso constante para obtener 609 g del compuesto **19.7** con 96,23% de pureza y 94,7% de rendimiento aislado (Pd residual: 10800 ppm)

19. Se carga el compuesto bruto **19.7** en un reactor, se carga acetona (14,4 L, 60 V) en el reactor. Se calienta a 55°C y se agita hasta obtener una solución transparente.

20. Se concentra la solución a 9 V, se agita durante 2 h a 15-25°C.

21. Se filtra, se lava la torta de filtración con acetona (0,48 L, 2 V).

22. Se recoge la torta de filtración, se seca al vacío a 60°C hasta un peso constante para obtener 550 g del compuesto **19.7** con 99,51% de pureza y 78% de rendimiento aislado (Pd residual: 2120 ppm)

23. Se carga el compuesto **19.7** puro en un reactor, se carga THF (14,4 L, 60 V) en el reactor. Se calienta a 65°C hasta obtener una solución transparente.

24. Se carga carbón activado (100 g, 0,42 p/p) en el reactor, se agita durante toda la noche a 65°C (Pd residual: 512 ppm).

25. Se enfría a 20-30°C, se filtra.

26. Se carga la filtración nuevamente en el reactor, se carga gel de sílice Thiol (50 g, 0,21 p/p) en el reactor. Se calienta a 65°C y se agita durante toda la noche. (Pd residual: 62 ppm)

27. Se enfría a 20-30°C, se filtra.

28. Se concentra la filtración hasta 4V, se agita durante 2 horas a 20-30°C.

29. Se filtra, se recoge la torta de filtración y se seca al vacío a 50°C hasta un peso constante para obtener 470 g del compuesto **19.7** con 99,56% de pureza y 73% de rendimiento aislado (Pd residual: 13 ppm).

Síntesis de **I-144**

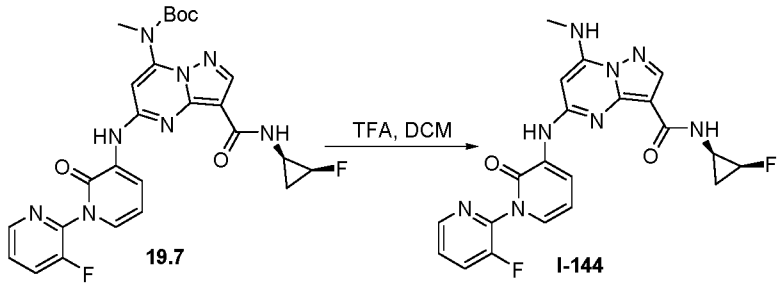


Tabla 9. Reactivos y condiciones para la preparación de **I-144**.

Entrada	Materiales de partida			Condiciones de reacción		IPC método analítico de referencia 1 (HPLC/220 nm)	Resultado (HPLC/220 nm)
	19.7	TFA	DCM	Temp. (°C)	Tiempo (h)		
1	1,0 g	2 V	10 V	20~30	4 h	Compuesto **19.7**: 0,4% Producto: 98,7%	Sin tratamiento
2	468 g	2 V	10 V	20~30	4 h	Compuesto **19.7**: 0,5% Producto: 98,7%	350 g como sólido blanquecino Pureza: 99,5%

Descripción del procedimiento

1. Se carga DCM (4,7 L, 10 V), compuesto **19.7** (468 g, 1,0 eq), TFA (940 ml, 2 V) en un reactor con protección de nitrógeno.

2. Se agita durante 4 h a temperatura ambiente.

3. Se toma muestra para IPC (HPLC mostró que el compuesto **19.7** era 0,5%).

4. Se filtra para eliminar mezcla mecánica.

5. Se carga gota a gota la mezcla de reacción en K_2CO_3 0,5 N (23,5 L, 50 v/p).

6. Se agita durante 2 h.

7. Se filtra, se lava con agua blanda (2,4 L, 5 V) y DCM (940 ml, 2V).

8. Se seca la torta de filtración para dar un sólido no compacto. (KF≈15%)

9. Se suspende el material bruto con agua blanda (4,7 L, 10 V) durante 3 h.

10. Se filtra, se lava con agua blanda (940 ml, 2 V).

11. Se recoge la torta de filtración, se seca al vacío a 60°C hasta que KF era menor que 0,5% para obtener 350 g de **I-144** con 99,1% de pureza y 91% de rendimiento aislado. El Pd residual era 15 ppm.

Sección analítica

Tabla 10. Método analítico 1 en IPC

Instrumento	Sistema Agilent LC 1260
Columna	XDB C18 4,6*50 mm 1,8 um
Eluyente A	TFA en agua al 0,05%
Eluyente B	TFA en ACN al 0,05%
Temperatura de columna	40ºC
Longitud de onda del detector	220 nm
Caudal	1,2 ml/min
Volumen de inyección	1 ul

Tabla 11. Gradiente para el método analítico 1 en IPC.

Tiempo (min)	0,0	5,0	6,0	6,1
Fase Móvil A %	100	0	0	100
Fase Móvil B %	0	100	100	0
Tiempo de espera: 1,5 min				

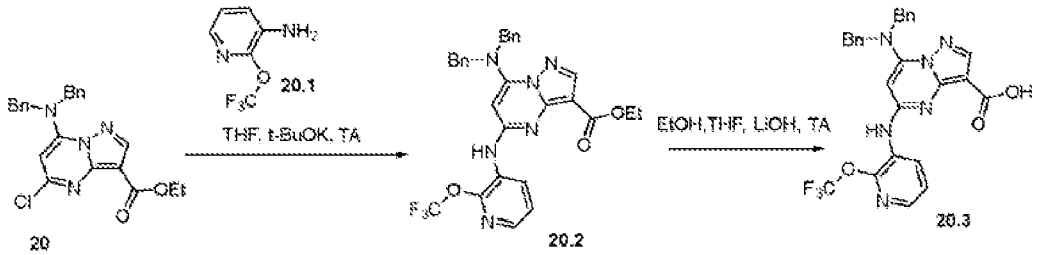
Tabla 12. Método analítico 2 en IPC.

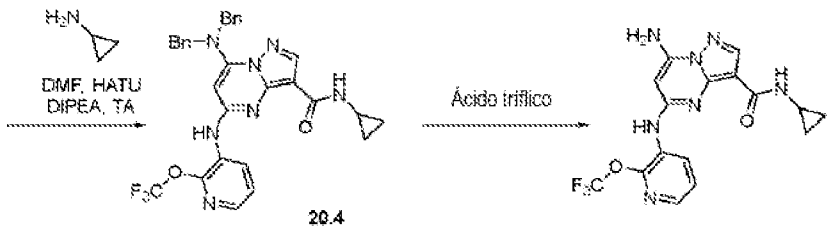
Instrumento	Sistema Agilent LC 1260
Columna	XDB C18 4,6*50 mm 1,8 um
Eluyente A	TFA en agua al 0,05%
Eluyente B	TFA en ACN al 0,05%
Temperatura de columna	40ºC
Longitud de onda del detector	220 nm
Caudal	1,2 ml/min
Volumen de inyección	1 ul

Tabla 13. Gradiente para el método analítico 2 en IPC.

Tiempo (min)	0,0	4,5	6,5	6,6
Fase móvil A %	90	0	0	90
Fase móvil B %	10	100	100	10
Tiempo de espera: 1,5 min				

Ejemplo 20: 7-amino-N-ciclopropil-5-((2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-113**).





I-113

Síntesis del compuesto **20**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **20** (Rendimiento: 62,0%). MS (ES): *m/z* 422,0 $[M+H]^+$

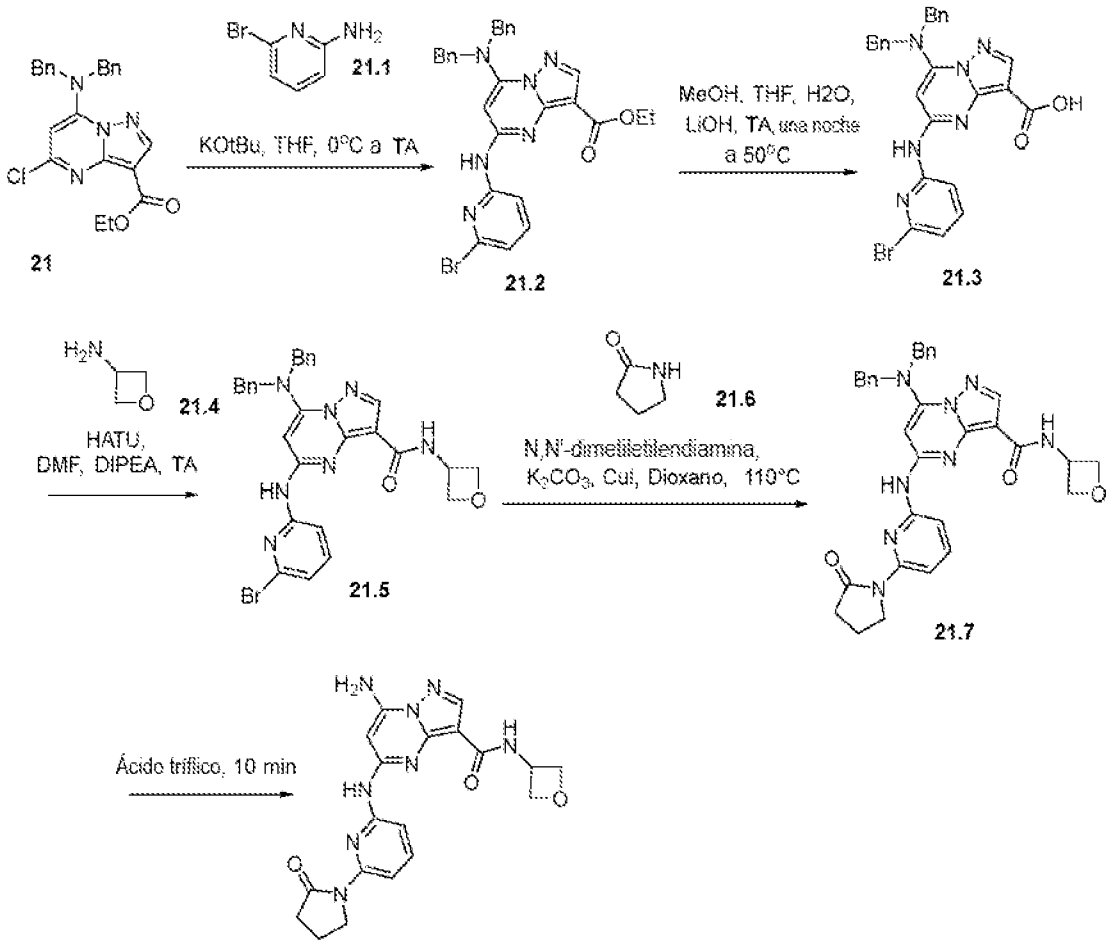
Síntesis del compuesto **20.2.** A una solución enfriada de **20** (0,380 g, 0,902 mmol, 1 eq), y **20.1** (0,144 g, 0,812 mmol, 0,9 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1,80 ml, 1,80 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 17% para obtener **20.2** puro. (0,270 g, 53,16%). MS (ES): *m/z* 563,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **20.3**. A una solución de **20.2** (0,270 g, 0,497 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (8 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,208 g, 4,97 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,4% para obtener puro **20.3** (0,210 g, 78,94%). MS (ES): *m/z* 535,50 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **20.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.4**. (0,060 g, 78,87%). MS (ES): *m/z* 574,58 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-113.** Se dejó la mezcla de **20.4** (0,060 g, 0,104 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-113** (0,025 g, 60,76%). MS (ES): *m/z* 394,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 95,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,25 (s, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65-7,64 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 2H).

Ejemplo 21: 7-amino-N-(oxetan-3-il)-5-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-101**).



Síntesis del compuesto **21**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **21** (Rendimiento: 62,0%). MS (ES): *m/z* 422,0 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **21.2.** A una solución enfriada de **21** (0,300 g, 0,712 mmol, 1 eq), y **21.1** (0,123 g, 0,712 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1,43 ml, 1,42 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **21.2** puro. (0,180 g, 45,30%). MS (ES): *m/z* 558,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **21.3**. A una solución de **21.2** (0,180 g, 0,322 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 2: 1:1) se añadió hidróxido de litio (0,135 g, 3,22 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,2% para obtener **21.3** puro (0,165 g, 96,52%). MS (ES): *m/z* 530,40 $[M+H]^+$.

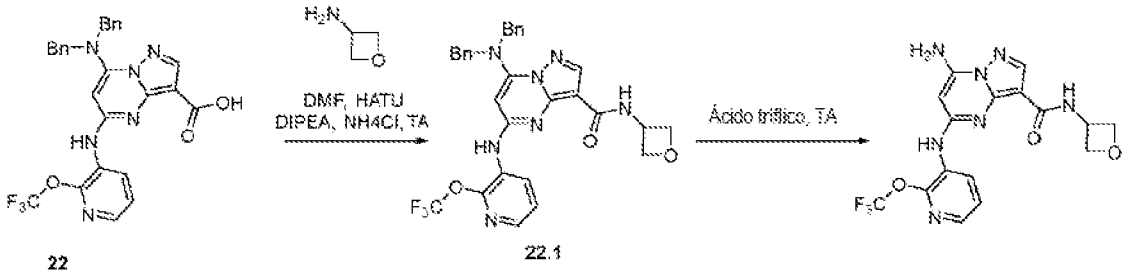
Síntesis del compuesto **21.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **21.5** (0,150 g, 82,34%). MS (ES): *m/z* 585,48 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **21.7**. A una solución de **21.5** (0,150 g, 0,256 mmol, 1 eq) y **21.6** (0,043 g, 0,513 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,071 g, 0,513 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,0073 g, 0,038 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,0067 g, 0,076 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con

argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,8% para obtener **21.7** puro (0,062 g, 41,04%). MS (ES): *m/z* 589,67 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-101.** Se dejó la mezcla de **1.7** (0,062 g, 0,105 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener I-**101** (0,027 g, 62,77%). MS (ES): *m/z* 409,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,18%, pureza por HPLC: 95,11%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,67-7,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,12-2,08 (m, 3H).

Ejemplo 22: 7-amino-N-(oxetan-3-il)-5-((2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-103**).



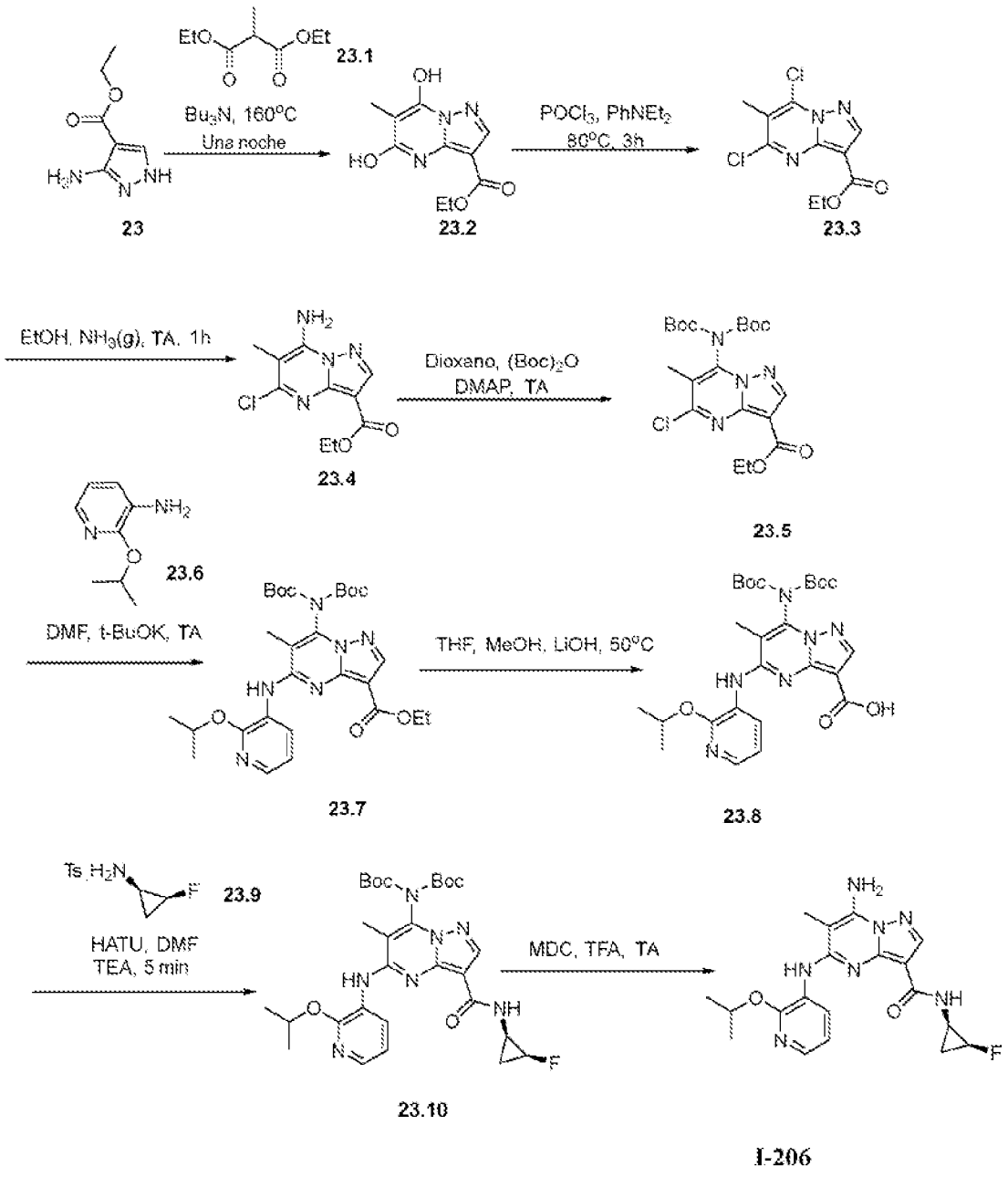
22 **22.1** **I-103**

Síntesis del compuesto **22**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 20 (**I-113**) para obtener **22**.

Síntesis del compuesto **22.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **22.1.** (0,055 g, 71,23%). MS (ES): *m/z* 590,58 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-103:** Se dejó la mezcla de **22.1** (0,055 g, 0,093 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener I-**103** (0,030 g, 78,76%), MS (ES): *m/z* 410,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,74%, pureza por HPLC: 96,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,49-9,46 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,38-7,36 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,37-4,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,17-4,16 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,64-3,63 (d, *J*=4Hz, 1H).

Ejemplo 23: 7-amino-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((2-isopropoxipiridin-3-il)amino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -206**).



Síntesis del compuesto **23.2.** Una mezcla de **23** (20 g, 128,90 mmol, 1,0 eq) y **23.1** (22,45 g, 128,90 mmol, 1,0 eq) en tributilamina (48 ml) se agitó a 160°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó utilizando ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se filtró, se secó bien para obtener **23.2** puro (13,5 g, 44,15%). MS (ES): *m/z* 238,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 23.3. A una mezcla enfriada de **23.2** (13,5 g, 56,91 mmol, 1,0 eq) y N,N-dietilanilina (13,67 ml, 85,36 mmol, 1,5 eq) se añadió oxicloruro de fósforo (135 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 24% para obtener **23.3** puro (8 g, 51,28%). MS (ES): *m/z* 275,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **23.4**. A una solución de **23.3** (2 g, 7,30 mmol, 1,0 eq), en etanol (40 ml) se añadió carbonato de potasio (1,10 g, 8,03 mmol, 1,1 eq). Se purgó amoniaco a través de la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada. El sólido precipitado se filtró, se secó bien para obtener para obtener **23.4** puro (1,62 g,

87,18%). MS (ES): *m/z* 255,67 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **23.5.** A una solución de **23.4** (1,62 g, 6,36 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,076 g, 0,63 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,77 g, 12,72 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el sólido precipitado se filtró, se secó bien para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **23.5** puro (1 g, 34,56%). MS (ES): *m/z* 455,91 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **23.6**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-72**. para obtener **23.6**.

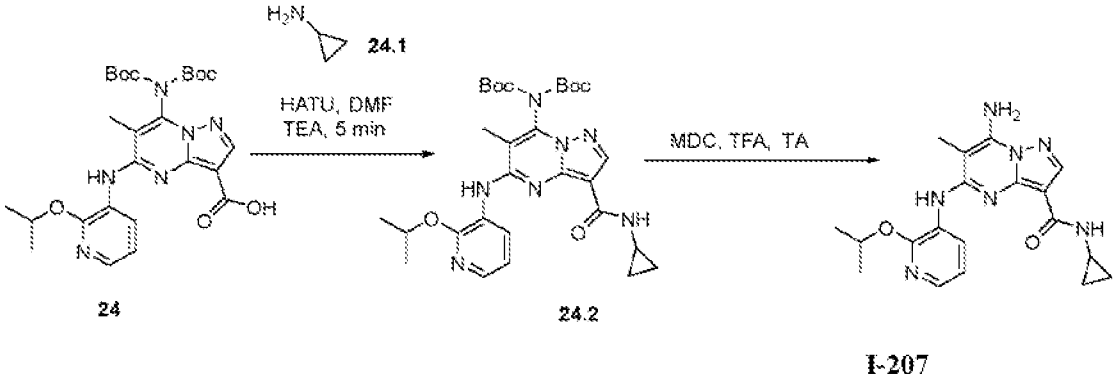
Síntesis del compuesto **23.7**. A una solución enfriada de **23.5** (0,700 g, 1,54 mmol, 1,0 eq) y **23.6** (0,281 g, 1,85 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (7 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (3,1 ml, 3,08 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 18% para obtener **23.7** puro (0,690 g, 78,58%). MS (ES): *m/z* 571,65 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **23.8**. A una solución de **23.7** (0,690 g, 1,21 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,508 g, 12,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **23.8** puro (0,480 g, 73,16%). MS (ES): *m/z* 543,59 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **23.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **23.10**. (0,104 g, 58,81%). MS (ES): *m/z* 600,66 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-206**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-206** (0,065 g, 93,83%), MS (ES): *m/z* 400,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,61%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,17 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,68 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,99-6,98 (t, *J*=4Hz, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,27-1,25 (t, *J*=8Hz, 6H), 1,10-1,05 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 1H).

Ejemplo 24: 7-amino-N-ciclopropil-5-((2-isopropoxipiridin-3-il)amino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-207**).

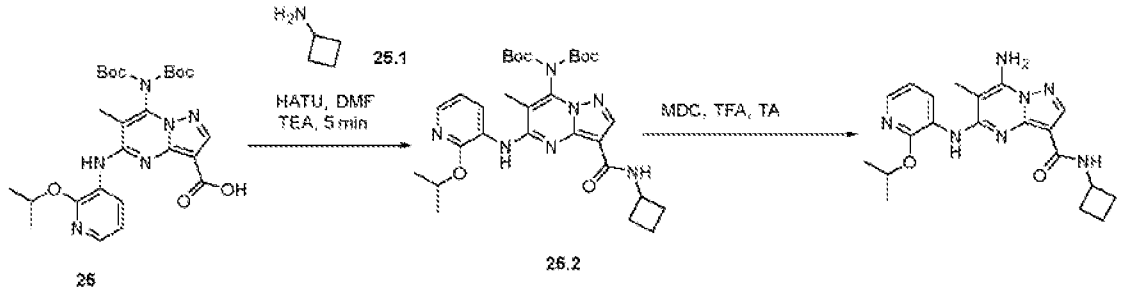


Síntesis del compuesto **24**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 23 para obtener **24**.

Síntesis del compuesto **24.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **24.2**. (0,089 g, 51,89%). MS (ES): *m/z* 582,67 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-207**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-207** (0,055 g, 94,24%), MS (ES): *m/z* 382,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,84%, pureza por HPLC: 98,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,12 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63-7,62 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,23-1,22 (d, *J*=4Hz, 6H), 0,65-0,61 (m, 2H), 0,19-0,15 (m, 2H).

Ejemplo 25: 7-amino-N-ciclobutil-5-((2-isopropoxipiridin-3-il)amino)-6-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-208**).



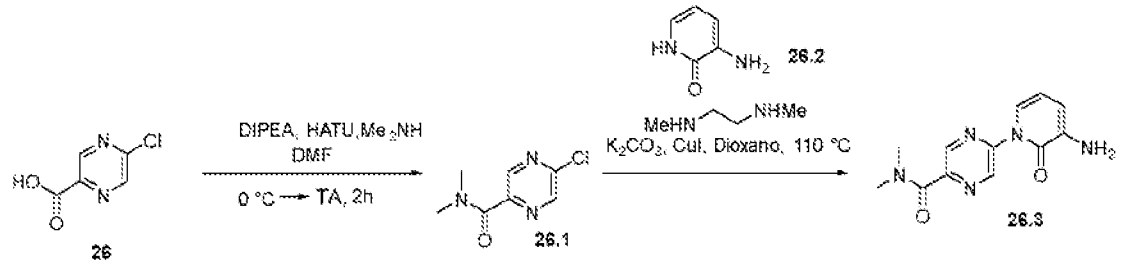
I-208

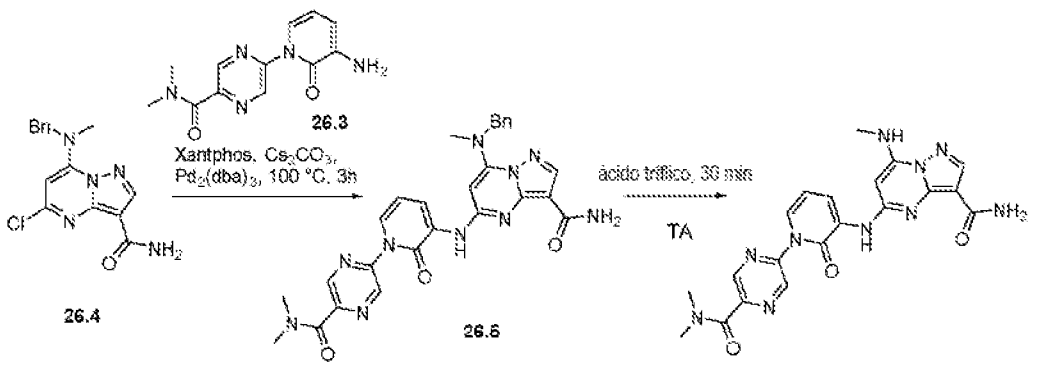
Síntesis del compuesto **25**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 23 para obtener **25**.

Síntesis del compuesto **25.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **25.2**. (0,095 g, 54,08%). MS (ES): *m/z* 596,70 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-208**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-208** (0,058 g, 91,96%), MS (ES): *m/z* 396,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,73%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,09 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,05-7,03 (t, *J*=8Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 2,16 (s, 5H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,24-1,22 (d, *J*=8Hz, 6H).

Ejemplo 26: 5-((1-(5-(dimetilcarbamoil)pirazin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-53**).





I-53

Síntesis del compuesto **26.1**. A una solución enfriada de **26** (3 g, 18,92 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (8,65 g, 22,70 mmol, 1,2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente, se añadió diisopropiletilamina (7,32 ml, 56,76 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de dimetilamina (0,851 g, 18,92 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,9% para obtener **26.1** (2,5 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 186,61 $[M+H]^+$.

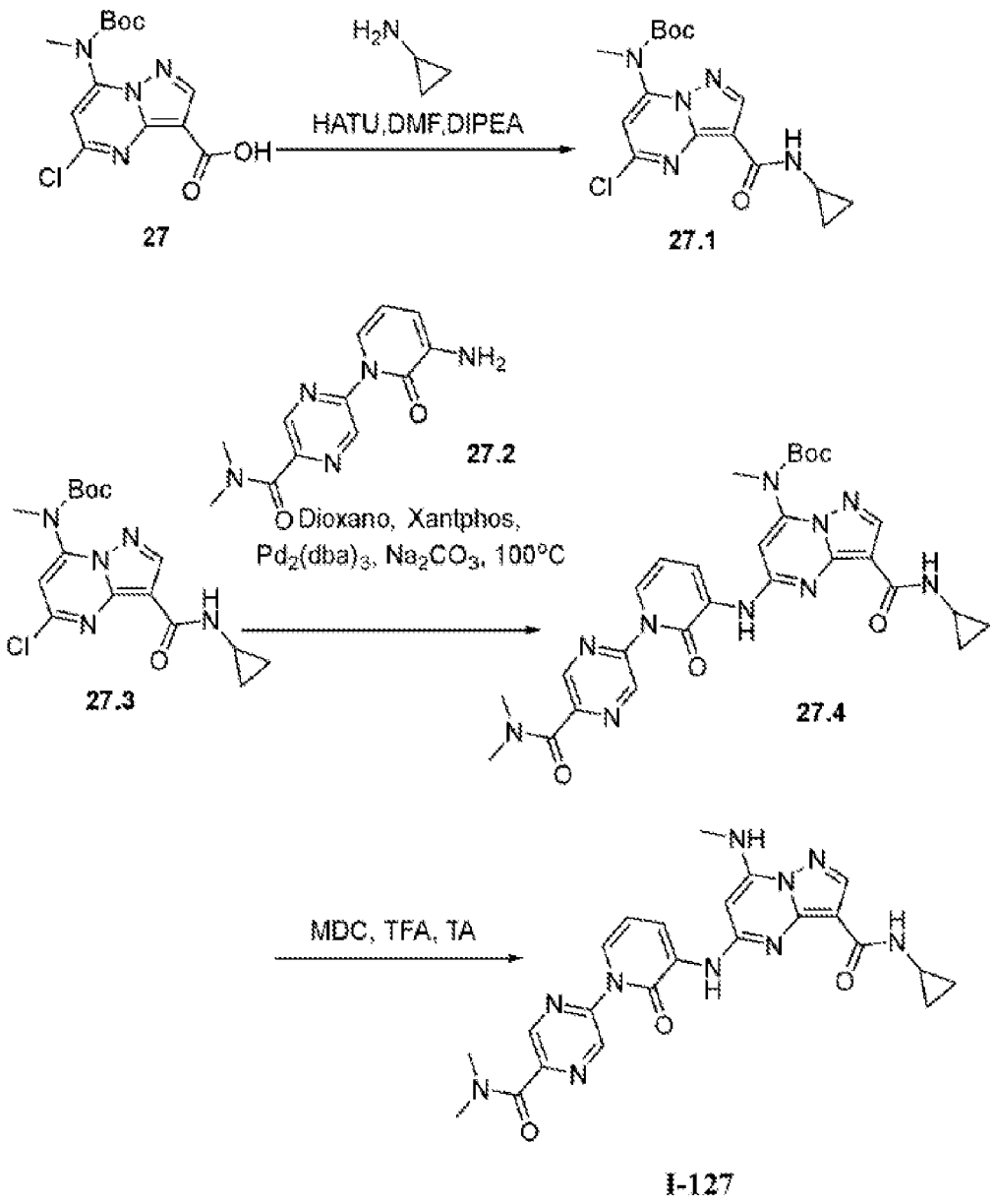
Síntesis del compuesto **26.3**. A una solución de **26.1** (3 g, 13,47 mmol, 1,2 eq) y **26.2** (0,989 g, 11,22 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió carbonato de potasio (3,71 g, 26,94 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,371 g, 2,69 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,474 g, 5,38 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **26.3** puro (1,2 g, 41,24%). MS (ES): *m/z* 260,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **26.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **26.4** (Rendimiento: 62,0%). MS (ES): *m/z* 316,76 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **26.5.** A una solución de **26** (0,150 g, 0,478 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió **26.1** (0,147 g, 0,570 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,359 g, 1,53 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,023 g, 0,023 mmol, 0,05 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,027 g, 0,047 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 2% como eluyente para obtener **26.5** puro (0,090 g, 35,18%). MS (ES): *m/z* 539,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-53. Se dejó la mezcla de **26.5** (0,090 g, 0,167 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (2 ml) en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener I-**53** (0,025 g, 33,36%). MS (ES): *m/z* 449,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,33-8,31 (t, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,51-6,50 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=12Hz, 6H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H).

Ejemplo 27: N-ciclopropil-5-((1-(5-(dimetilcarbamoil)pirazin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-127**).



Síntesis del compuesto **27**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **27**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 326,74 $[M+H]^+$.

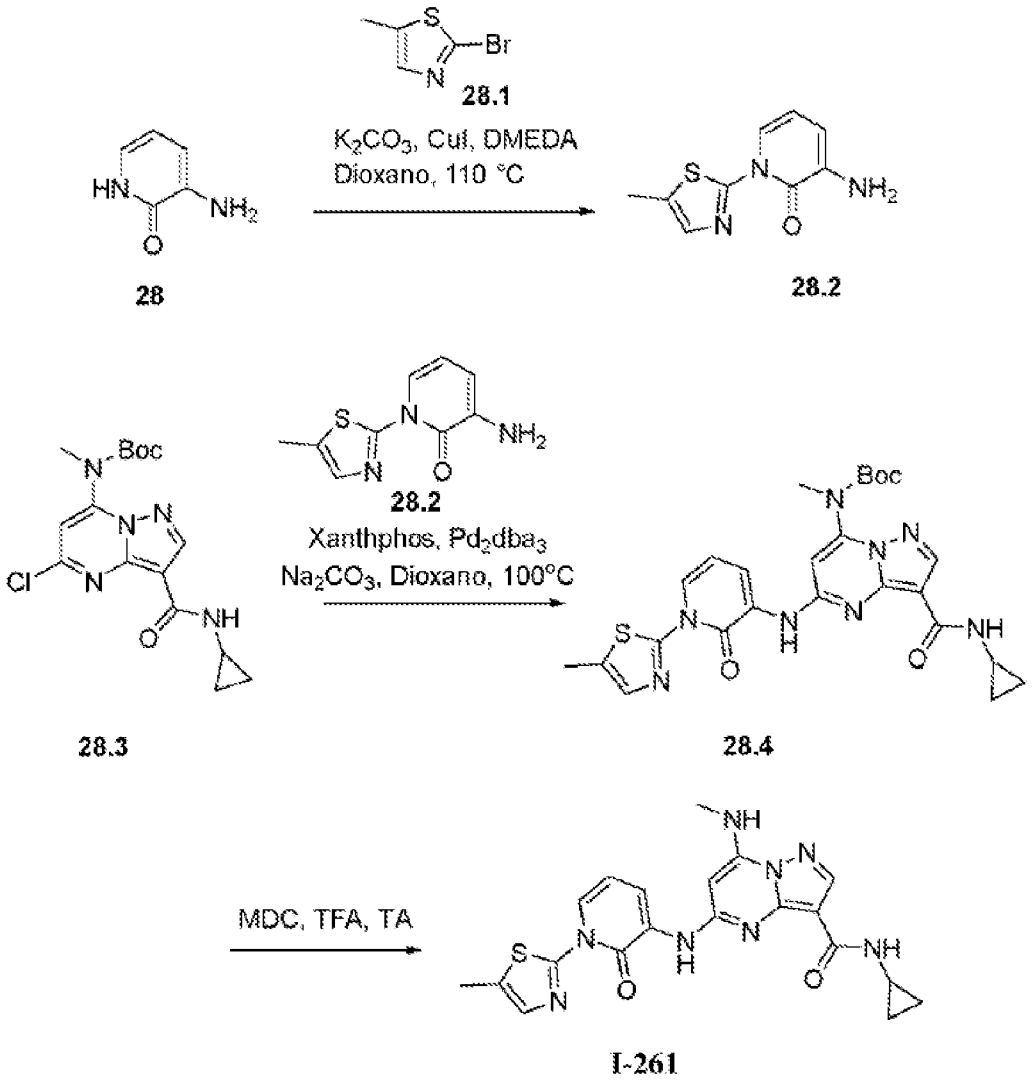
Síntesis del compuesto **27.1.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis A para obtener **27.1** (Rendimiento: 57,16%). MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **27.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 26.

Síntesis del compuesto **27.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **27.3**. (Rendimiento: 22,37%). MS (ES): *m/z* 589,63 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-127**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-127** (Rendimiento: 66,94%). MS (ES): *m/z* 489,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,56-6,52 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,09-3,06 (m, 6H), 2,92-2,86 (m, 4H), 1,35-1,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,834-0,788 (m, 2H).

Ejemplo 28: N-ciclopropil-7-(metilamino)-5-((1-(5-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-261**).



Síntesis del compuesto **28.2.** A una solución de **28** (1 g, 9,08 mmol, 1 eq) y **28.1** (1,94 g, 10,90 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2,50 g, 18,16 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,345 g, 1,81 mmoles, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,320 g, 3,63 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **28.2** puro (0,400 g, 21,25%). MS (ES): *m/z* 208,25 $[M+H]^+$.

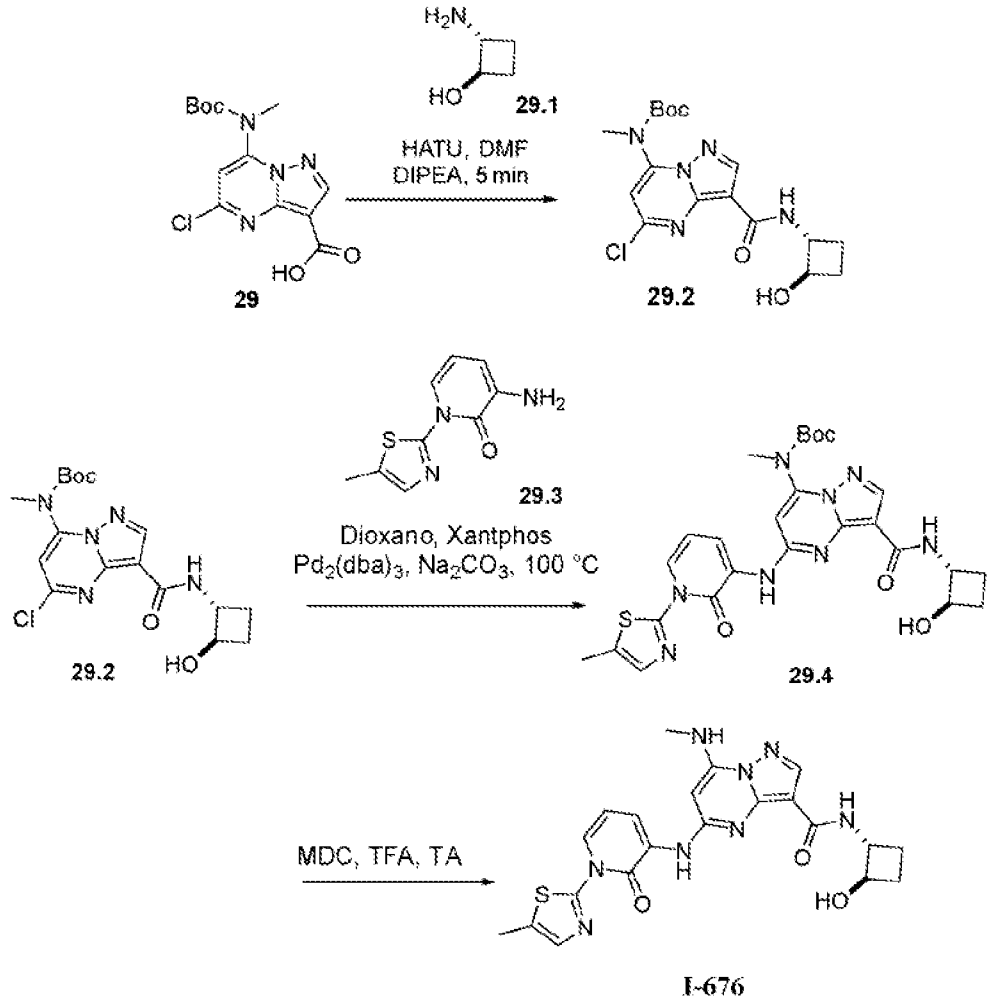
Síntesis del compuesto **28.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **28.3** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **28.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **28.4** (0,060 g, 40,90%), MS (ES): *m/z* 537,61 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-261**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-261** (0,030 g, 61,47%), MS (ES): *m/z* 437,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,07%, pureza por HPLC: 99,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,65-6,64 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,92-

2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,86-2,85 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,80-0,78 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).

Ejemplo 29: N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((1-(5-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1, 5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-676**).



Síntesis del compuesto **29**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **29** (Rendimiento: 71,67%), MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$.

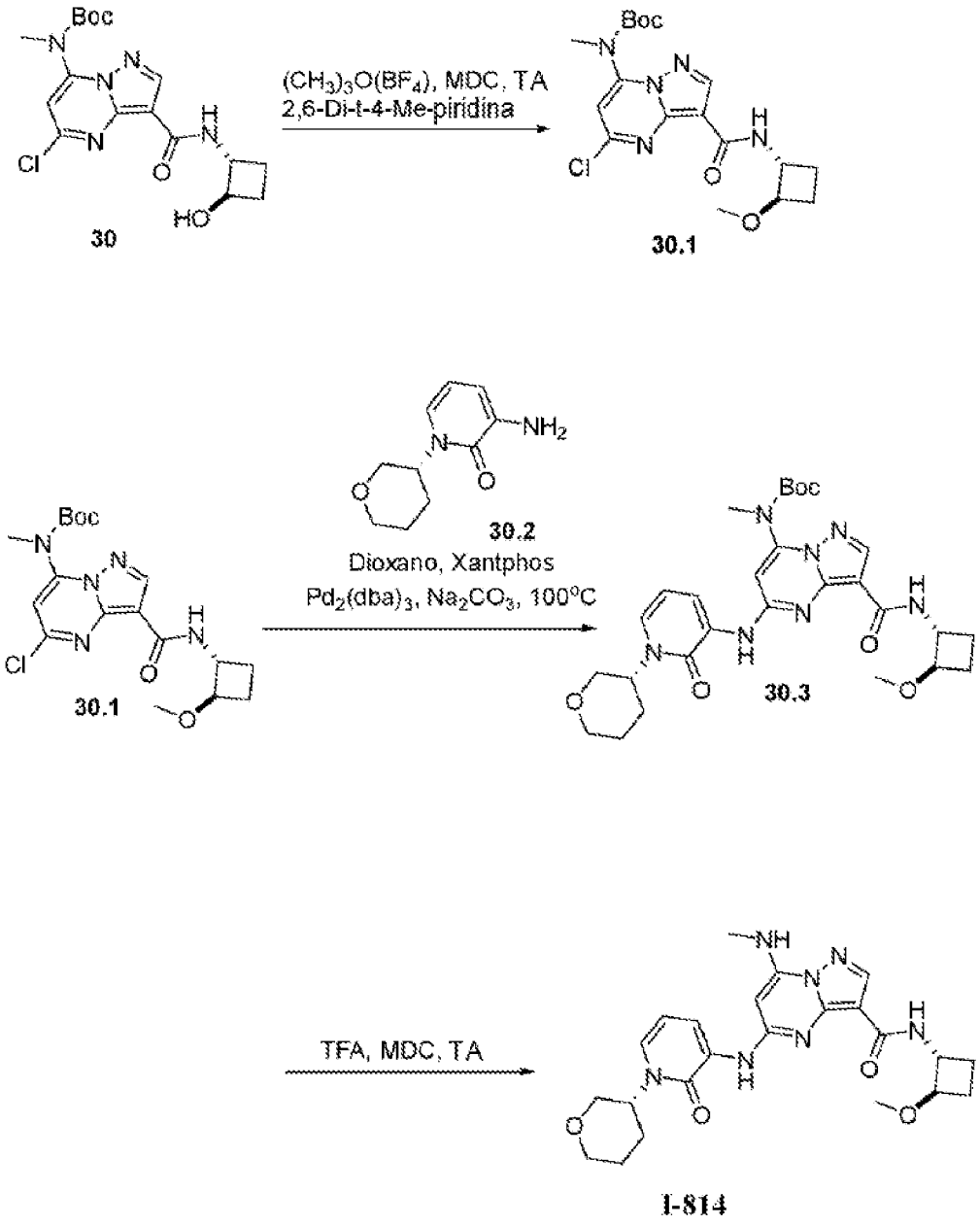
Síntesis del compuesto **29.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **29.2**. (0,640 g, 52,83%), MS (ES): *m/z* 396,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **29.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 28 para obtener **29.3.** (Rendimiento: 21,25%), MS (ES): *m/z* 208,25 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **29.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **29.4.** (0,130 g, 72,65%), MS (ES): *m/z* 567,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-676**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-676** (0,100 g, 93,43%), MS (ES): *m/z* 467,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,88%, HPLC quiral: 47,58%, 46,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,34 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,68-6,64 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,25-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 3,87-3,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,93 (bs, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,52-1,47 (d, *J*=9,2Hz, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 30: N-(-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-814**).



Síntesis del compuesto **30**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 29 para obtener **30**. (Rendimiento: 52,83%), MS (ES): *m/z* 396,14 $[M+H]^+$

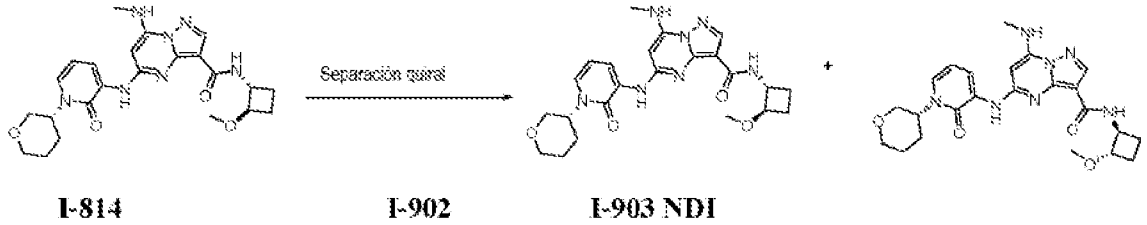
Síntesis del compuesto **30.1.** A una solución de **30** (1,0 g, 2,52 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml), se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,957 g, 5,04 mmol, 2,0 eq) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (1,54 g, 7,56 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **30.1.** (0,600 g, rendimiento: 57,95%). MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **30.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del compuesto intermedio **B-i** para obtener **30.2.** MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **30.3.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **30.3.** (0,150 g, 86,65%), MS (ES): 568,28 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-814**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-814** (0,120 g, 97,13%), MS (ES): *m/z* 468,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,92%, HPLC quiral: 49,46%, 49,90%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,58-7,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,86 (bs, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,21 (bs, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,78 (bs, 2H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,25 (bs, 2H), 1,12-1,09 (m, 1H).

Ejemplo 31: N-((1R,2R)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-902**), N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-903**).

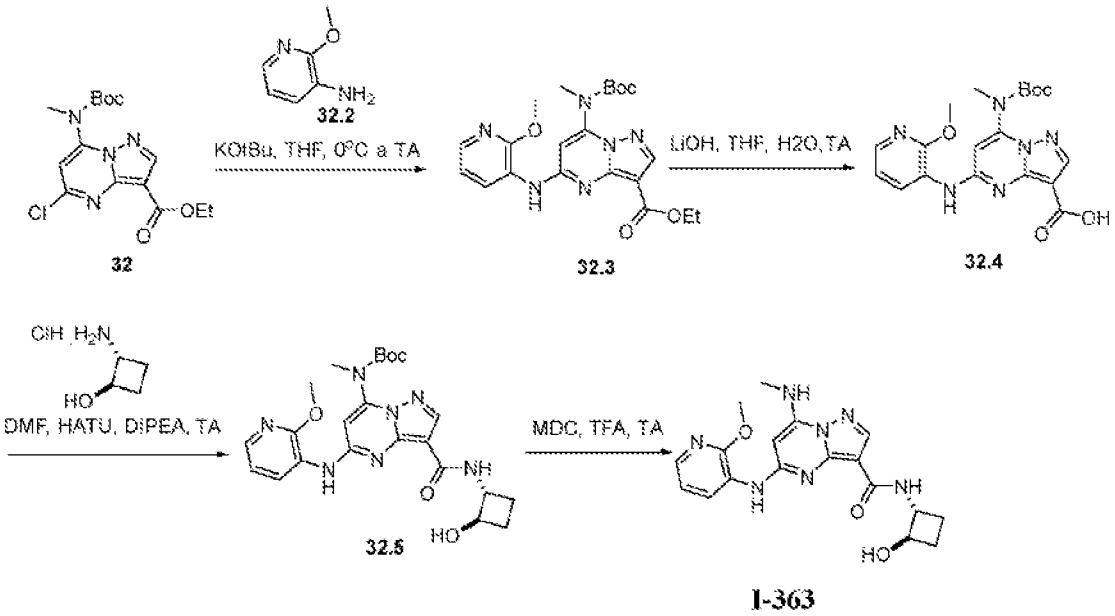


I-814 **I-902** **I-903 NDI**

Síntesis del compuesto **I-902** e **I-903**. Los isómeros de **I-814** (0,12 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250 x 4,6 mm, 5u) DEA en MeOH al 0,1% (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 468,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,58%, pureza por HPLC: 99,24%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,026 g). MS (ES): *m/z* 468,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,27%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H).

Ejemplo 32: N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-363**).



Síntesis del compuesto **32**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **32.** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

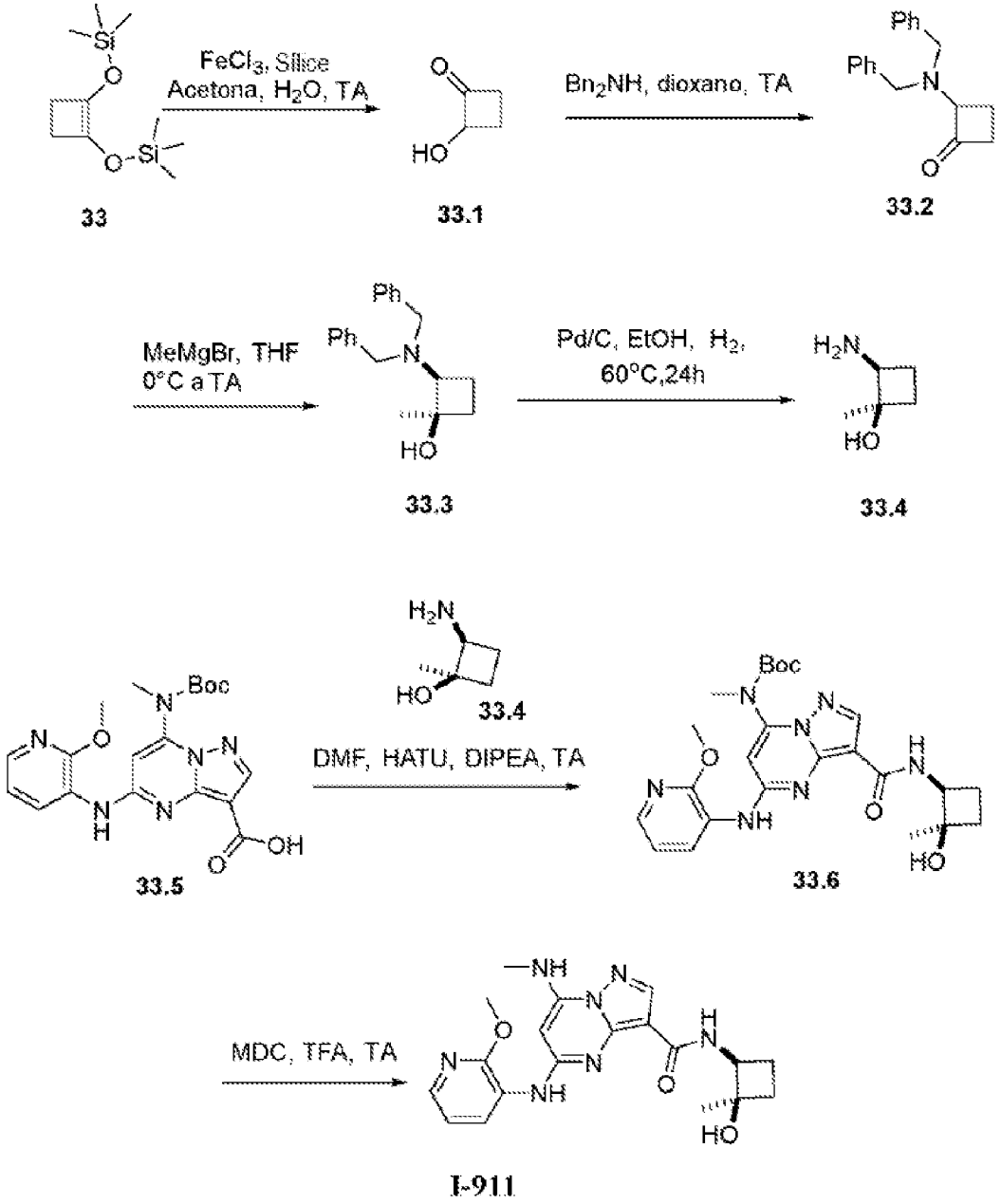
Síntesis del compuesto **32.3.** A una solución enfriada de **32.** (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) y **32.2** (0,174 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en 1,6% de metanol en diclorometano para obtener **32.3** puro (0,630 g, 96,22%). MS (ES): *m/z* 442,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.4**. A una solución de **32.3** (0,600 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,312 g, 13,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **32.4** puro (0,400 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **32.5**. (0,160 g, 768,57%). MS (ES): *m/z* 484,53 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-363**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-363** (0,105 g, 82,76%). MS (ES): *m/z* 384,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 98,98%, pureza por HPLC quiral: 49,64% + 49,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,34 (d, 1 *J*=7,2Hz, 1H), 4,20-4,15 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,13-1,03 (m, 2H).

Ejemplo 33: N-(2-hidroxi-2-metilciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-911**).



Síntesis del compuesto **33.1**. A una solución enfriada de **33** (5 g, 21,70 mmol, 1,0 eq), en mezcla de acetona (10 ml) y agua (5 ml) se añadió cloruro de hierro (III) (3,519 g, 21,70 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **33.1.** (1,0 g, 53,54%). MS (ES): *m/z* 87,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **33.2**. A una solución de **33.1** (1,0 g, 11,62 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió difenilamina (3,93 g, 23,24 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **33.2** (1,2 g, 38,93%). MS (ES): *m/z* 266,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **33.3**. A una solución de **33.2** (1,2 g, 4,52 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (0,81 g, 6,78 mmol, 1,5 eq) en condiciones de nitrógeno a 0°C durante 1 h.

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **33.3** puro. (0,8 g, 62,87%). MS (ES): *m/z* 282,40 $[M+H]^+$.

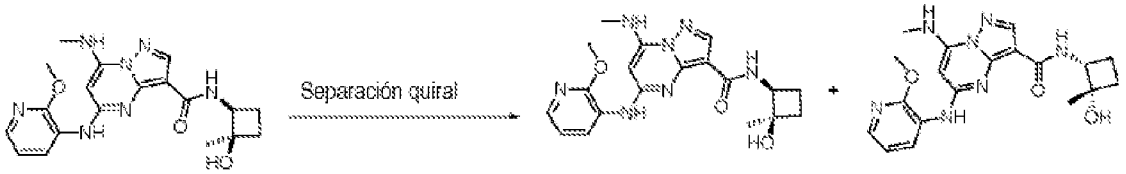
Síntesis del compuesto **33.4**. A una solución de **33.3** (0,5 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) en etanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,070 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 92% para obtener **33.4** puro. (0,111 g, 61,76%). MS (ES): *m/z* 102,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **33.5**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **33.5** (Rendimiento: 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **33.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **33.6.** (0,15 g, 62,47%), MS (ES): *m/z* 498,56 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-911:** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-911** (0,11 g, 91,81%), MS (ES): *m/z* 398,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,66%, HPLC quiral: 50%, 50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,11-7,08 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, J=4,4Hz, 3H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 34: N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carboxamida (**I-1015**), N-((1R,2S)-2-hidroxi-2-metilciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1016**).

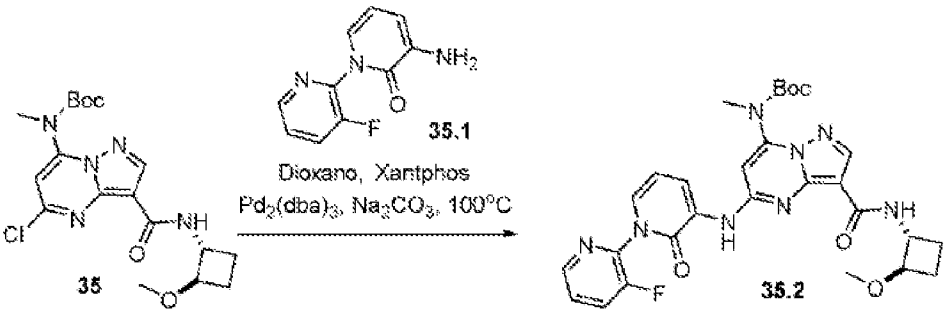


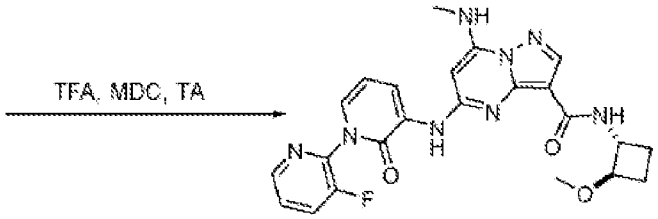
I-911 **I-1015** **I-1016**

Síntesis del compuesto **I-1015** e **I-1016**. Los isómeros de **I-911** (0,09 g) se separaron utilizando una columna CHIRALCEL OJ-H (250 mm * 4,6 mm, 5u) DEA_0,1%_ HEX_IPA-MeOH (50-50) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,021 g). MS (ES): *m/z* 398,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,34%, pureza por HPLC: 98,14%, pureza por HPLC quiral: 98,16%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,68-8,70 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97-7,99 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,84-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,29-4,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,92-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,14-1,16 (t, *J*=8Hz, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,023 g). MS (ES): *m/z* 398,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 97,70%, pureza por HPLC quiral: 97,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,63-8,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,82-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 4H), 2,08-2,09 (t, *J*=4Hz, 1H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14-1,16 (t, *J*=8Hz, 1H).

Ejemplo 35: 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-863**).





I-863

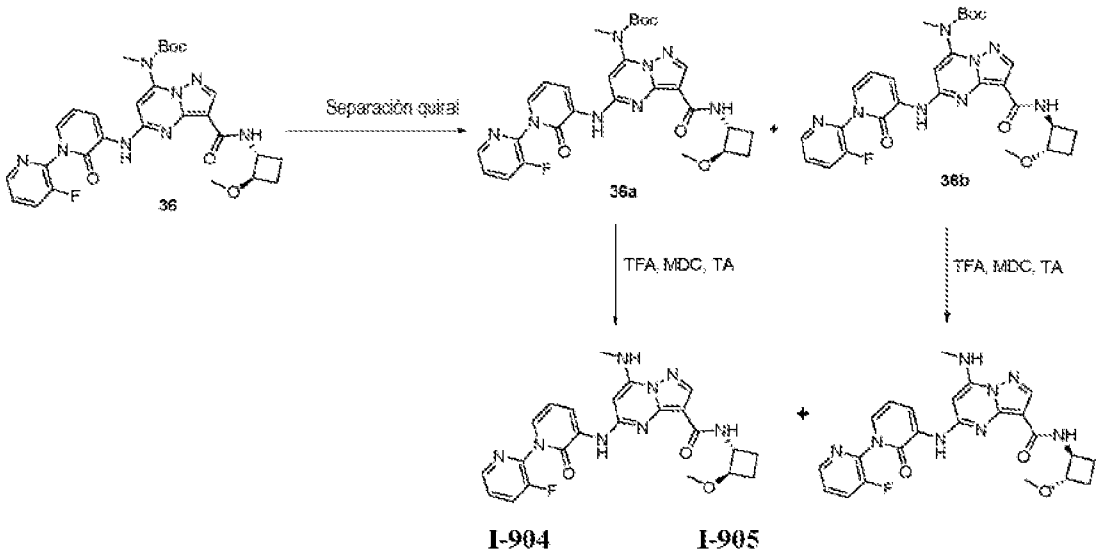
Síntesis del compuesto **35**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **35**. (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **35.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 para obtener **35.1**. (Rendimiento: 80,70%), MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **35.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **35.2.** (0,150 g, 70,84%), MS (ES): 579,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-863**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-863** (0,020 g, 60,46%), MS (ES): *m/z* 479,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,97%, HPLC quiral: 49,85%, 49,96%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,50-6,47 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,25 (bs, 1H).

Ejemplo 36: 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-((1R,2R)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-904**), 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-905**).



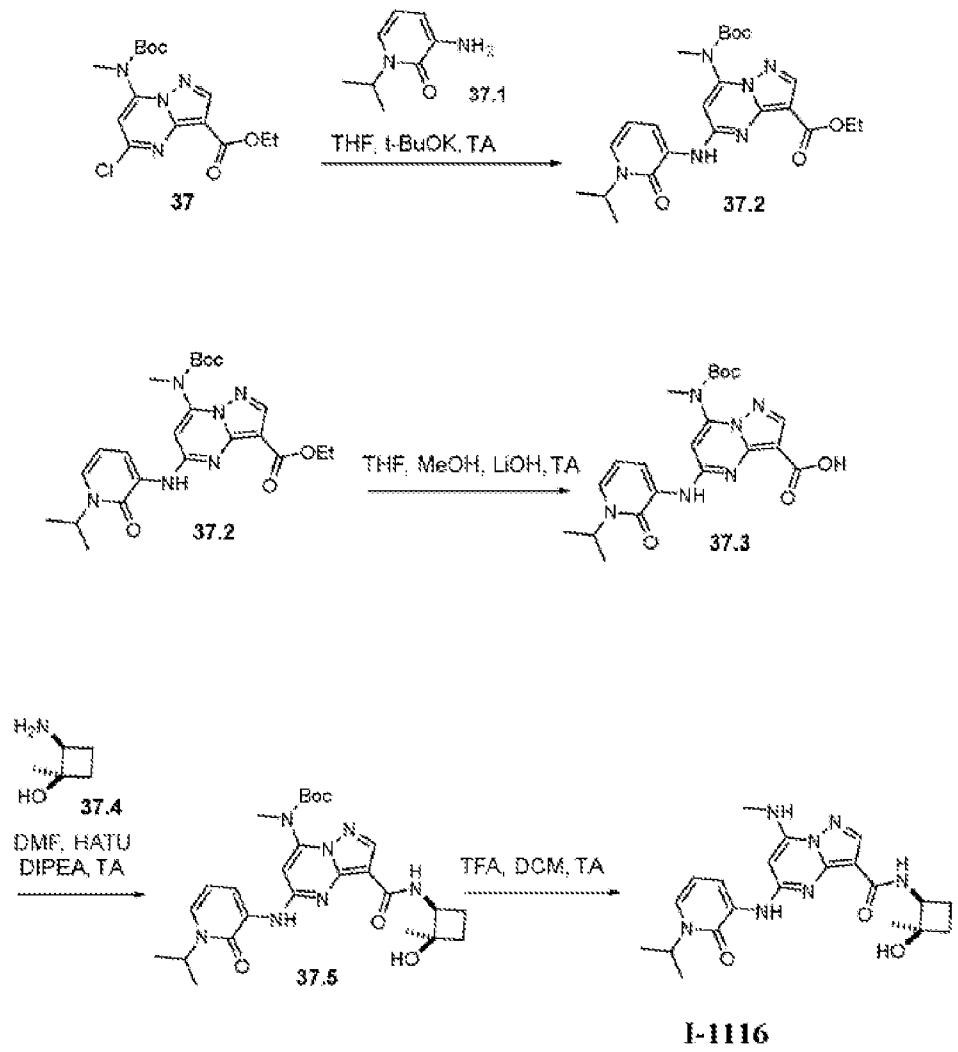
Síntesis del compuesto **36**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 35 para obtener **36.** (Rendimiento: 70,84%). MS (ES): *m/z* 579,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **36a** y **36b**. Los isómeros de **36** (0,100 g) se separaron utilizando una columna (CHIRALPAK IB 250 mm * 4,6 mm, 5u) y DEA_0,1%_HEX_IPA-MeOH (50-50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,041 g). MS (ES): *m/z* 579,50 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,043 g). MS (ES): *m/z* 579,50 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-904** e **I-905**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a desprotegida (0,030 g) MS (ES): *m/z* 479,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,30%, HPLC quiral: 98,50 RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 6,50-6,48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 1H).

y la FR-b desprotegida (0,030 g) MS (ES): *m/z* 479,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 98,61% HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 6,50-6,48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 1H).

Ejemplo 37: N-(2-hidroxi-2-metilciclobutil)-5-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1116**).



Síntesis del compuesto **37**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **37**. MS (ES): *m/z* 355,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **37.2**. A una solución enfriada de **37** (1,0 g, 2,81 mmol, 1,0 eq), y **37.1** (0,512 g, 2,37 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (5,6 ml, 5,62 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **37.2** puro. (0,820 g, 61,83%). MS (ES): *m/z* 471,23 $[M+H]^+$

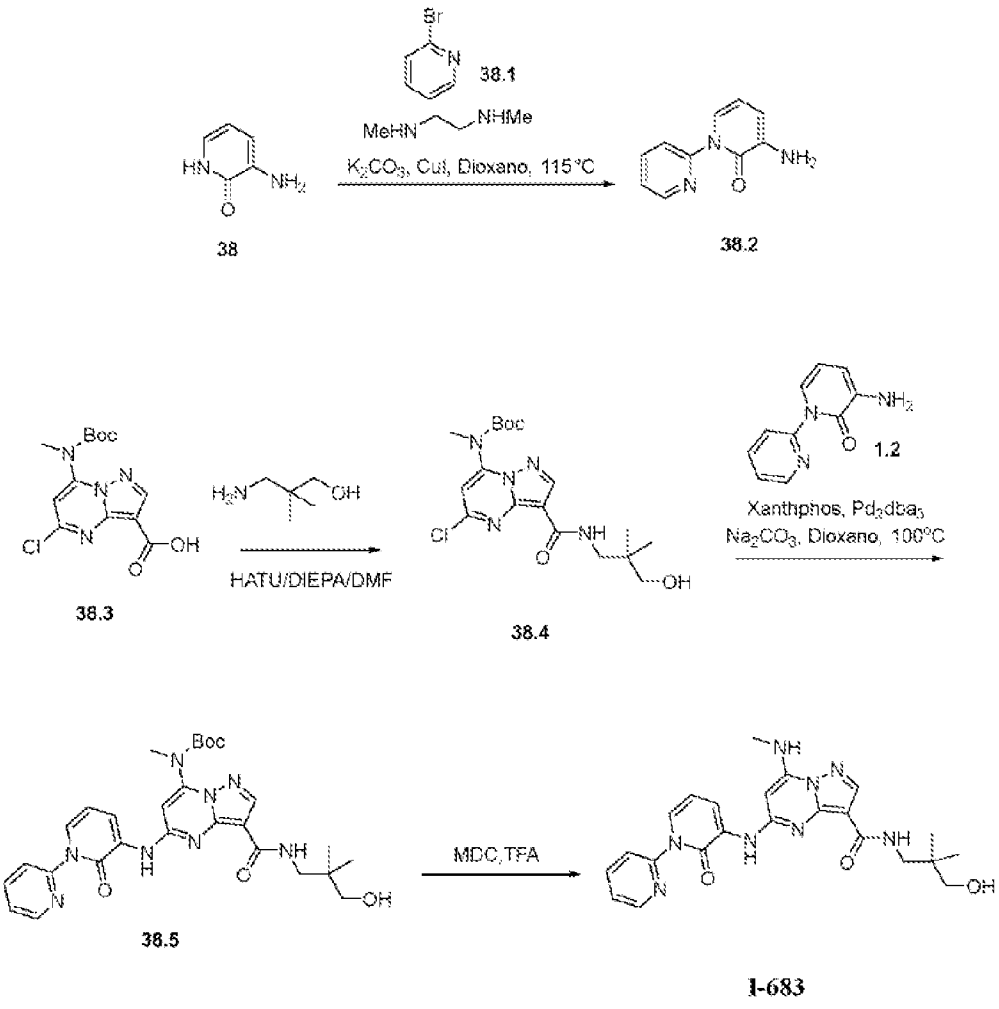
Síntesis del compuesto **37.3**. A una solución de **37.2** (0,820 g, 1,74 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (15 ml, 2:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,417 g, 17,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **37.3** puro. (0,690 g, 89,48%). MS (ES): *m/z* 443,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **37.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **37.5**. (0,188 g, 79,13%), MS (ES): *m/z* 526,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1116**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener

I-1116 (0,133 g, 87,39%), MS (ES): *m/z* 426,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,88%, pureza por HPLC: 98,90%, HPLC quiral: 49,74%, 50,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37-4,31 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,10 (bs, 1H), 1,81-1,77 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 1,78 (bs, 2H), 1,53 (bs, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,24 (bs, 1H).

Ejemplo 38: N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-683**).



Síntesis del compuesto **38.2.** A una solución de **38** (2 g, 18,18 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió **38.1** (7,2 g, 45,45 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (7,5 g, 54,54 mmol, 3,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,640 g, 7,27 mmol, 0,4 eq), y yoduro de cobre (0,692 g, 3,636 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **38.2** (2 g, rendimiento: 58,82%). MS (ES): *m/z* 188,20 $[M+H]^+$.

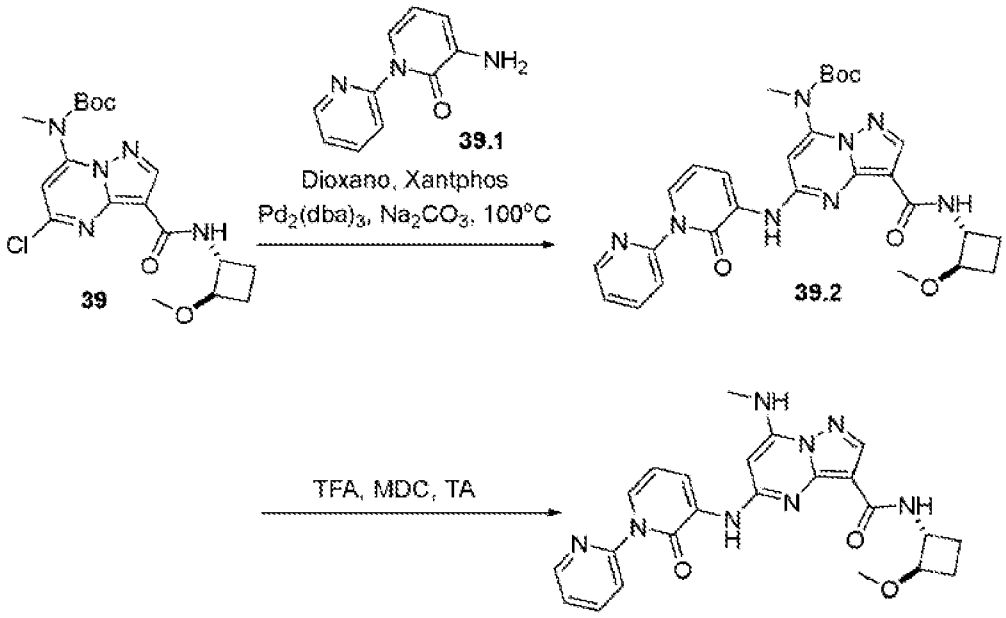
Síntesis del compuesto **38.3**.. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **38.3.** 13,2 g, 71,67%). RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Síntesis del compuesto **38.4**.. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **38.4.** (0,15 g, rendimiento: 59,80%). MS (ES): *m/z* 412,88 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **38.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **38.5**. (0,07 g, rendimiento: 51,25%). MS (ES): *m/z* 563,63 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-683**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-683** (0,041 g, 88,65%). MS (ES): *m/z* 463,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,74%, pureza por HPLC: 98,50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,03 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,87-7,83 (t, *J*=9,2Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,50-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,71 (bs, 1H), 3,28-3,27 (d, *J*=6Hz ,2H), 3,12 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 0,84 (bs, 6H).

Ejemplo 39: N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-816**).



I-816

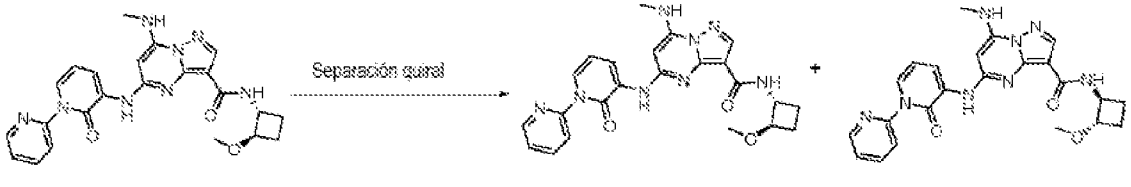
Síntesis del compuesto **39**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo **30** para obtener **39.** (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **39.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 38 para obtener **39.1.** (Rendimiento: 58,82%), MS (ES): *m/z* 188,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **39.2.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **39.2.** (0,125 g, 60,93%), MS (ES): 561,25 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-816**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-816** (0,105 g, 97,39%), MS (ES): *m/z* 461,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,84%, pureza por HPLC: 93,86%, HPLC quiral: 47,78%, 51,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H).

Ejemplo 40: N-((1R,2R)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-908**), N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-909**).

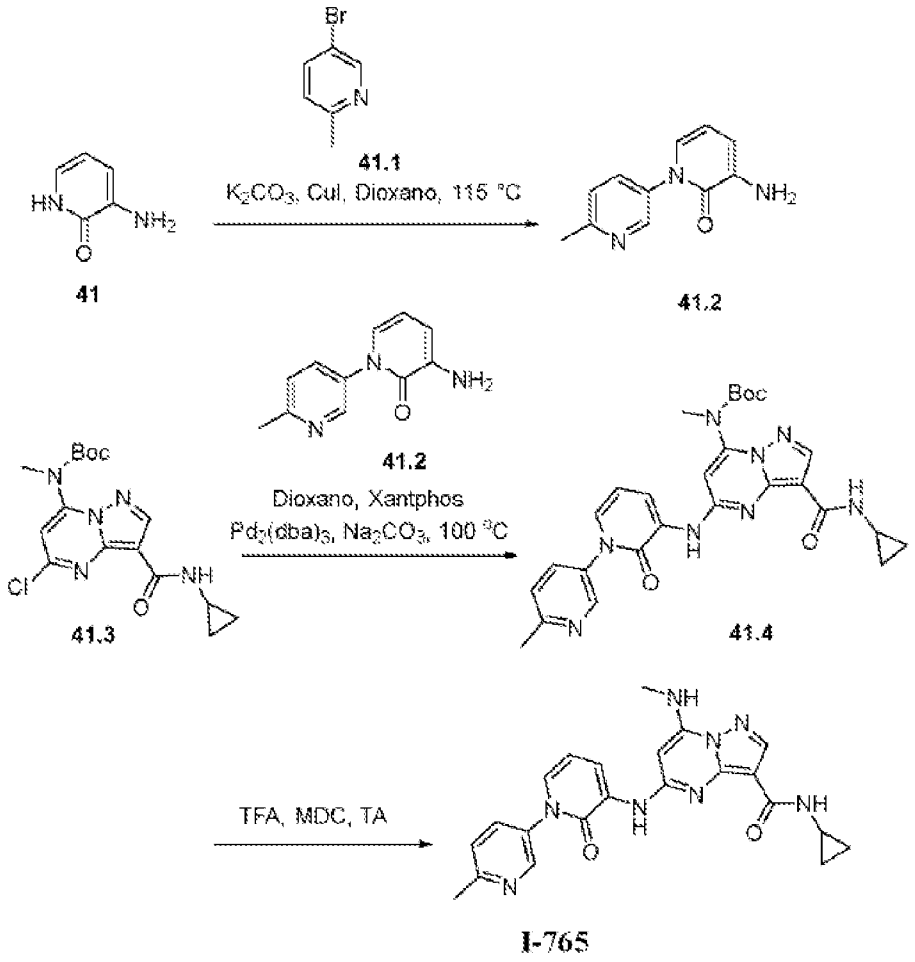


I-816 **I-908** **I-909**

Síntesis del compuesto **I-908** e **I-909**. Los isómeros de **I-816** (0,105 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA 0,1%_MEOH (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C, para dar la FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 461,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,70%, pureza por HPLC: 99,53%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,026 g). MS (ES): *m/z* 461,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,64%, pureza por HPLC: 95,06%, pureza por HPLC quiral: 98,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,66-8,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15-8,12 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,08-8,04 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,63-7,61(d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 41: N-ciclopropil-5-((6'-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-765**).



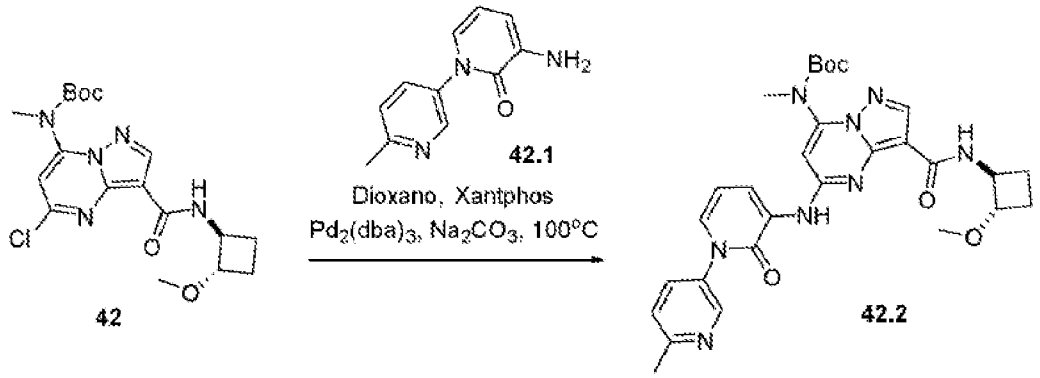
Síntesis del compuesto **41.2.** A una solución de **41** (3,0 g, 17,44 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (150 ml), se añadió **41.1** (2,30 g, 20,92 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (6,0 g, 43,6 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,384 g, 4,36 mmol, 0,25 eq), y yoduro de cobre (0,497 g, 2,61 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **41.2.** (1,56 g, rendimiento: 44,45%). MS (ES): *m/z* 202,09 $[M+H]^+$

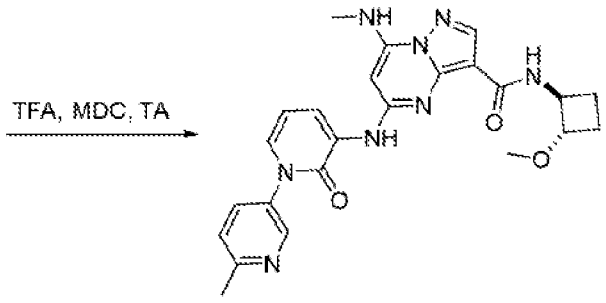
Síntesis del compuesto **41.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **41.3.** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **41.4.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **41.4.** (0,070 g, 48,26%), MS (ES): 531,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-765**: La mezcla de **41.4** (0,070 g, 0,13 mmol, 1,0 eq) en diclorometano 1,0 ml se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml) a la misma y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-765** (0,040 g, 70,43%), MS (ES): *m/z* 431,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,00%, pureza por HPLC: 95,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,59-8,59 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,48-7,46(d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 0,84-0,79 (m, 2H), 0,54 (bs, 2H).

Ejemplo 42: N-(2-metoxiciclobutil)-5-((6'-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-843**).





Síntesis del compuesto **42**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **42.** (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

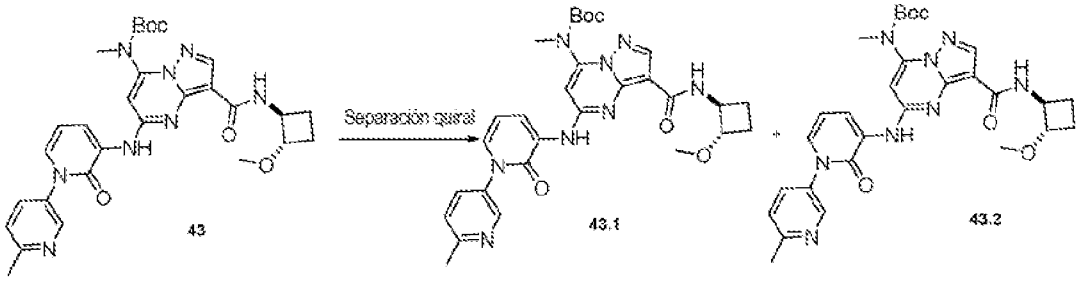
Síntesis del compuesto **42.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 41 para obtener **42.1**. (Rendimiento: 44,45%), MS (ES): *m/z* 202,09 $[M+H]^+$

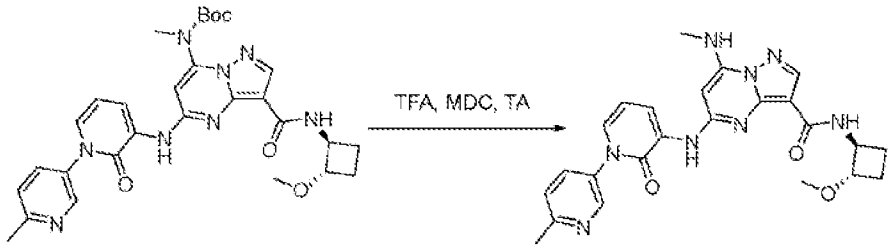
Síntesis del compuesto **42.2.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **42.2.** (0,150 g, 71,33%), MS (ES): 575,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-843**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-**

843 (0,020 g, 69,20%), MS (ES): *m/z* 475,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,78%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 46,90%, 46,26%, RMN 1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (bs, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,44-6,41 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,37-4,33 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 2,58 (bs, 3H), 1,57-1,52 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,45-1,40 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,25 (bs, 1H).

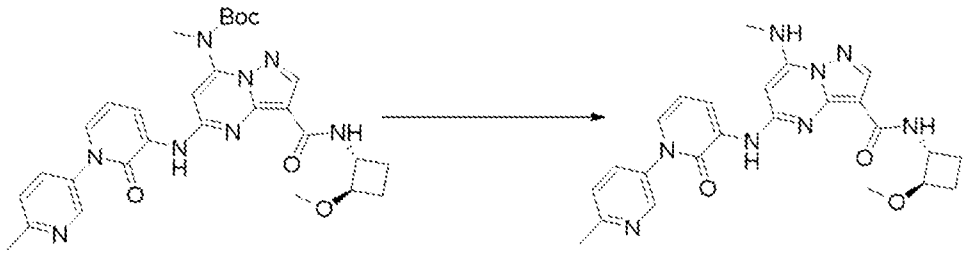
Ejemplo 43: N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-5-((6'-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-973**), N-((1R,2R)-2-metoxiciclobutil)-5-((6'-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-974**).





43.1

I-973



43.2

I-974

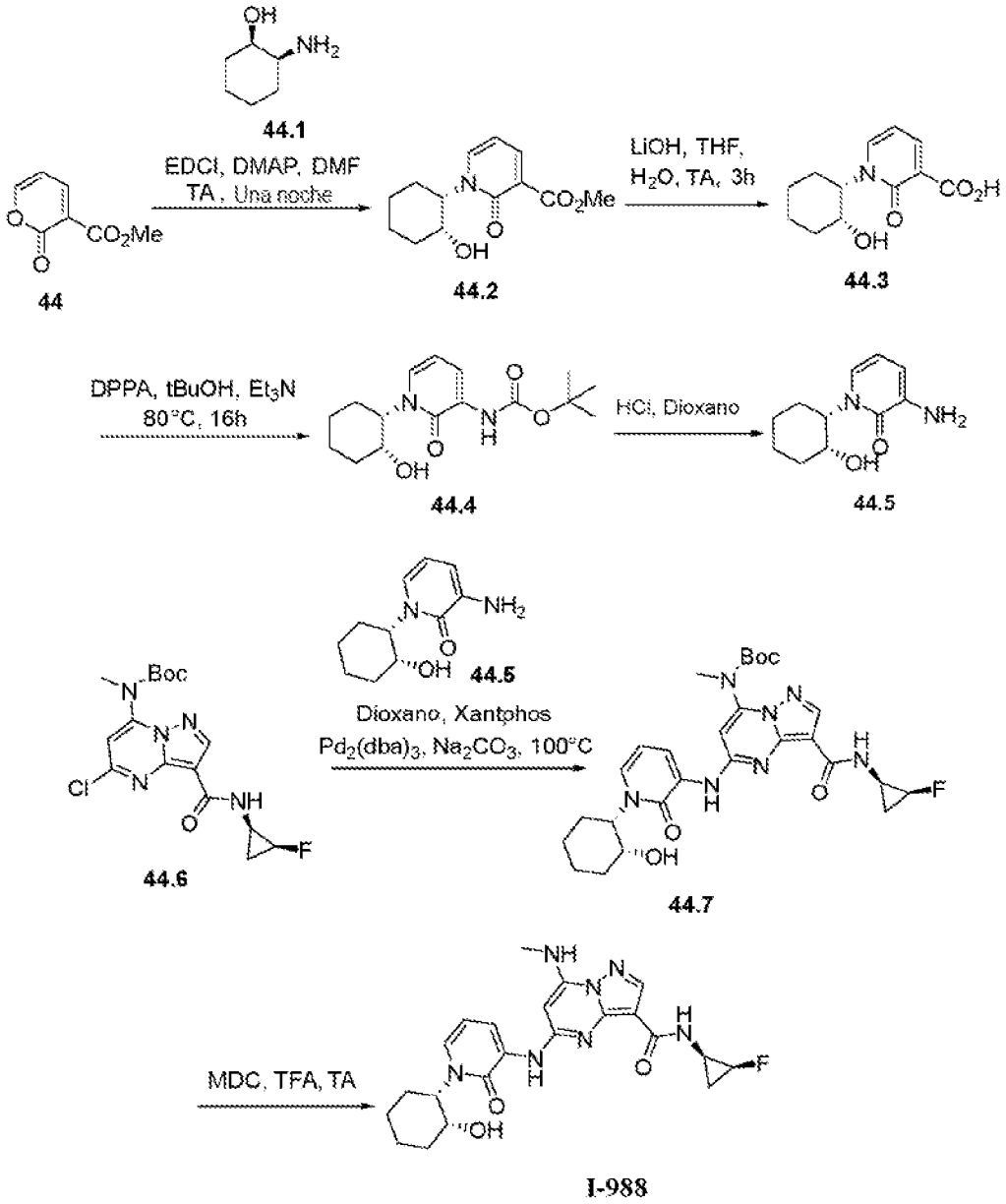
Síntesis del compuesto **43**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 42 para obtener **43.** (Rendimiento: 67,75%), MS (ES): *m/z* 565,25 $[M+H]^+$.

Los isómeros de **I-890** (0,09 g) se separaron utilizando una columna CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) DEA_0,1%_HEX_IPA-MeOH (50-50) para obtener la fracción-1 (**43.1**) y la fracción-2 (**43.2**) puras. La FR-1 se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **43.1** puro. (0,040 g). MS (ES): *m/z* 575,64 $[M+H]^+$. La FR-2 se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **43.2** puro. (0,038 g). MS (ES): *m/z* 575,64 $[M+H]^+$.

Síntesis de **I-973** e **I-974**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **43.1** desprotegido (0,025 g). MS (ES): *m/z* 475,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,05%, pureza por HPLC quiral: 99,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,35-8,32 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 3H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,32-4,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,71 (d, J=8Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,52-1,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,38-

1,35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1,27-1,25 (d, *J*=8Hz, 1H); y **43.2** desprotegido (0,025 g). MS (ES): *m/z* 475,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,17%, pureza por HPLC quiral: 96,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10(s, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49(m, 3H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,72-3,70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,20(s, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,52-1,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,38-1,35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1,27-1,25 (d, *J*=8Hz, 1H).

Ejemplo 44: N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-((1-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-988**).



Síntesis del compuesto **44.2**. A una solución agitada de **44.1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **44** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0°C en atmósfera de Ar seguido de diisopropiletilamina (6,3 g, 48,71 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,1 g, 42,21 mmol, 1,3 eq) y después 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,11 mmol, 0,25 eq) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **44.2** puro (4,3 g, 52,76%). MS (ES): *m/z* 252,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **44.3**. A una solución agitada de **44.2** (1,5 g, 5,98 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano

(45 ml) se añadió metanol (16,5 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,1 g, 25,71 mmol, 4,5 eq) en agua (22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se ajustó a pH 3 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 1 N a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto puro **44.3** (0,90 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 238,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **44.4.** Una mezcla agitada de **44.3** (0,90 g, 3,80 mmol, 1,0 eq), terc-butanol (11 ml), difenilfosforilazida (1,5 g, 5,32 mmol, 1,4 eq) y trietilamina (540 mg, 5,32 mmol, 1,4 eq) se calentó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **44.4** puro (0,70 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 309,45 $[M+H]^+$.

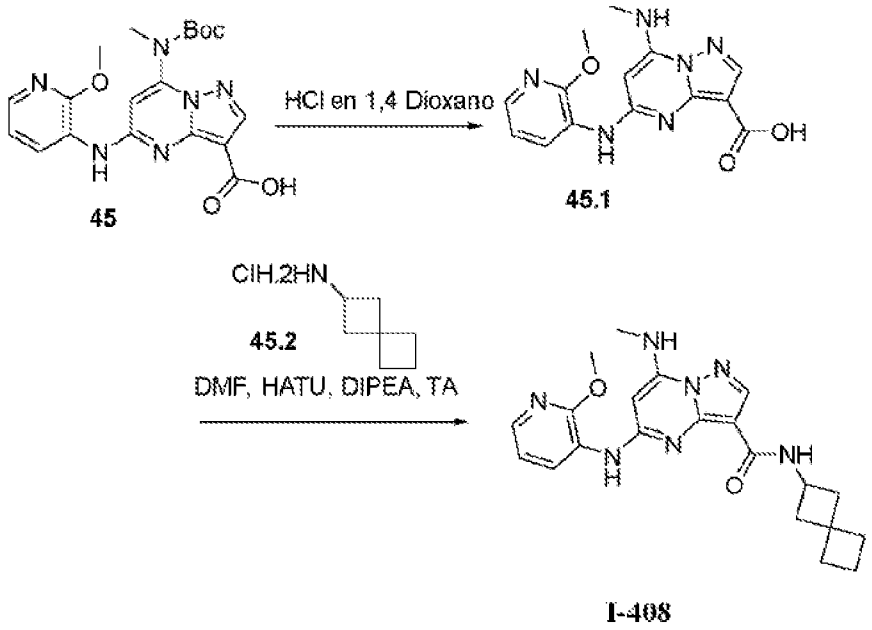
Síntesis del compuesto **44.5.** A una solución agitada de **44.4** (0,70 g, 2,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **44.5** (0,40 g, 72,11%). MS (ES): *m/z* 209,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **44.6**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 para obtener **44.6** (Rendimiento: 51,08%). MS (ES): *m/z* 384,81 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **44.7**. A una mezcla desgasificada de **44.5** (0,077 g, 0,313 mmol, 1,2 eq) y **44.6** (0,100 g, 0,261 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (7 ml) se añadió carbonato de sodio (0,083 g, 0,783 mmol, 3,0 eq), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,015 g, 0,026 mmol, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,012 g, 0,013 mmol, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 2% como eluyente para obtener **44.7** puro (0,100 g, 69,90%). MS (ES): *m/z* 556,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-988**. A una solución agitada de **44.7** (0,100 g, 0,180 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo sólido se trituró con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. El precipitado blanquecino se recogió por filtración y se secó para obtener **I-988** (0,040 g, 48,10%). MS (ES): *m/z* 456,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 -8,12 (d, *J*= 7,6Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*= 6,8Hz, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,95 (bs, 1H), 2,99 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 3H), 1,31-1,16 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 45: 5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(espiro[3.3]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (I-408).

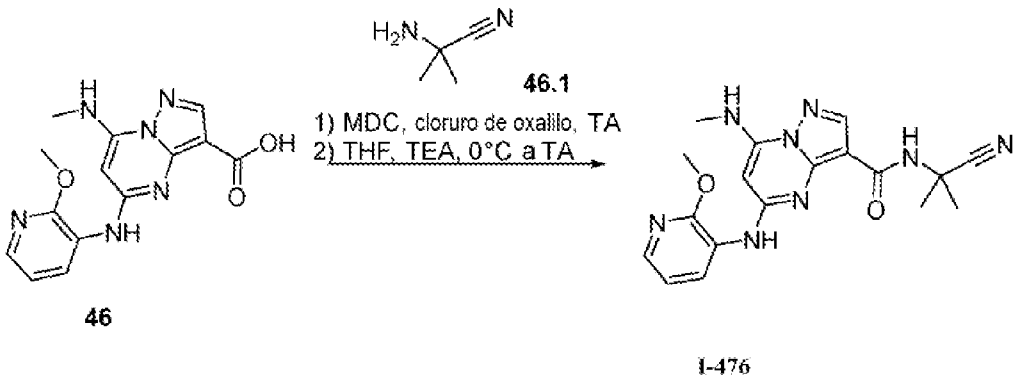


Síntesis del compuesto **45**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **45.** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **45.1.** A **45** (0,150 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **45.1** (0,110 g, 100%). MS (ES): *m/z* 315,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-408**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-408** (0,04 g, 27,8%). MS (ES): *m/z* 410,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,15%, pureza por HPLC: 96,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,58-2,55 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 46: N-(2-cianopropan-2-il)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-476**).

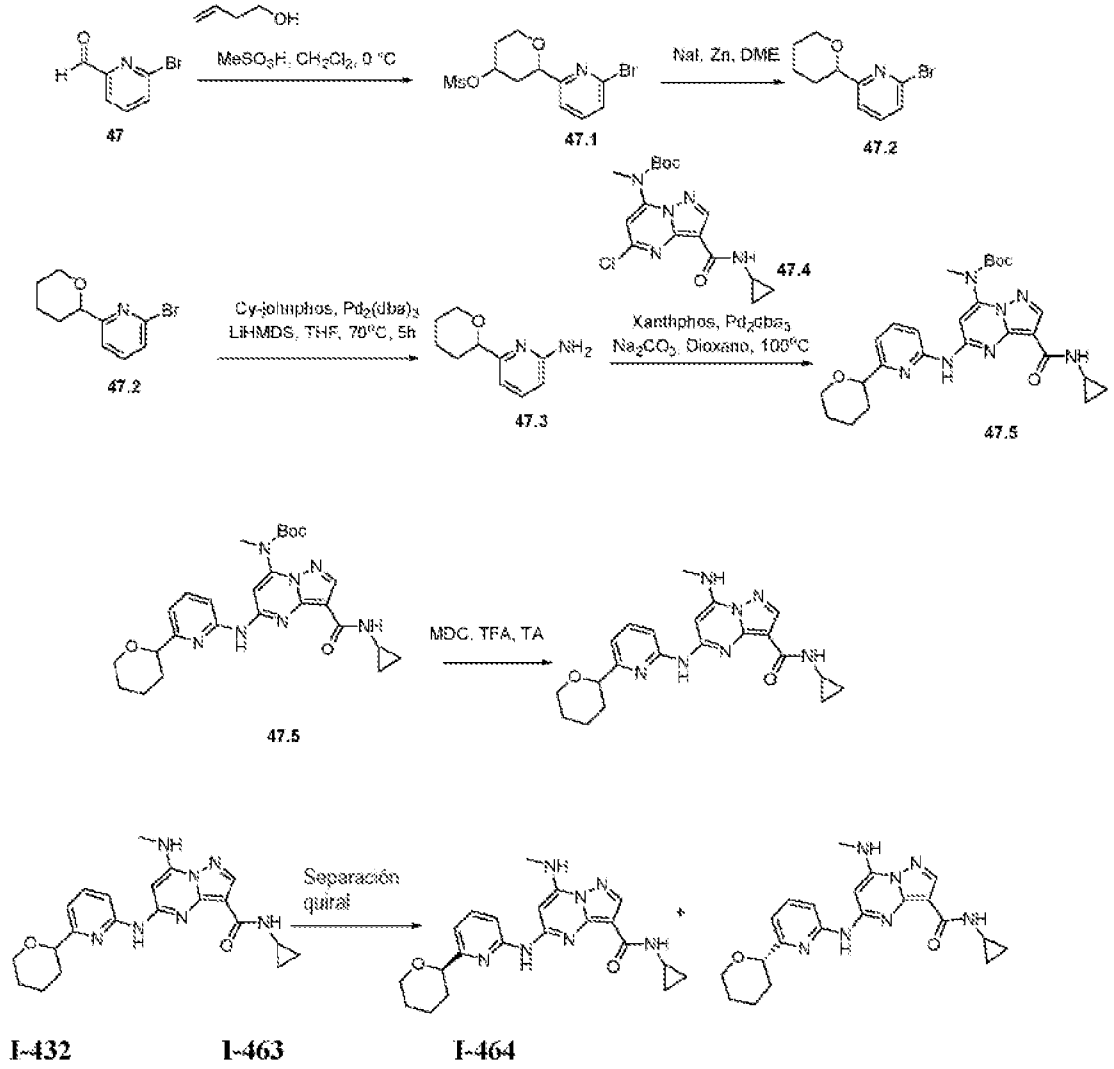


Síntesis del compuesto **46**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 45 para obtener **46.** (Rendimiento: 100%). MS (ES): *m/z* 315,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-476**. A una solución de **46** (0,35 g, 1,0 eq) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,279 g, 2,22 mmol, 2,0 eq) a 0°C seguido de N,N-dimetilformamida (catalítica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió **46.1** (0,280 g, 3,33 mmol, 3,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), trietilamina (0,699 g, 5,55 mmol, 5,0 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de

etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener **I-476.** (0,28 g, 7,0%), MS (ES): *m/z* 381,31 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 96,33%, pureza por HPLC: 97,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,97-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,58 (s, 6H).

Ejemplo 47: N-ciclopropil-7-(metilamino)-5-((6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -432**), (R)-N-ciclopropil-7-(metilamino)-5-((6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-463**), y (S)-N-ciclopropil-7-(metilamino)-5-((6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-464**).



Síntesis del compuesto **47.1** A una solución de **47** (0,2 g, 1,075 mmol, 1,0 eq), en diclorometano seco (5 ml) se añadió but-3-en-1-ol (0,077 g, 1,075 mmol, 2,0 eq) seguido de ácido metanosulfónico (0,7 ml) y se agitó a 0°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **47.1** (0,25 g, 69,16%). MS (ES): *m/z* 337,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **47.2**. A una solución de **47.1** (0,240 g, 0,711 mmol, 1,0 eq), en dimetoxietano (10 ml) se añadieron zinc (0,231 g, 3,5 mmol, 5,0 eq) y yoduro de sodio (1,58 g, 10,66 mmol, 15 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de dietilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en

columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **47.2** (0,12 g, 57,86%). MS (ES): *m/z* 243,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **47.3.** Una solución de **1** (0,125 g, 0,52 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadieron (2-bifenil)diciclohexilfosfino(0) (0,009 g, 0,025 mmol, 0,05 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,047 g, 0,052 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. Luego se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,10 ml, 0,104 mmol, 2,00 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La reacción se agitó a 60°C durante 45 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 3% como eluyente para obtener **47.3** puro (0,09 g, 97,81%). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$

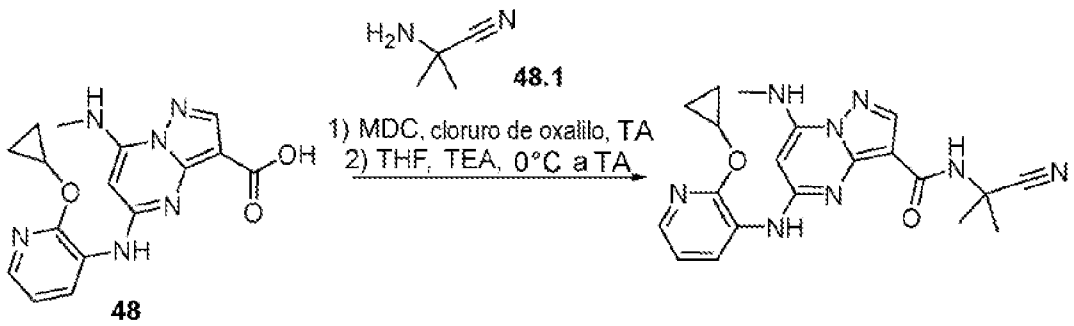
Síntesis del compuesto **47.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **47.4** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **47.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **47.5**. (0,150 g, 26,34%) MS (ES): *m/z* 508,60 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-432**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-432.** (0,120 g, 99,06%). MS (ES): *m/z* 408,48 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,06%, pureza por HPLC: 96,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,34-4,32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4,07-4,04 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,04-2,02(d, *J*=11,26Hz, 1H), 1,91-1,88 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 1,65-1,49 (m, 4H),. 0,80-0,75 (m, 2H), 0,56-0,55 (m, 2H).

Síntesis del compuesto **I-463** e **I-464**. Los isómeros de **I-432** (0,8 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,026 g). MS (ES): *m/z* 408,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,34-4,32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4,07-4,04 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,04-2,02 (d, *J*=11,26Hz, 1H), 1,91-1,88 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 1,65-1,49 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,56-0,55 (m, 2H). La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,028 g). MS (ES): *m/z* 406,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,76-7,72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,34-4,32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4,07-4,04 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,04-2,02 (d, *J*=11,26Hz, 1H), 1,91-1,88 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 1,65-1,49 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 2H) 0,56-0,55 (m, 2H).

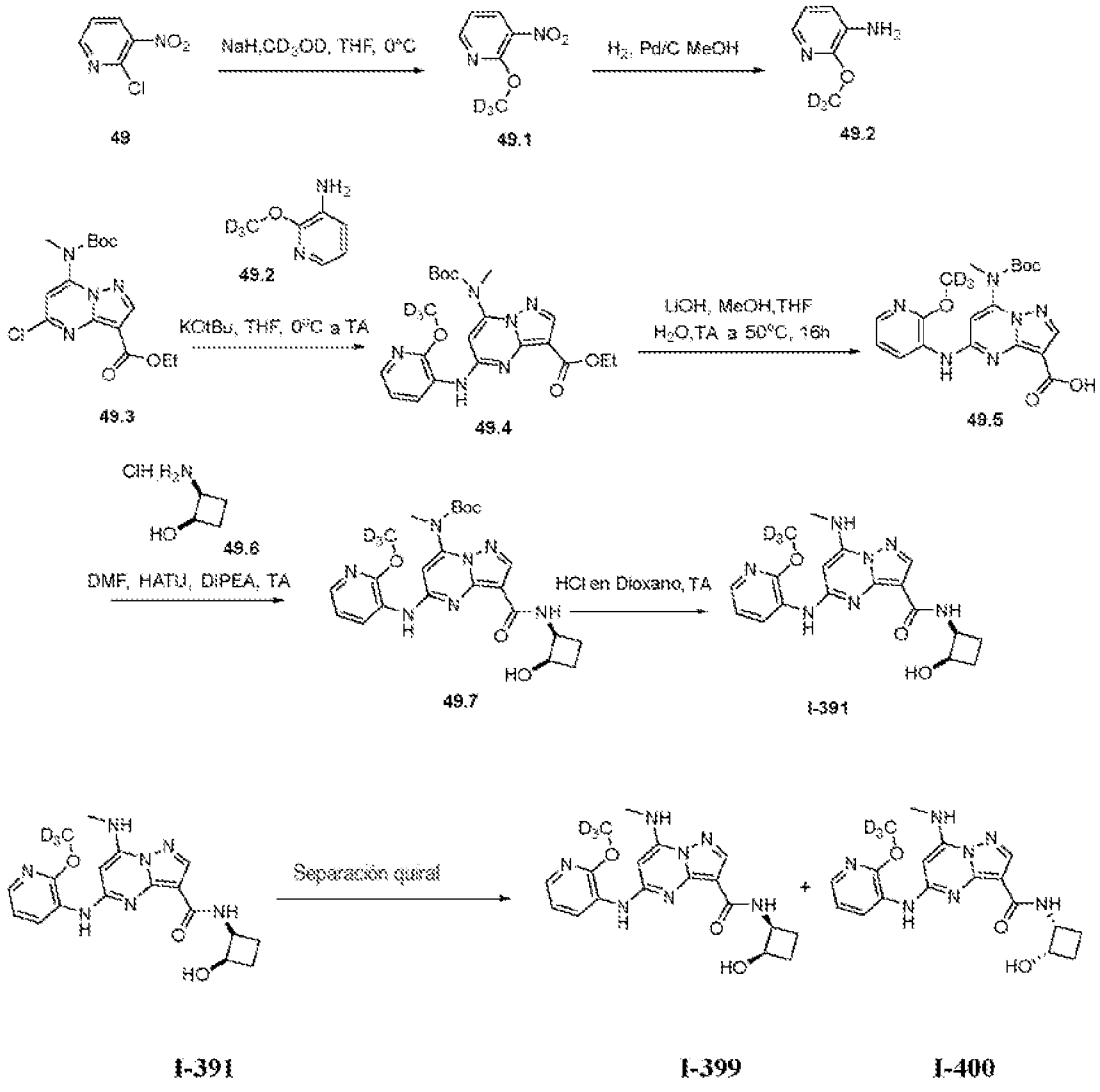
Ejemplo 48: N-(2-cianopropan-2-il)-5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -492**).



Síntesis del compuesto **48**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 47 para obtener **48.** (Rendimiento: 90,59%). MS (ES): *m/z* 341,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-492**. A una solución de **48**. (0,2 g, 0,58 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,149 g, 1,16 mmol, 2,0 eq) a 0°C seguido de N,N-dimetilformamida (catalítica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió **48.1** (0,097 g, 1,16 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano (4 ml), trietilamina (0,292 g, 2,9 mmol, 5,0 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener **I-492**. (0,28 g, 11,72%), MS (ES): *m/z* 407,67 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 97,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,04-4,01 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,35-7,32 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 0,79-0,74 (m, 2H), 0,68 (bs, 2H).

Ejemplo 49: N-(2-hidroxiciclobutil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-391**), N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-399**), y N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-400**).



Síntesis del compuesto **49.1**. A una solución enfriada de **49** (1 g, 6,31 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,505 g, 12,62 mmol, 2,0 eq) y se agitó durante 20 min seguido de la adición de tetradeuterometanol (0,250 g, 6,94 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en

columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 13% para obtener **49.1** puro (0,900 g, 90,80%), MS (ES): *m/z* 158,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **49.2**. A una solución de **49.1** (0,900 g, 5,73 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,400 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **49.2** puro (0,650 g, 89,25%). MS (ES): *m/z* 128,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **49.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **49.3** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **49.4.** A una solución enfriada de **49.3** (0,600 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) y **49.2** (0,215 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (3,3 ml, 3,38 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **49.4** puro. (0,59 g, 78,31%). MS (ES): *m/z* 446,40 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **49.5**. A una solución de **49.4** (0,590 g, 1,32 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (8 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,554 g, 13,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **49.5** (0,380 g, 68,74%). MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **49.7**. A una solución de **49.5** (0,190 g, 0,455 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,345 g, 0,91 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A este se añadió diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,275 mmol, 5,0 eq) seguido de la adición de **49.6** (0,113 g, 0,910 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en diclorometano en metanol al 1,5% para obtener **49.7** (0,145 g, 65,48%). MS (ES): *m/z* 487,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-391.** A la solución enfriada de **49.7** (0,145 g, 0,298 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota ácido clorhídrico en dioxano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-50 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-391** puro (0,100 g, 86,83%). MS (ES): *m/z* 387,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 47,49% y 48,37% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,08-705 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,29 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H).

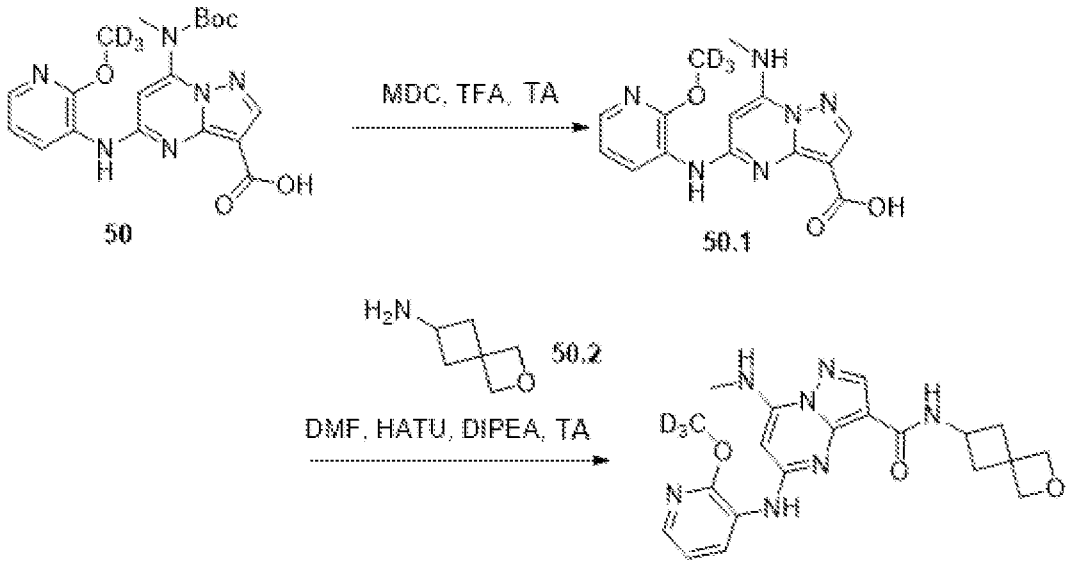
Los isómeros de **I-391** (0,085 g) se separaron utilizando la columna (CHIRALPAK IC (250 mm*4,6 mm, 5u)) en DEA al 0,1% en IPA:ACN (50:50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras.

La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 387,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,12%, pureza por HPLC: 96,61%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,08-705 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,26-5,25 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 387,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,16%, pureza por HPLC: 96,61%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN

^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H).

Ejemplo 50: 5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-417**).



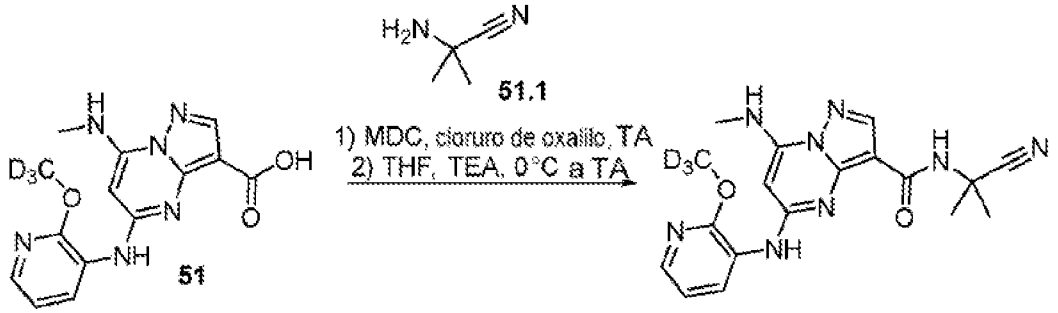
I-417

Síntesis del compuesto **50**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 49 para obtener **50**. (Rendimiento: 68,74%). MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **50.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **50.1**. (0,148 g, 77,88%), MS (ES): 318,13 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-417**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-417** (0,030 g, 32,97%), MS (ES): *m/z* 413,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 98,17%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H) 4,24-4,18 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,51 (bs, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).

Ejemplo 51: N-(2-cianopropan-2-il)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (I-493).



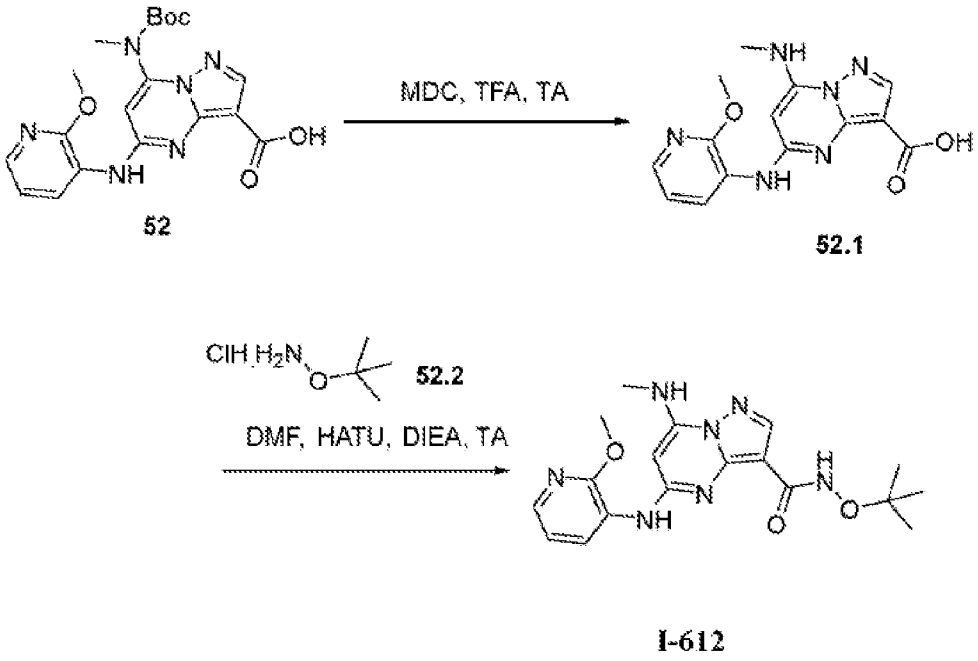
I-493

Síntesis del compuesto **51**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo

50 para obtener **51.** (Rendimiento: 77,88%). MS (ES): *m/z* 318,13 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-493**. A una solución de **51**. (0,2 g, 0,63 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,162 g, 1,26 mmol, 2,0 eq) a 0°C seguido de N,N-dimetilformamida (catalítica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió **51.1** (0,158 g, 1,89 mmol, 3,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), trietilamina (0,406 g, 3,15 mmol, 5,0 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener **I-493**. (0,26 g, 10,76%), MS (ES): *m/z* 384,45 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,60%, pureza por HPLC: 98,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,60 (s, 6H).

Ejemplo 52: N-(terc-butoxi)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-612**).

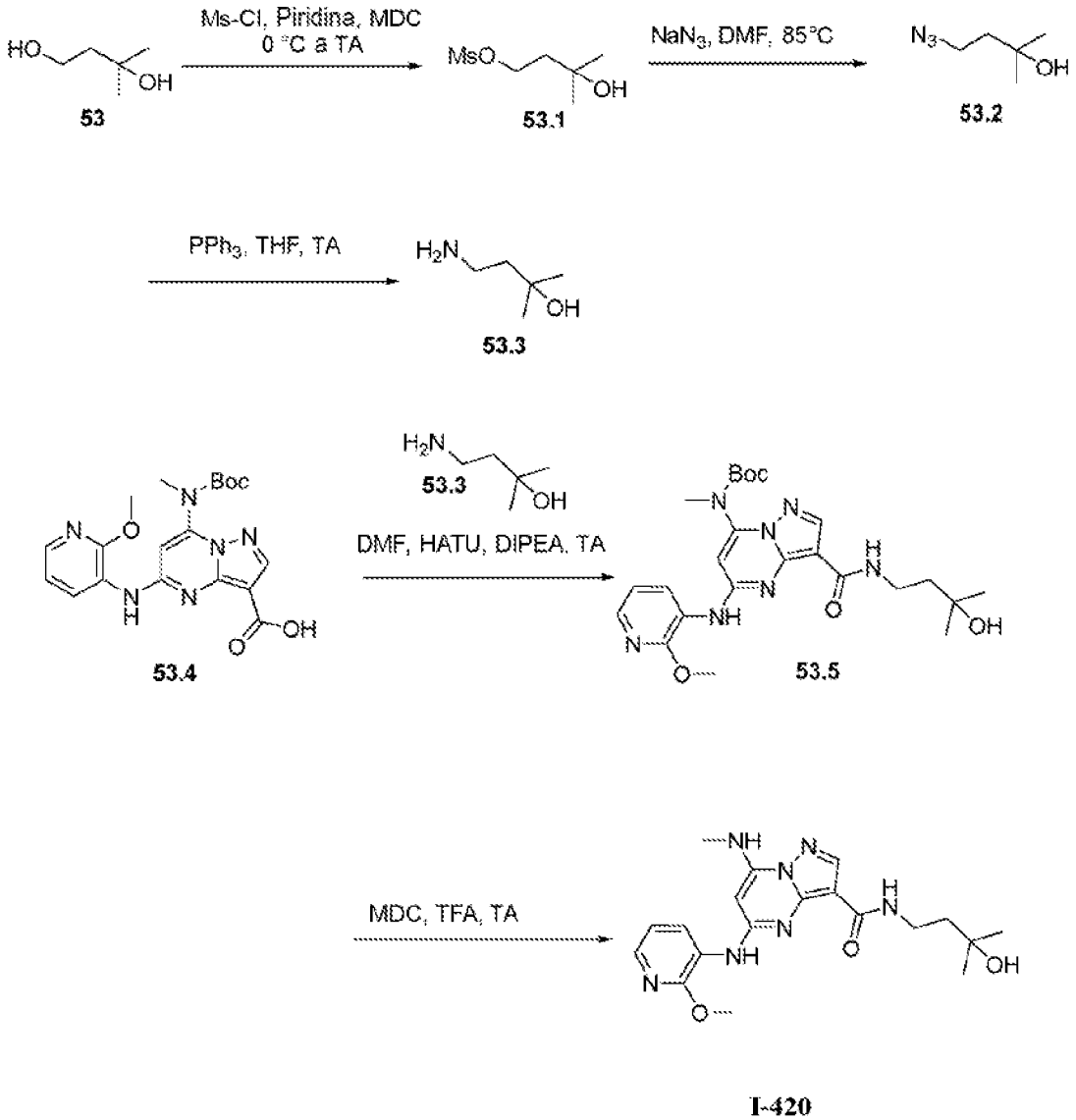


Síntesis del compuesto **52**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **52.** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **52.1**. El compuesto **1** (0,200 g, 0,483 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (6 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **52.1** puro (0,140 g, 92,30%). MS (ES): *m/z* 315,12 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-612**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-612** (0,04 g, 37,67%). MS (ES): *m/z* 386,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,262-8,244 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,94-7,89 (d, *J*=18Hz, 2H), 6,97(s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 53: N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -420**).



53 53.1 53.2 53.3 53.4 53.5 I-420

Síntesis del compuesto **53.1**. A una solución enfriada de **53** (2,0 g, 19,20 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (40 ml) se añadió gota a gota piridina (3,03 g, 38,4 mmol, 2,0 eq) seguido de cloruro de mesilo (2,29 g, 20,16 mmol, 1,05 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **53.1**. (1,5 g, 42,86%), MS (ES): *m/z* 183,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **53.2.** A una solución de **53.1** (1,5 g, 8,23 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (15 ml) se añadió azida de sodio (1,60 g, 24,69 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **53.2**. (0,330 g, 31,04%), MS (ES): *m/z* 130,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **53.3.** A una solución de **53.2** (0,330 g, 2,55 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió trifenilfosfina (1,0 g, 3,82 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **53.3**. (0,2 g, 75,88%), MS (ES): *m/z* 104,10 $[M+H]^+$.

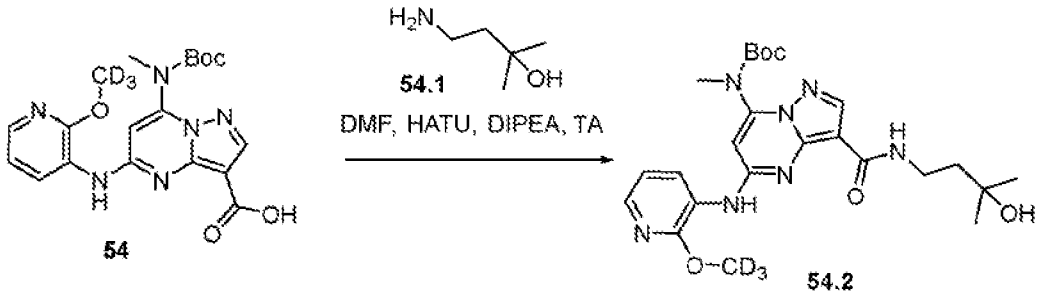
Síntesis del compuesto **53.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **53.4.** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

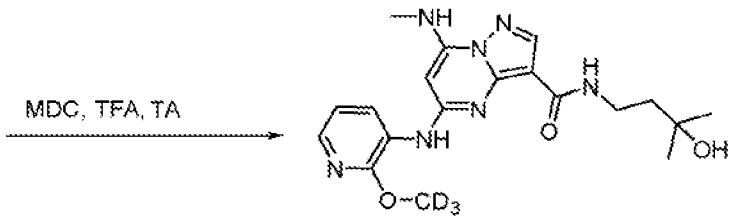
Síntesis del compuesto **53.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener

53.5. (0,065 g, 71,89%), MS (ES): 500,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-420**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-420** (0,027 g, 51,95%), MS (ES): *m/z* 400,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,47%, pureza por HPLC: 95,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,69 (bs, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 54: N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-421**).





I-421

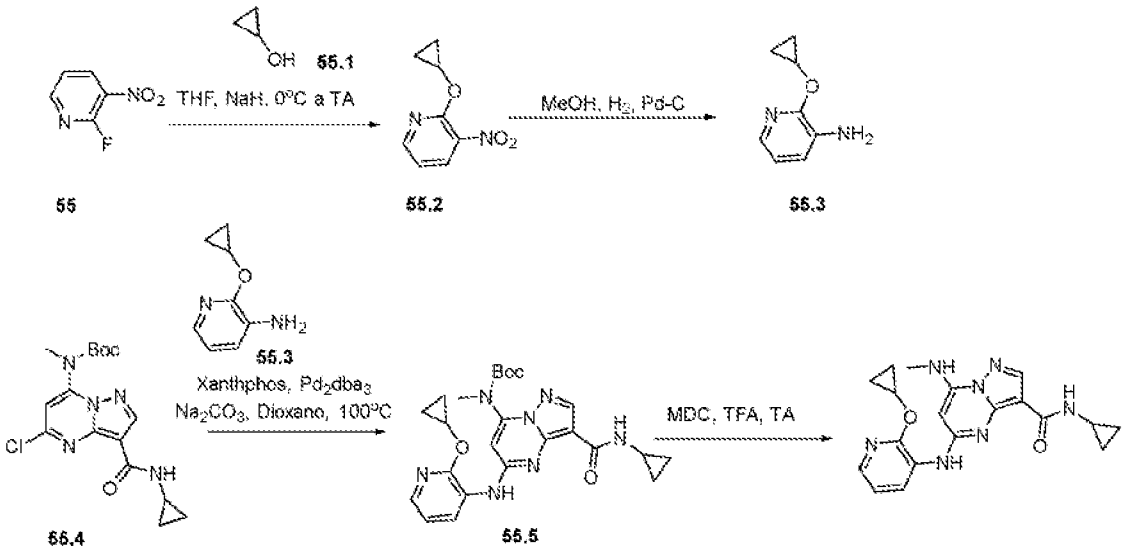
Síntesis del compuesto **54**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 49 para obtener **54.** (Rendimiento: 68,74%). MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **54.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 53 para obtener **54.1**. (Rendimiento: 75,78%). MS (ES): *m/z* 104,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **54.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **54.2**. (0,058 g, 48,17%), MS (ES): 503,28 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-421**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-421** (0,029 g, 62,44%), MS (ES): *m/z* 403,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,56%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,70-7,67 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,34 (s, 1H) 3,35 (bs, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,57-1,53 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 55: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-215**).



I-215

Síntesis del compuesto **55.2.** A una solución enfriada de **55.1** (0,224 g, 3,87 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,155 g, 3,87 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1** (0,500 g, 3,52 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 11% para obtener **55.2** puro (0,400 g, 63,09%), MS (ES): *m/z* 181,16 $[M+H]^+$.

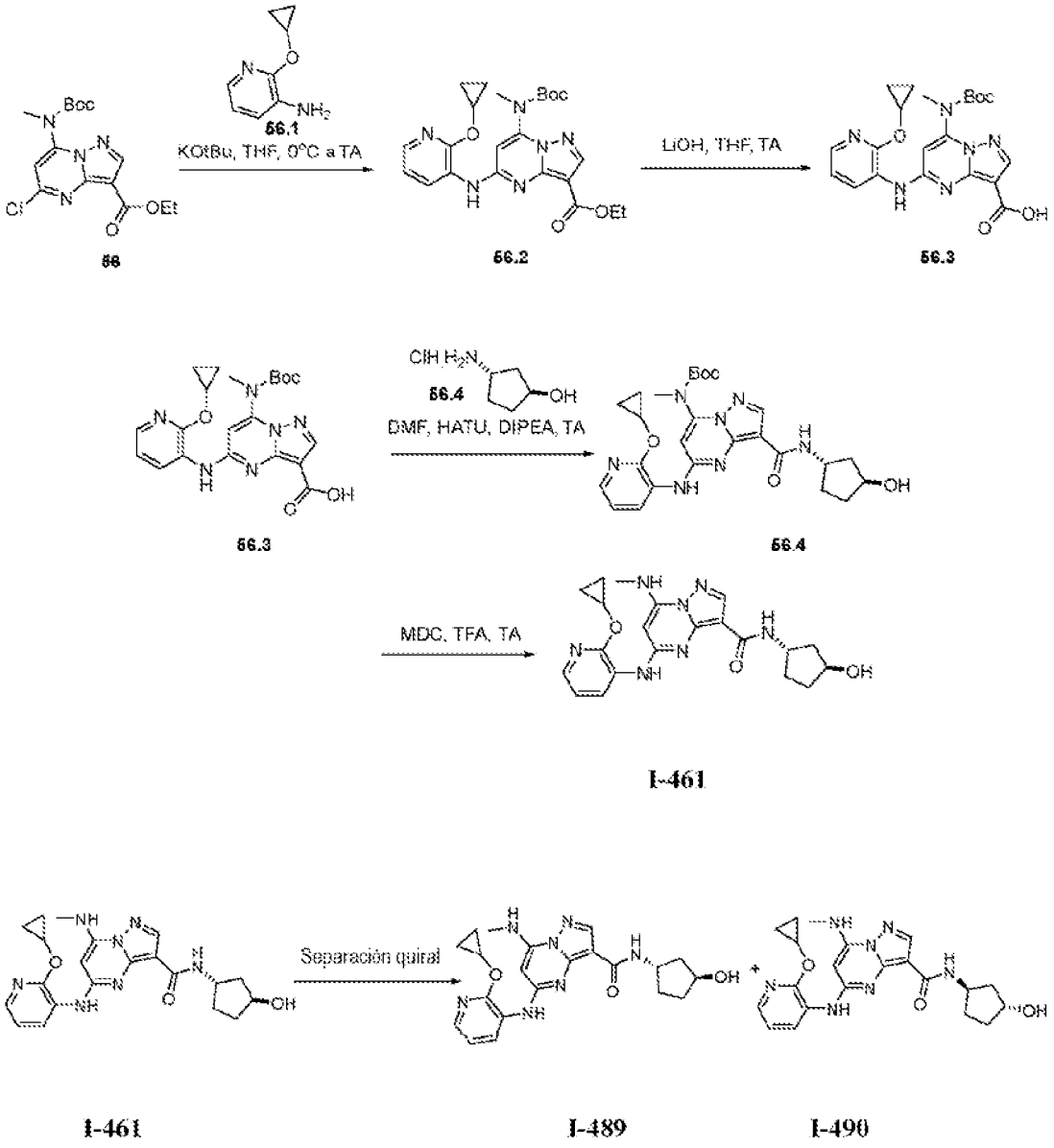
Síntesis del compuesto **55.3**. A una solución de **55.2** (0,400 g, 2,22 mmol, 1,0 eq) en metanol (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **55.3** puro (0,300 g, 89,97%). MS (ES): *m/z* 151,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **55.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **55.4** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **55.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **55.5** (0,68 g, 51,87%), MS (ES): *m/z* 480,54 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-215**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-215** (0,035 g, 70,63%), MS (ES): *m/z* 380,24 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,07%, pureza por HPLC: 96,22%, RMN ^1H (MEOD-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,78-7,77 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,348-4,340 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,77 (d, *J*=4Hz, 1H), 0,78-0,69 (m, 6H), 0,34 (bs, 2H).

Ejemplo 56: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-461**), 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I- 489**), y 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I- 490**).



Síntesis del compuesto **56**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **56**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **56.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 55 para obtener **56.1**.

Síntesis del compuesto **56.2.** A una solución enfriada de **56**. (3,0 g, 8,46 mmol, 1,0 eq), y **56.1** (1,27 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (16,9 ml, 16,92 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **56.2** puro (2,45 g, 61,84%). MS (ES): *m/z* 469,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **56.3**. A una solución de **56.2** (2,4 g, 5,12 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (80 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (2,150 g, 51,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material

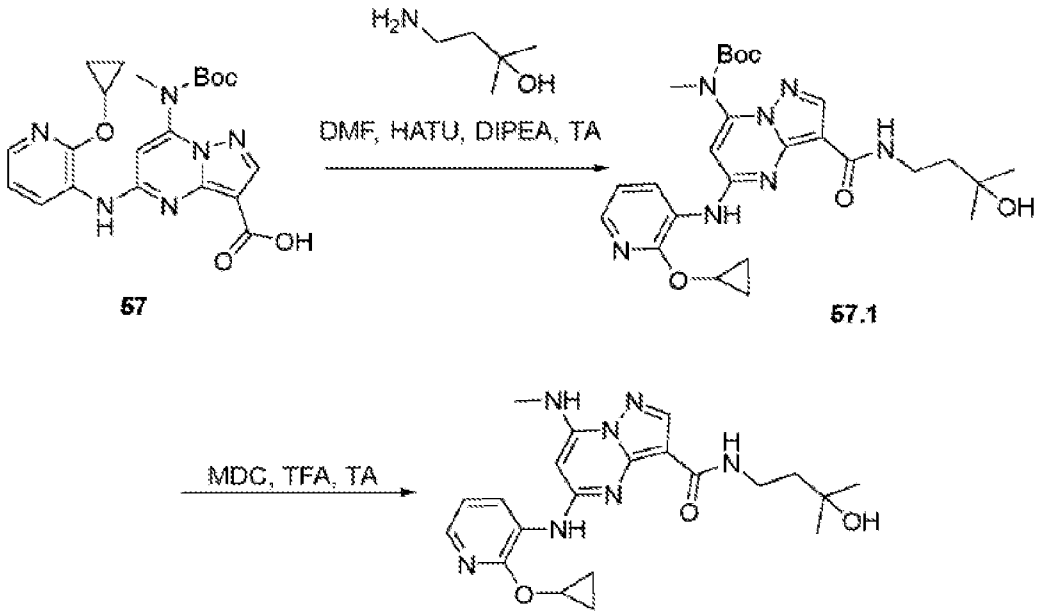
bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **56.3** puro (1,8 g, 79,78%). MS (ES): *m/z* 441,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-461**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-461** (0,150 g, 97,60%), MS (ES): *m/z* 424,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, pureza por HPLC quiral: 50,06%+49,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,64-7,62 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,56-4,55 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,14 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,89-1,88 (m, 2H), 1,46-1,44 (bs, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 4H).

Los isómeros de **I-461** (0,120 g) se separaron utilizando una columna (CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5u)) en DEA en MeOH al 0,1% como codisolvente (25%) con caudal de 3 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,040 g). MS (ES): *m/z* 424,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,33%, pureza por HPLC: 98,88%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,47-1,45 (bs, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 1H), 0,80-0,69 (m, 4H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,045 g). MS (ES): *m/z* 424,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,33%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 97,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,47-1,45 (bs, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,80-0,69 (m, 4H).

Ejemplo 57: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -422**).



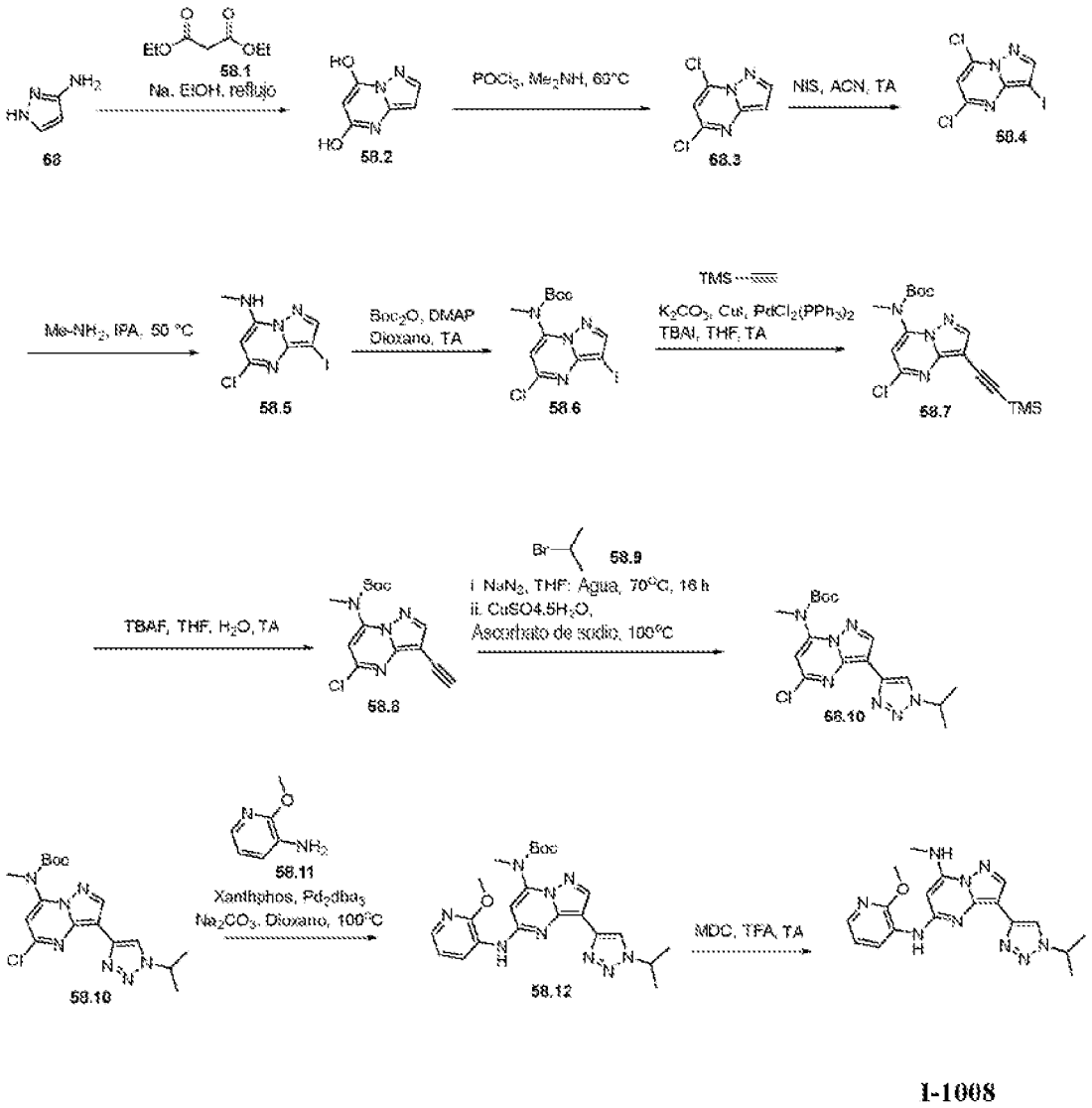
Síntesis del compuesto **57**: El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 56 para obtener **57**

Síntesis del compuesto **57.1**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **57.1** (0,058 g, 48,60%). MS (ES): *m/z* 526,61 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-422**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-422** (0,029 g, 61,76%). MS (ES): *m/z* 426,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,34%, pureza por HPLC: 94,48%,

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,91 (m ,2H), 7,68-7,66 (t, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,13 (s, 6H), 0,79-0,76 (m, 4H).

Ejemplo 58: 3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N5-(2-metoxipiridin-3-il)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diamina (**I-1008**).



I-1008

Síntesis del compuesto **58.2**. A una solución de **58** (20,0 g, 240,96 mmol, 1,0 eq) 58,1 (38,5 g, 240,96 mmol, 1,0 eq) en etanol (200 ml) se añadió sodio metal (6,6 g, 289,15 mmol, 1,2 eq) y se calentó a reflujo a 80°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **58.2** puro. (15,0 g, Rendimiento: 41,24%). MS (ES): *m/z* 152,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **58.3**. A una solución de **58.2** (15,0 g, 99,33 mmol, 1,0 eq) **58.2** (38,5 g, 240,96 mmol, 1,0 eq) en dimetilamina (90 ml) se añadió cloruro de fosforilo (18,23 g, 119,19 mmol, 1,2 eq) y se agitó a 60°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **58.3** puro. (11,0 g, rendimiento: 58,95%). MS (ES): *m/z* 190,96 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **58.4** A una solución de **58.3** (5,0 g, 26,59 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (50 ml), se añadieron N-yodo-succinimida (7,17 g, 31,90 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **58.4.** (3,7 g, rendimiento: 44,32%). MS (ES): *m/z* 314,86 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **58.5**. A una solución de **58.4** (3,7 g, 11,78 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (50 ml) se añadió metilamina (0,438 g, 14,13 mmol, 1,2 eq) y se agitó a 50°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **58.5** puro. (2,8 g, rendimiento: 77,00%). MS (ES): *m/z* 309,93 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **58.6**. A una solución de **58.5** (2,8 g, 9,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano se añadieron (30 ml) dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g, 16,32 mmol, 1,8 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,197 g, 0,90 mmol, 0,1 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **58.6** puro. (2,3 g, rendimiento: 62,02%). MS (ES): *m/z* 409,98 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **58.7.** A una solución de **58.6.** (2,3 g, 5,62 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,394 g, 0,56 mmol, 0,1 eq), carbonato de potasio (1,5 g, 11,24 mmol, 2,0 eq), seguido de la adición de yoduro de tetrabutilamonio (0,207 g, 0,56 mmol, 0,1 eq) y yoduro de cobre (I) (0,213 g, 1,12 mmol, 0,2 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **58.7** puro. (1,7 g, rendimiento: 79,70%), MS (ES): *m/z* 379,13 $[M+H]^+$

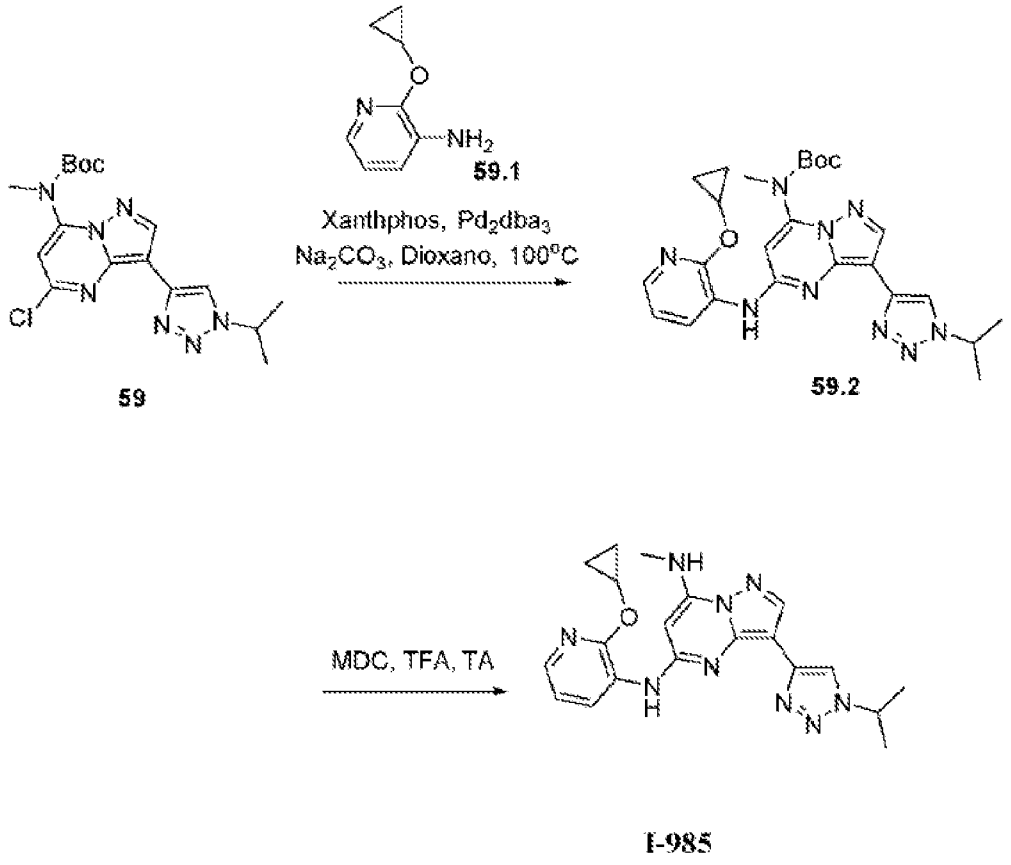
Síntesis del compuesto **58.8.** A una solución de **58.7.** (1,7 g, 4,48 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (2,3 g, 8,96 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 50% para obtener **58.8** puro. (0,9 g, rendimiento: 65,40%), MS (ES): *m/z* 307,09 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **58.10.** A una solución de **58.8** (1,0 g, 3,25 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 1:1) se añadió azida de sodio (0,274 g, 4,22 mmol, 1,3 eq) y 58,9 (0,399 g, 3,25 mmol, 1,0 eq) seguido de la adición de sulfato de cobre (II) (0,039 g, 0,16 mmol, 0,05 eq) y ascorbato de sodio, (0,320 g, 1,62 mmol, 0,5 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 75°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 3% para obtener **58.10.** puro (0,390 g, rendimiento: 30,53%), MS (ES): *m/z* 392,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **58.12**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **58.12.** (0,070 g, 28,60%), MS (ES): 480,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1008**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1008** (0,040 g, 72,22%), MS (ES): 380,44 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90-8,88 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,58-1,56 (d, *J*=6,8Hz, 5H), 1,22 (bs, 2H).

Ejemplo 59: N5-(2-ciclopropoxipiridin-3-il)-3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diamina (**I-985**).



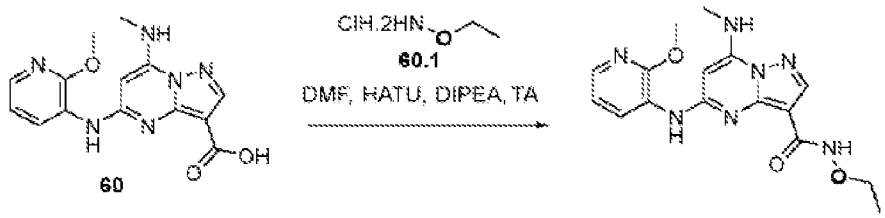
I-985

Síntesis del compuesto **59**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del **Ejemplo 58** para obtener **59.** (Rendimiento: 30,53%). MS (ES): *m/z* 392,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **59.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **59.2.** (0,085 g, rendimiento: 34,67%). MS (ES): *m/z* 506,26 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-985**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-985** (0,040 g, 58,68%), MS (ES): *m/z* 406,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,69%, pureza por HPLC: 98,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90-8,88 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,92-4,85 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,74 (bs, 1H), 1,57-1,56 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,24 (bs, 3H).

Ejemplo 60: N-etoxi-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-409**).



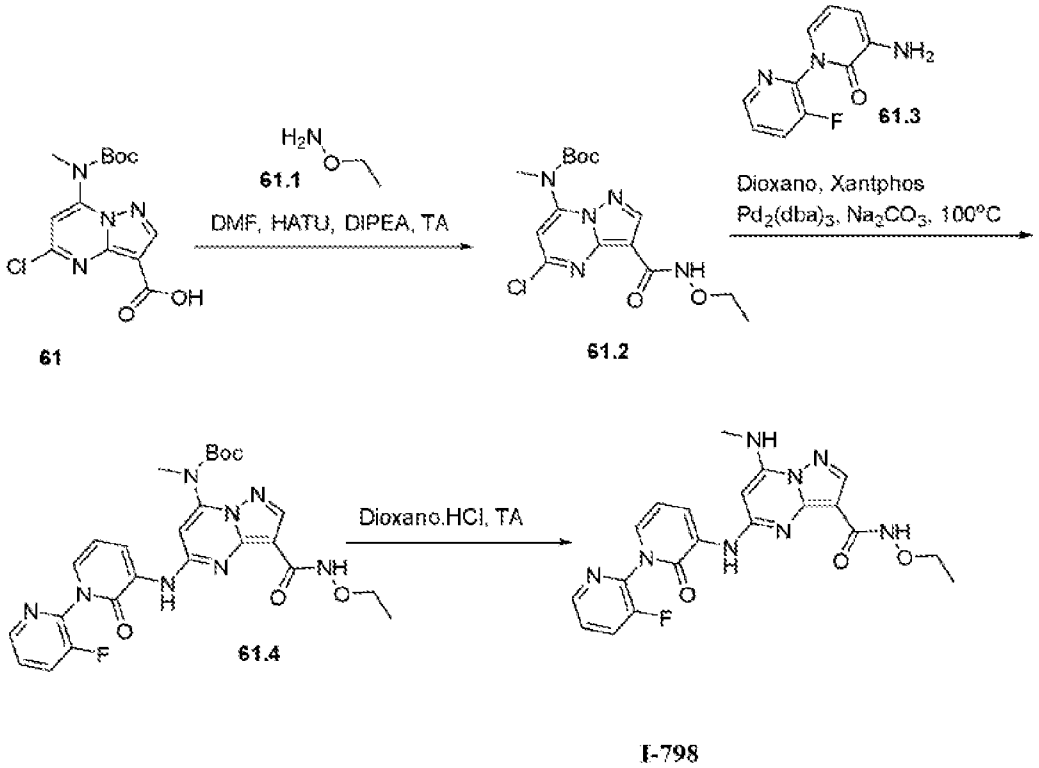
I-409

Síntesis del compuesto **60**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **60.** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-409**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-**

409 (0,04 g, 27,8%). MS (ES): *m/z* 358,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,72%, pureza por HPLC: 99,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,30 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,86 (dd, J=6,8Hz, 7,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,19-1,16 (t, 3H).

Ejemplo 61: N-etoxi-5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-798**).



I-798

Síntesis del compuesto **61.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **61** (Rendimiento, 71,67%). RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

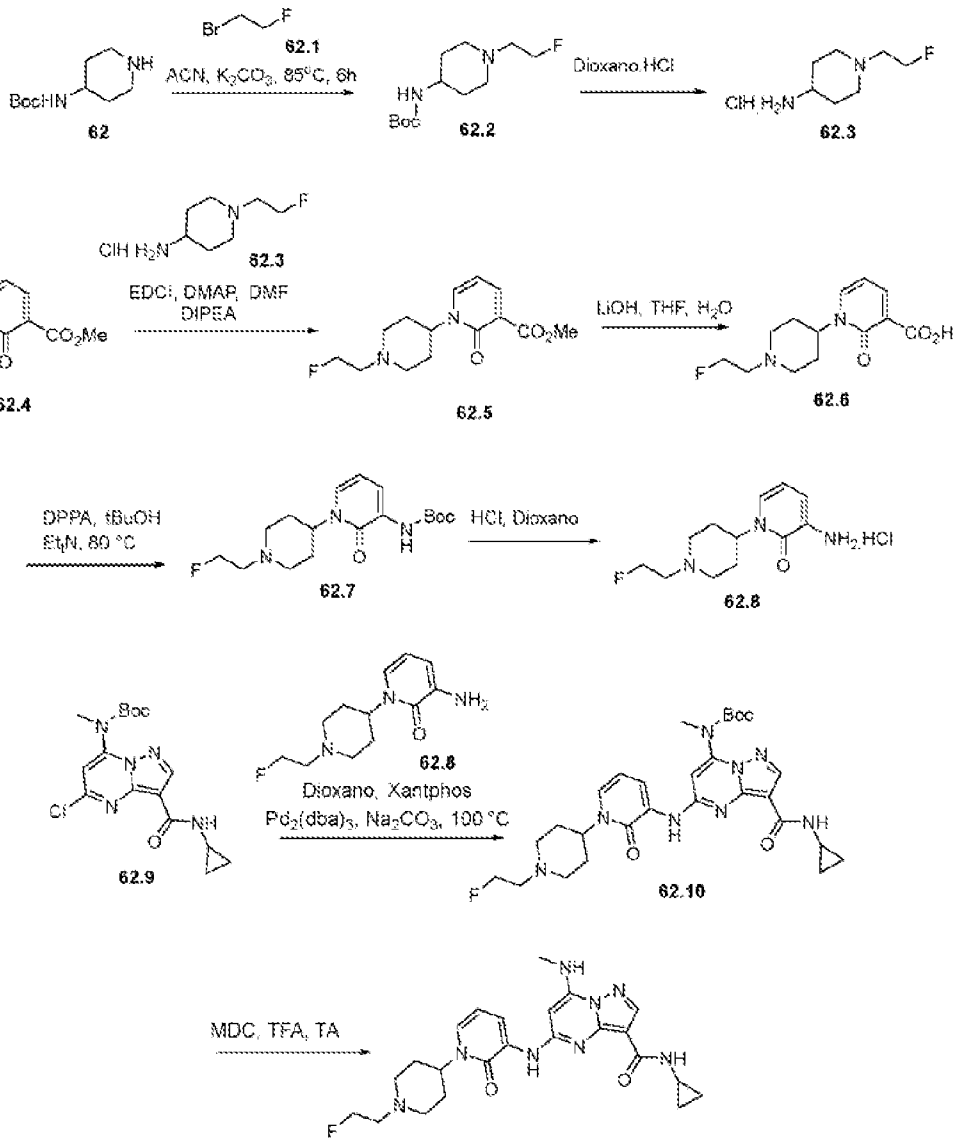
Síntesis del compuesto **61.2.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **61.2** (0,1 g, 29,45%), MS (ES): *m/z* 370,4 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **61.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 para obtener **61.3** (Rendimiento: 80,70%). MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **61.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **61.4** (0,080 g, 54,93%), MS (ES): *m/z* 539,6 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-798**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-798** (0,040 g, 61,42%), MS (ES): *m/z* 439,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,23%, pureza por HPLC: 97,23%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,42 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,78-7,71(m, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,46 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,98-3,96 (q, 2H), 3,90-3,89 (d, 3H), 1,27-1,24 (t, 3H).

Ejemplo 62: N-ciclopropil-5-((1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-569**).



I-569

Síntesis del compuesto **62.2.** A una solución de **62** (0,2 g, 0,99 mmol, 1 eq) y **62.1** (0,149 g, 1,18 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (20 ml) se añadió carbonato de potasio (0,409 g, 2,97 mmol, 3,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min seguido de calentamiento a 85°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener puro **62.2** (1,3 g, 52,85%). MS (ES): *m/z* 247,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **62.3.** A **62.2** (1,3 g, 5,27 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **62.3.** (0,9 g, 93,36%). MS (ES): *m/z* 183,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **62.5.** A una solución enfriada de **62.4** (0,9 g, 5,83 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió **62.3** (1,06 g, 5,83 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,44 g, 7,57 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,141 g, 1,16 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **62.5.** (0,440 g, 26,69%). MS (ES): *m/z* 283,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **62.6.** A una solución de **62.5** (0,340 g, 1,20 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,288 g, 12,0 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **62.6.** puro (0,220 g, 68,09%). MS (ES): *m/z* 269,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **62.7**. A una solución de **62.6** (0,220 g, 0,82 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,140 g, 1,39 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,291 g, 1,06 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **62.7** puro (0,220 g, 79,05%). MS (ES): *m/z* 340,2 $[M+H]^+$.

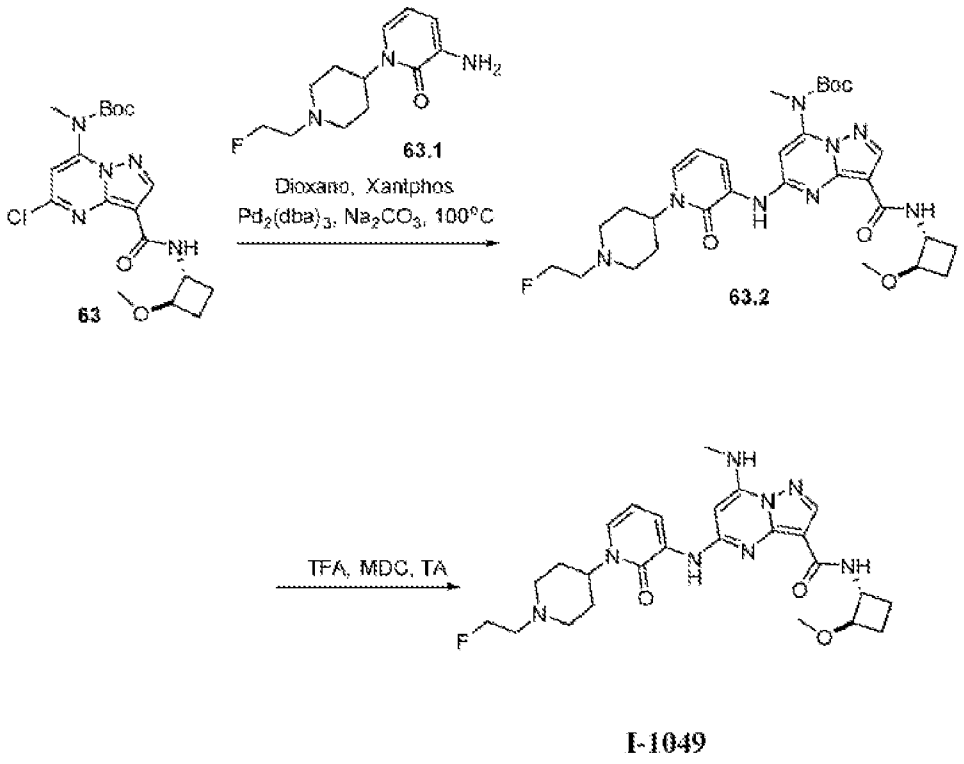
Síntesis del compuesto **62.8.** A **62.7** (0,220 g, 0,64 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **62.8**. (0,180 g, 97,91%). MS (ES): *m/z* 240,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **62.9**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **62.9.** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **62.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **62.10**. (0,070 g, rendimiento: 45,03%). MS (ES): *m/z* 569,3 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-569**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-569**. (Rendimiento: 0,038 g, 65,89%). MS (ES): *m/z* 469,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,50 (bs, 1H), 6,32 (bs, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,63 (bs, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,18 (bs, 1H), 3,08-3,06 (d, *J*=10Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,73 (bs, 1H), 1,96-1,94 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,79 (bs, 2H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (bs, 2H), 0,79 (bs, 2H), 0,50 (bs, 2H).

Ejemplo 63: 5-((1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1049**).



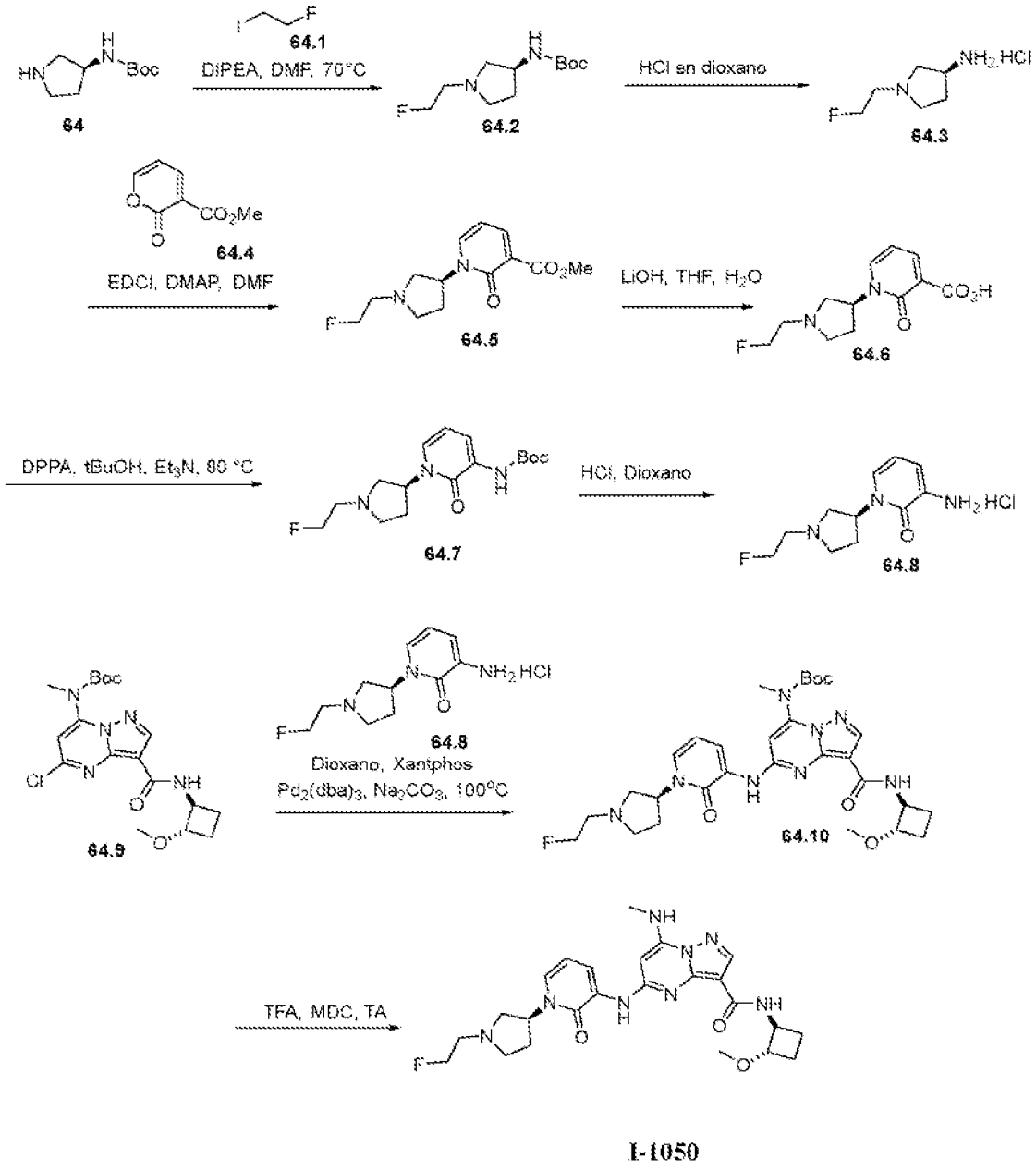
Síntesis del compuesto **63**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **63.** (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **63.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 62 para obtener **63.1.** (Rendimiento: 97,91%), MS (ES): *m/z* 240,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **63.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **63.2.** (0,130 g, 57,98%), MS (ES): 613,32 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1049**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1049** (0,100, 91,95%), MS (ES): 513,72 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,03%, HPLC quiral: 49,13% 50,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,64-4,62 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,50 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08-3,05 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,74-2,71(t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,67-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,77 (bs, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,12 (bs, 1H).

Ejemplo 64: 5-((1-((S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1050**).



Síntesis del compuesto **64.2**. A una solución de **64.** (5,0 g, 26,88 mmol, 1 eq) y **64.1** (5,6 g, 32,25 mmol, 1,2 eq) en dimetilformamida (50 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (6,9 g, 53,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener puro **64.2** (4,0 g, 64,14%). MS (ES): *m/z* 233,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **64.3.** A **64.2** (4,0 g, 17,24 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **64.3.** (2,4 g, 82,65%). MS (ES): *m/z* 169,09 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **64.5.** A una solución enfriada de **64.3** (2,4 g, 14,26 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (45 ml) se añadió **64.4** (2,1 g, 14,26 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,8 g, 18,53 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,347 g,

2,85 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **64.5.** (0,7 g, 18,33%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **64.6.** A una solución de **64.5** (0,7 g, 2,60 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (15 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,624 g, 26,0 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **64.6.** puro (0,5 g, 75,37%). MS (ES): *m/z* 255,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **64.7.** A una solución de **64.6** (0,5 g, 1,96 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,336 g, 3,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,698 g, 2,54, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **64.7** puro (0,4 g, 62,51%). MS (ES): *m/z* 326,18 $[M+H]^+$.

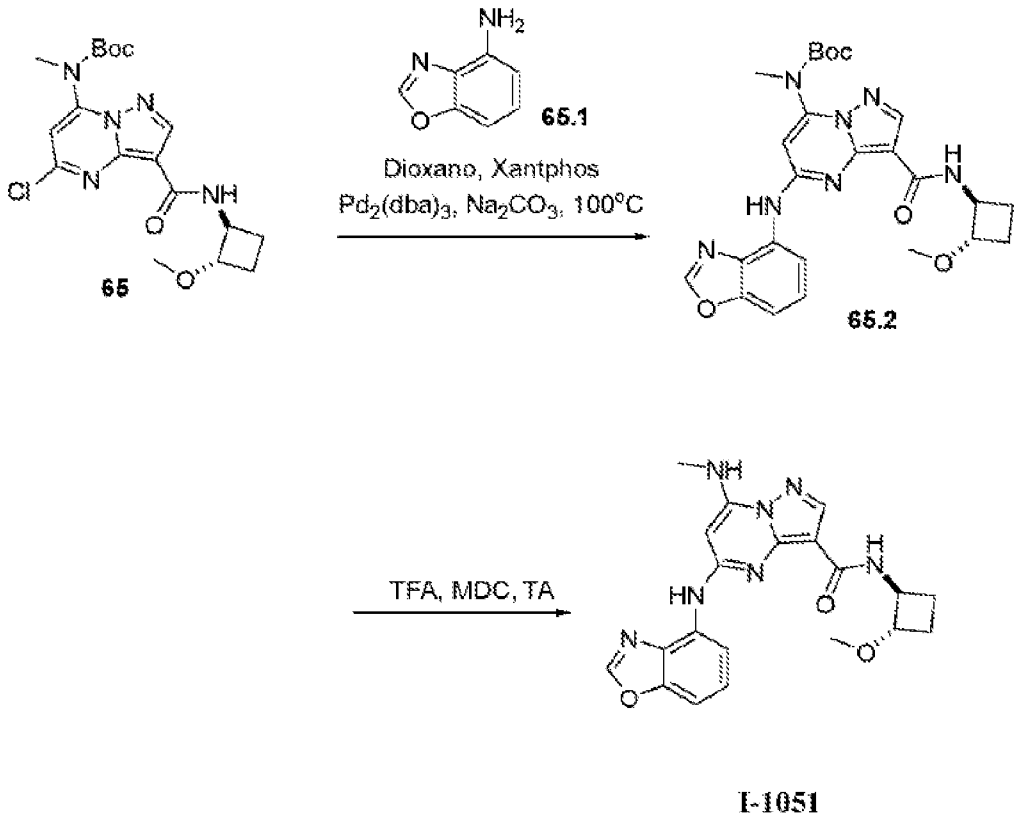
Síntesis del compuesto **64.8.** A **64.7** (0,4 g, 1,22 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **64.8.** (0,250 g, 77,70%). MS (ES): *m/z* 240,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **64.9**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **64.9.** (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **64.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **64.10.** (0,126 g, 57,51%), MS (ES): 599,31 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1050**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1050** (0,095, 90,54%), MS (ES): 499,5 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,47%, HPLC quiral: 48,30% 51,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J*=6Hz, 1H), 4,67-4,64 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,55-4,52 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,12 (bs, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 1H),1,55-1,50 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H).

Ejemplo 65: 5-(benzo[d]oxazol-4-ilamino)-N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1051**).

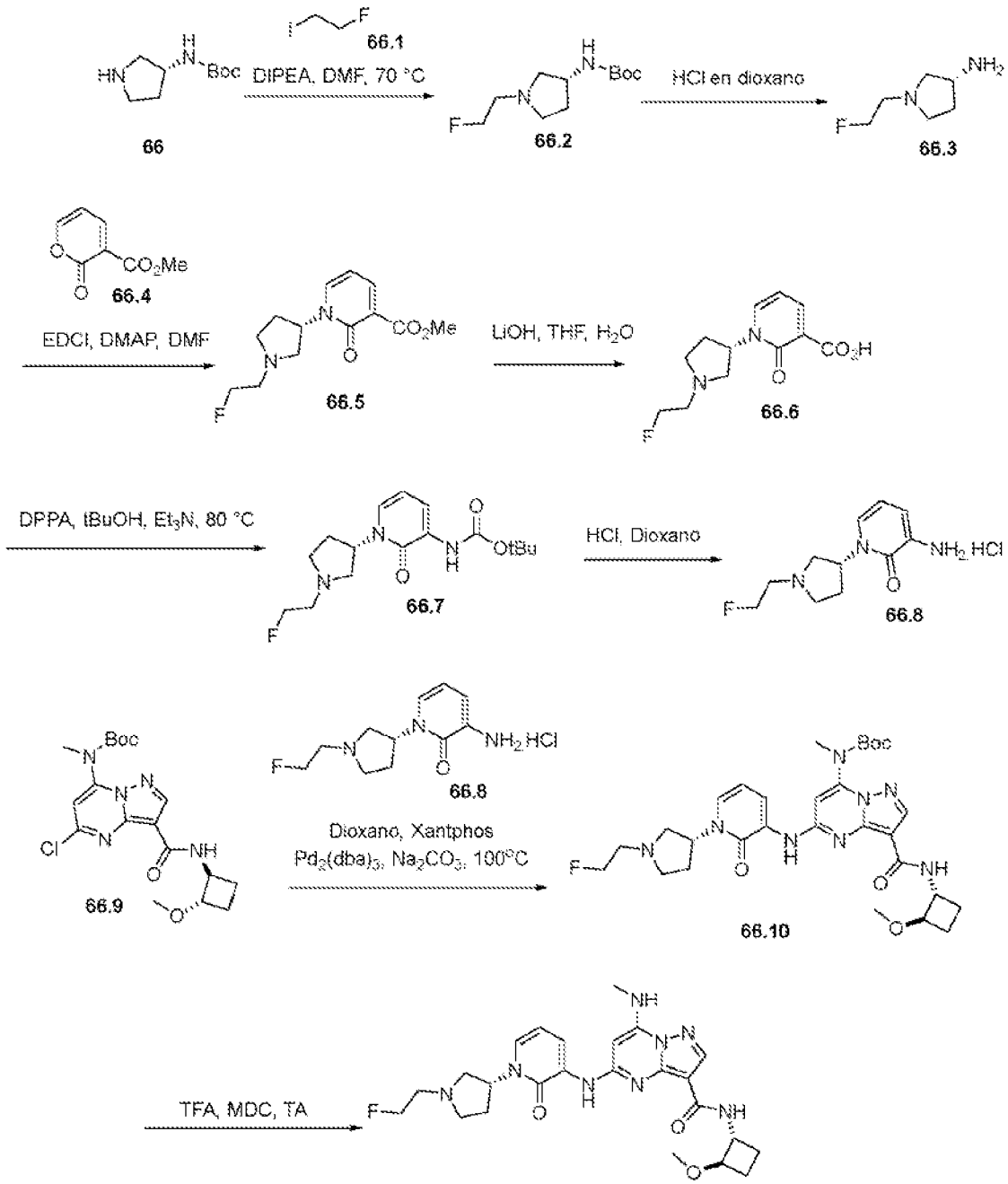


Síntesis del compuesto **65.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **65.** (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **65.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **65.2.** (Rendimiento: 0,130 g, 69,99%). MS (ES): *m/z* 508,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1051**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1051** (0,025 g, rendimiento: 77,86%), MS (ES): *m/z* 408,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96%, pureza por HPLC: 98,16%, HPLC quiral: 50%, 49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,43 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 1H).

Ejemplo 66: 5-((1-((R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1096**).



I-1096

Síntesis del compuesto **66.2**. A una solución de **66** (5,0 g, 26,88 mmol, 1 eq) y 66,1 (5,6 g, 32,25 mmol, 1,2 eq) en dimetilformamida (50 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (6,9 g, 53,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **66.2** puro (3,8 g, 60,94%). MS (ES): *m/z* 233,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **66.3.** A **66.2** (3,8 g, 16,35 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **66.3.** (2,4 g, 97,12%). MS (ES): *m/z* 133,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **66.5.** A una solución enfriada de **66.3** (1,7 g, 12,87 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (32 ml) se añadió **66.4** (1,98 g, 12,87 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,5 g, 16,73 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,314 g, 2,57 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **66.5**. (0,610 g, 17,68%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **66.6.** A una solución de **66.5** (0,610 g, 2,27 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,544 g, 22,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **66.6**. puro (0,5 g, 86,49%). MS (ES): *m/z* 255,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **66.7.** A una solución de **66.6** (0,5 g, 1,96 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,336 g, 3,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,698 g, 2,54, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **66.7.** puro (0,390 g, 60,95%). MS (ES): *m/z* 326,18 $[M+H]^+$.

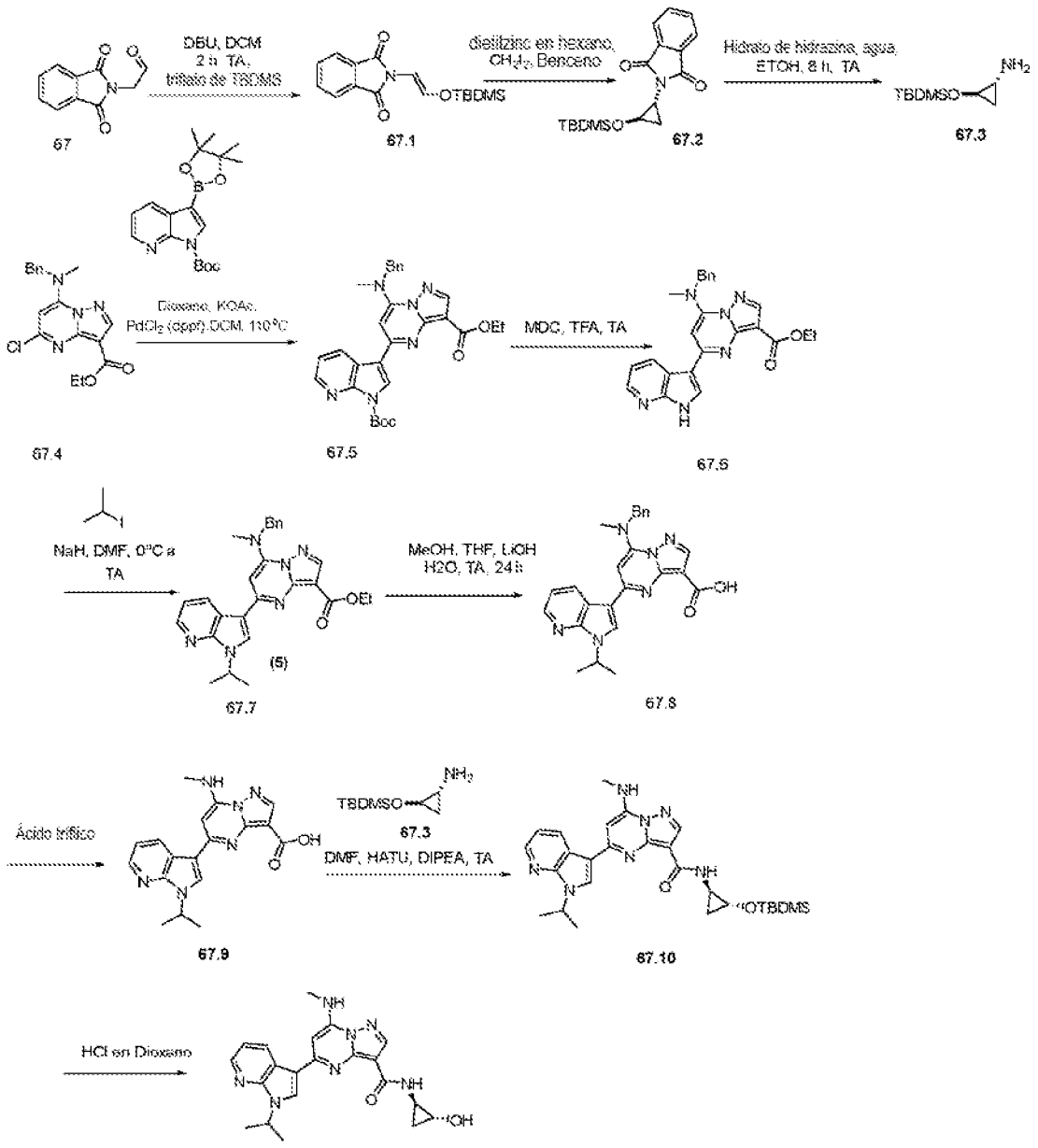
Síntesis del compuesto **66.8.** A **66.7** (0,390 g, 1,22 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **66.8.** (0,320 g, 98,82%). MS (ES): *m/z* 226,61M+H]$^+$

Síntesis del compuesto **66.9**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 para obtener **66.9**. (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **66.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **66.10.** (0,130 g, 59,33%), MS (ES): 599,31 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1096**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1096** (0,108 g, 99,76%), MS (ES): 499,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,50%, pureza por HPLC: 98,07%, HPLC quiral: 49,40%, 50,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,49 (bs, 1H), 4,66-4,64 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,55-4,52 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85 (bs, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H),1,83-1,76 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H).

Ejemplo 67: N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopropil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-653**).



I-653

Síntesis del compuesto **67.1**. A una solución de **1** (5 g, 26,455 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (85 ml) se añadieron trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (13,2, 50,26 mmol, 1,9 eq) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (12,9 g, 85,97 mmol, 1,9 eq) a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de ácido sulfúrico 2 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 5% en hexano para obtener **67.1** (2 g, 24,94%). MS (ES): *m/z* 304,43 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.2**. A una solución de **67.1** (2 g, 6,5 mmol, 1,0 eq), en benceno (40 ml) se añadieron dietilzinc (112,3 ml, 98,73, 15 eq) y di-yodometano (26,36 g, 98,73 mmol, 15 eq) gota a gota a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de ácido sulfúrico 2 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera y solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto.

Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **67.2** (1 g, 47,79%). MS (ES): *m/z* 318,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.3**. A una solución de **67.2** (0,55 g, 1,757 mmol, 1,0 eq) se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,52 g, 10,50 mmol, 6 eq) a lo largo de 5 min en una mezcla de diclorometano (2,5 ml) y etanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto para obtener **67.3** (0,3 g, 92,42%). MS (ES): *m/z* 188,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **67.4** (26 g, 62,21%). MS (ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.5.** A una solución de **67.4** (0,1 g, 0,290 mmol, 1,0 eq), en dioxano (5 ml) se añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0,129 g, 0,377, 1,3 eq) y carbonato de sodio (0,076 g, 0,725 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0) (0,028 g, 0,029 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando elución en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **67.5** puro (0,083 g, 54,35%). MS (ES): *m/z* 527 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **67.6** (0,220 g, 9055%). MS (ES): *m/z* 427 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.7**. A una solución enfriada de **67.6** (1 g, 2,34 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,200 g, 4,68 mmol, 2 eq) y se agitó durante 20 min seguido de la adición de 2-yodopropano (1,3 g, 3,52 mmol, 1,5 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 52% para obtener **67.7** puro (0,85 g, 77,37%), MS (ES): *m/z* 469,60 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **67.8**. A una solución de **67.7** (0,3 g, 0,95 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,396 g, 9,58 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **67.8** puro (0,25 g, 83,64%). MS (ES): *m/z* 441,51 $[M+H]^+$.

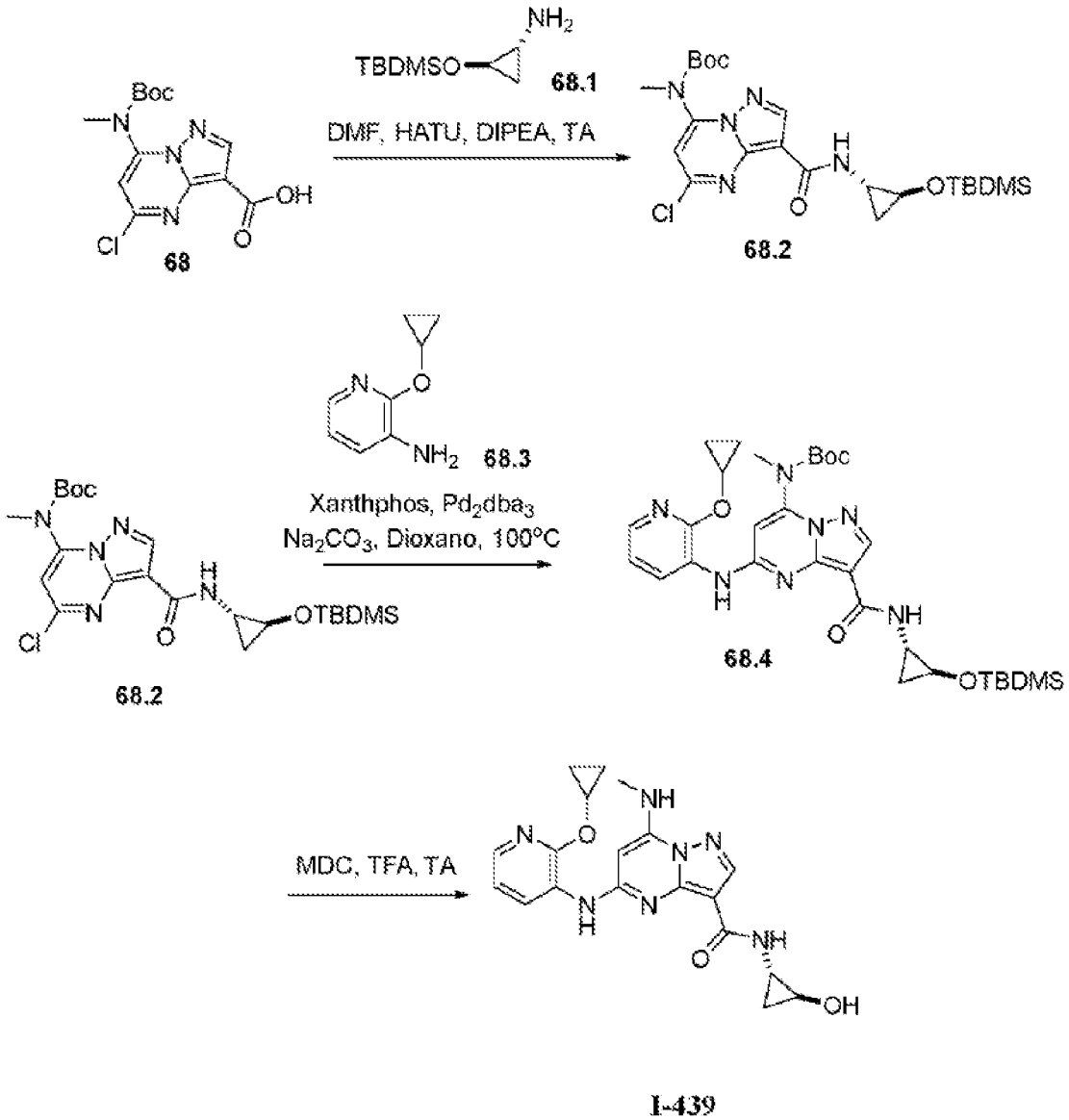
Síntesis del compuesto **67.9**. El compuesto **67.8** (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido tríflico a la mezcla de reacción enfriada. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **67.9** puro (0,12 g, 75,40%). MS (ES): *m/z* 351,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **67.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **67.10**. (0,070 g, 39,33%), MS (ES): *m/z* 520,7 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-653**. El compuesto **2.0** (0,070 g, 0,134 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-653** puro. (0,040 g, 73,25%). MS (ES): *m/z* 406,44 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,80%, pureza por HPLC: 95,27%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,35-

7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 3,13-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,92-2,90 (m, 1H), 1,60-1,58 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,06-1,01(m, 1H),), 0,85-0,80 (m, 2H).

Ejemplo 68: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-439**).



I-439

Síntesis del compuesto **68**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **68.** (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **68.1**. El compuesto se sintetizó como el procedimiento experimental del Ejemplo 67 para obtener **68.** (Rendimiento: 92,42%). MS (ES): *m/z* 188,36 $[M+H]^+$

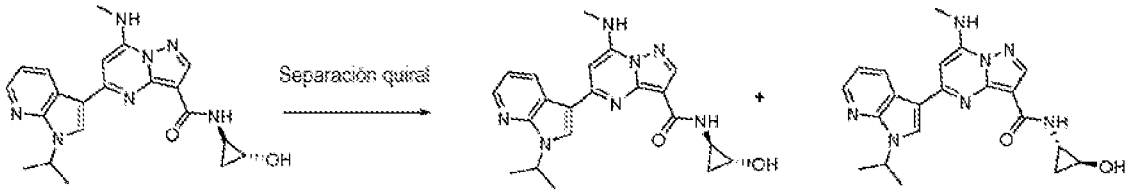
Síntesis del compuesto **68.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **68.2.** (0,340 g, 63,98%), MS (ES): 497,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **68.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **68.4.** (0,159 g, 76,09%), MS (ES): 610,31 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-439**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-439** (0,126 g, 96,99%), MS (ES): *m/z* 396,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,90%, pureza por HPLC: 98,08%, pureza por HPLC quiral: 46,20%, 40,94% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,20-8,16 (t, *J=7,2*Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,35-4,34 (d,

J=6Hz 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H), 0,87-0,85 (m, 1H), 0,74-0,73 (d, *J*=5,2Hz, 4H), 0,55(bs, 1H).

Ejemplo 69: N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopropil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-732**) y N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopropil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-733**).

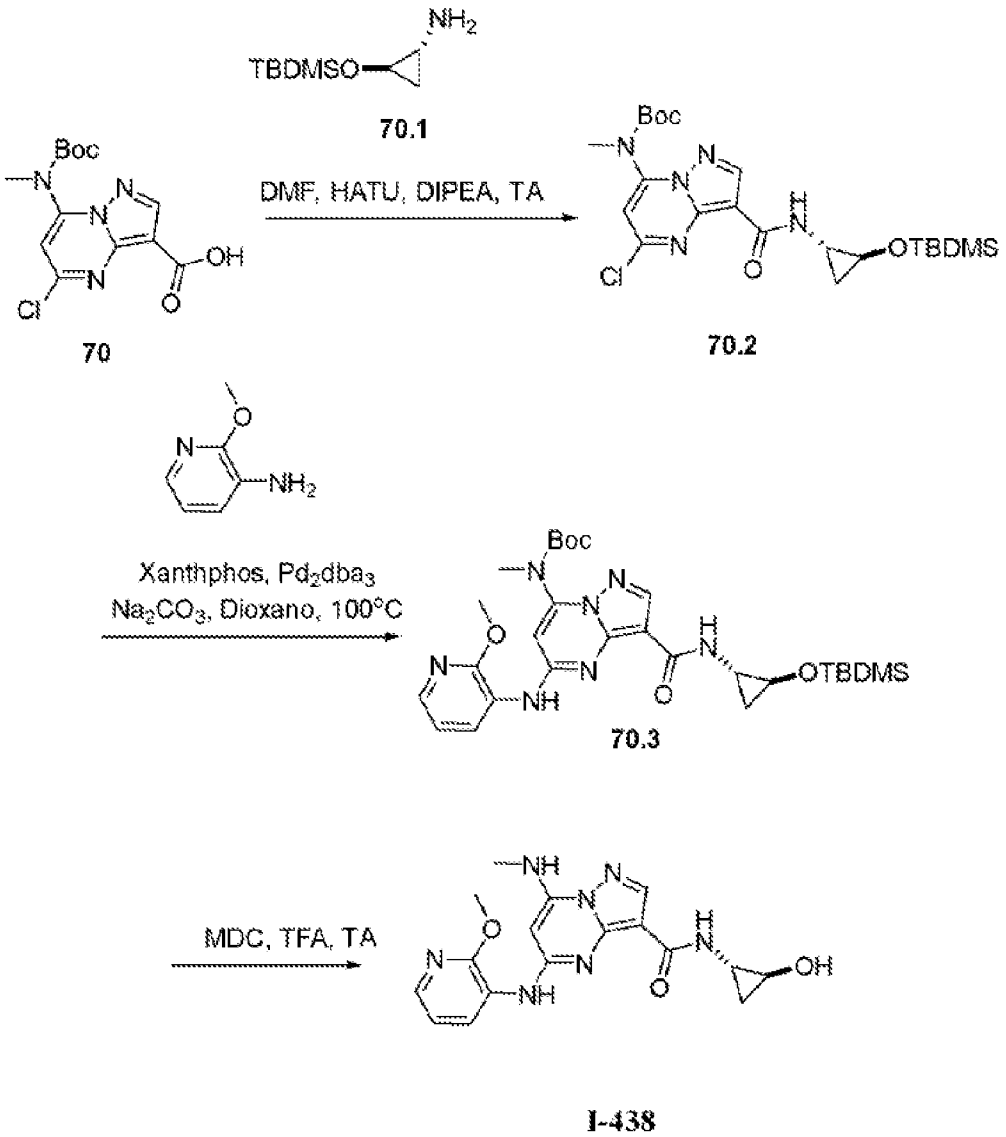


I-653 **I-732** **I-733**

Síntesis del compuesto **I-732 e I-733**. Los isómeros de **I-653** (Ejemplo 67) (0,8 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura. (0,026 g). MS (ES): *m/z* 406,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,16%, pureza por HPLC: 97,46%, pureza por HPLC quiral: 96,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,71-5,70 (d, *J*=2Hz, 1H), 5,23-5,20 (m, 2H), 3,13-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 1,60-1,58 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,06-1,01 (m, 1H),), 0,85-0,80 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 406,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,16%, pureza por HPLC: 98,21%, pureza por HPLC quiral: 93,76%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,71-5,70 (d, *J*=2Hz, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,90 (bs, 1H), 1,59-1,58 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,05-1,01(m, 1H), 0,84-0,80 (m, 1H).

Ejemplo 70: N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-438**).



Síntesis del compuesto **70**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **70**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

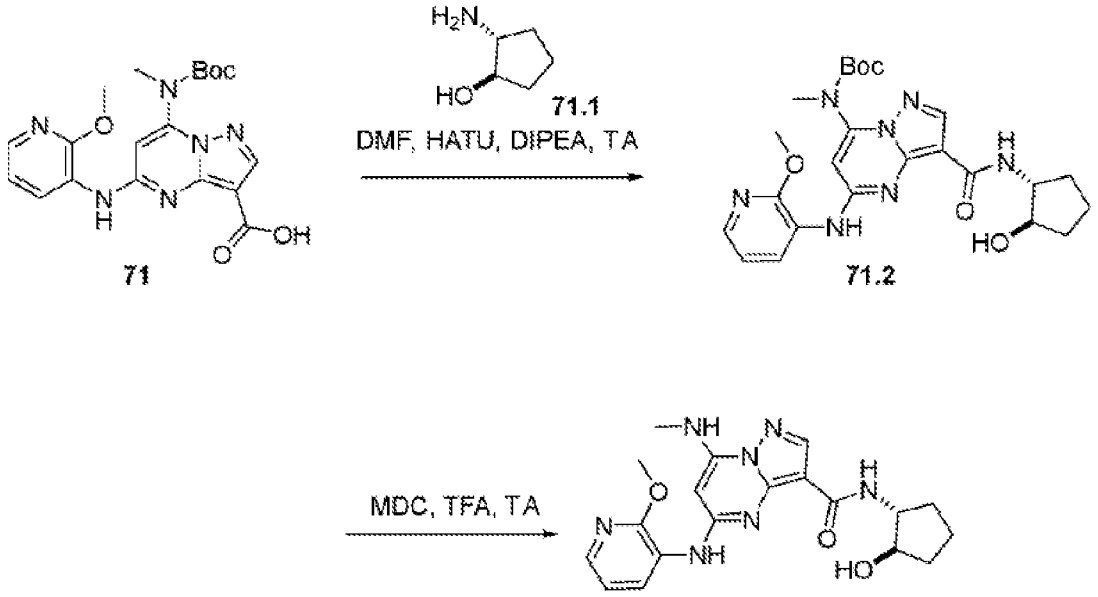
Síntesis del compuesto **70.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con proceso experimental del Ejemplo 67 para obtener **70**. (Rendimiento: 92,42%). MS (ES): *m/z* 188,36 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **70.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **70.2**. (0,340 g, 63,98%), MS (ES): 497,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **70.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **70.4**. (0,162 g, 80,98%), MS (ES): 584,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-438**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-438** (0,110 g, 97,55%), MS (ES): *m/z* 370,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,21%, pureza por HPLC: 90,76%, pureza por HPLC quiral: 47,52%, 42,26% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,66-7,65 (d, *J*=4Hz 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,83-6,81 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H), 1,55 (bs, 1H).

Ejemplo 71: N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-423**).



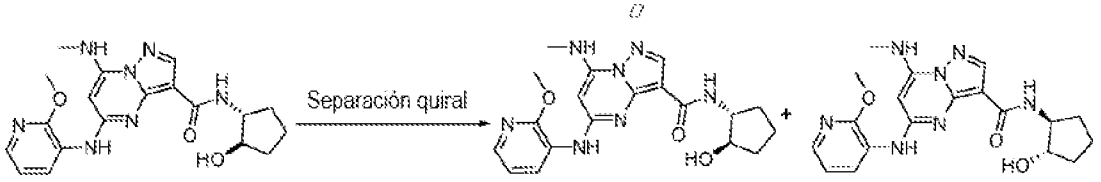
I-423

Síntesis del compuesto **71**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **71**. (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **71.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **71.2.** (0,150 g, 62,47%), MS (ES): 498,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-423**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-423** (0,104 g, 86,80%), MS (ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,12%, pureza por HPLC: 97,55%, HPLC quiral: (48,18%, 48,70%) RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91-4,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,76-3,73 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,34 (bs, 4H), 0,73 (bs, 1H).

Ejemplo 72: (R)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-448**) y (S)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-449**).



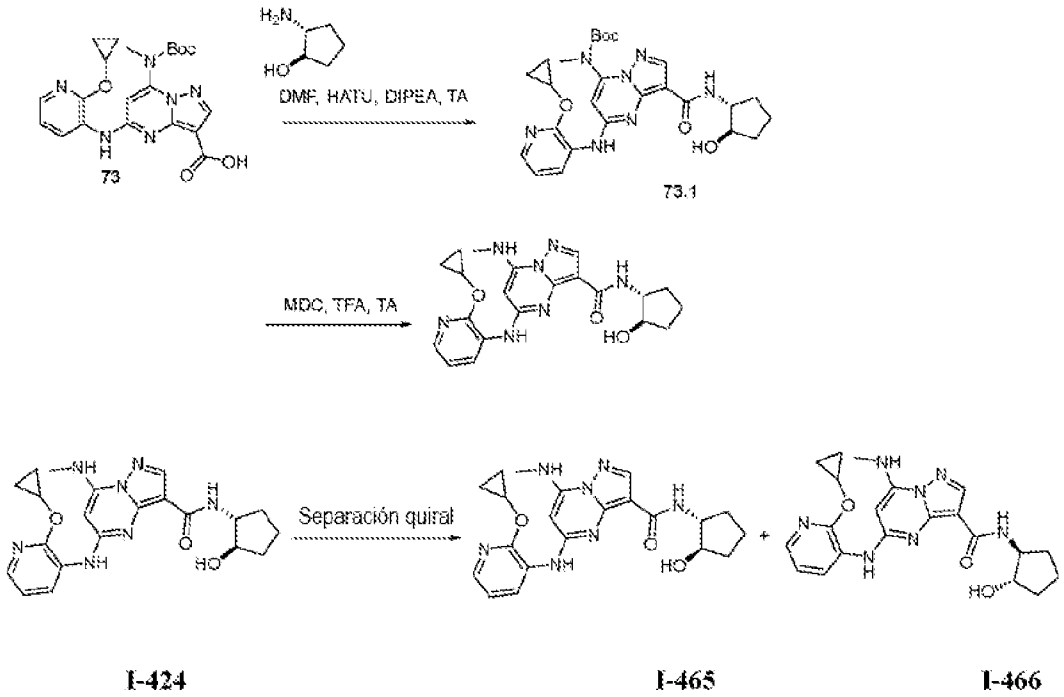
I-423 **I-448** **I-449**

Síntesis del compuesto **I-449 e I-449**. Los isómeros de **I-423** (Ejemplo 71) (0,090 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 398,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91-7,90 (t, *J*=3,2Hz, 2H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, *J*=7,6Hz, 1H), 4,90-4,89 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,75-3,73 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 2H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,025 g). MS (ES): *m/z*

396,6 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,66%, pureza por HPLC quiral: 96,99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91-7,90(d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,00-6,97(m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,90(s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,75(bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=2,8Hz, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 73: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(2-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-424**), 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I- 465**), y 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I- 466**).



I-424 **I-465** **I-466**

Síntesis del compuesto **73**: El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 56 para obtener **73**. (Rendimiento: 79,78%). MS (ES): *m/z* 441,18 $[M+H]^+$.

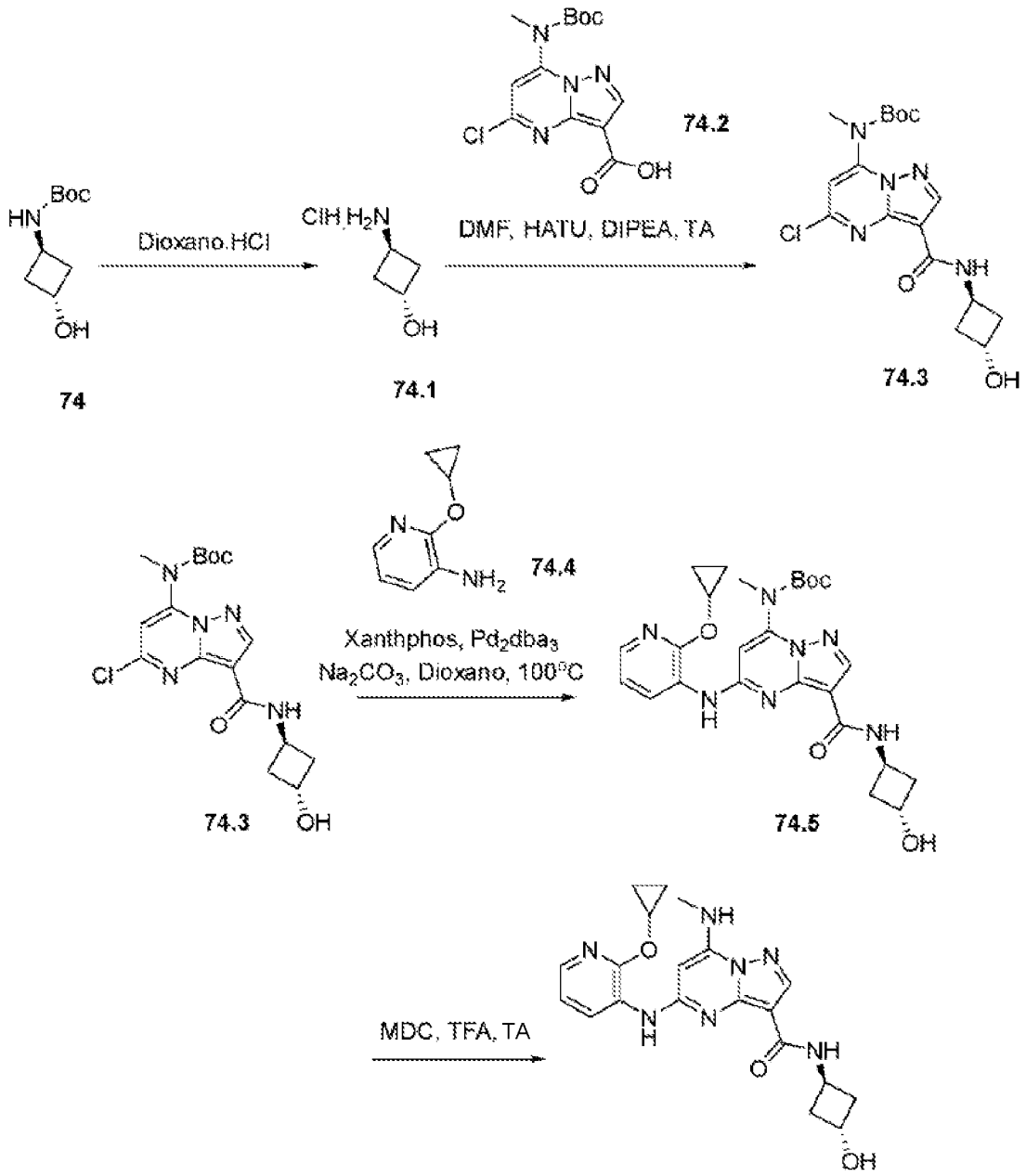
Síntesis del compuesto **73.1**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **73.1** (0,147 g, 61,83%). MS (ES): *m/z* 524,59 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-424**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-424** (0,118 g, 99,25%). MS (ES): *m/z* 424,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,91%, HPLC quiral: 49,99% y 50,00% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,91-4,90 (d, *J*=4,0, 1H), 4,35-4,34 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,75-3,74(m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,26-1,21(m, 2H), 0,80-0,73 (m, 4H).

Los isómeros de **I-424** (0,118 g) se separaron utilizando una columna (CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5u) en DEA al 0,1% en IPA:MeOH (50:50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,015 g). MS (ES): *m/z* 424,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,17%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,90-4,89 (d, *J*=4,0, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75-3,74(m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,27-1,18(m, 2H), 0,80-0,72 (m, 4H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,016 g). MS (ES): *m/z* 424,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,91%, pureza por HPLC quiral: 97,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,70 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,90-4,89 (d, *J*=4,0, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,27-1,20(m, 2H), 0,80-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 74: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -320**).



Síntesis del compuesto **74.1.** A **74** (0,50 g, 2,67 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **74.1** (0,30 g, 90,91%). MS (ES): *m/z* 124,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **74.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con la síntesis general de núcleo para obtener **74.2.**

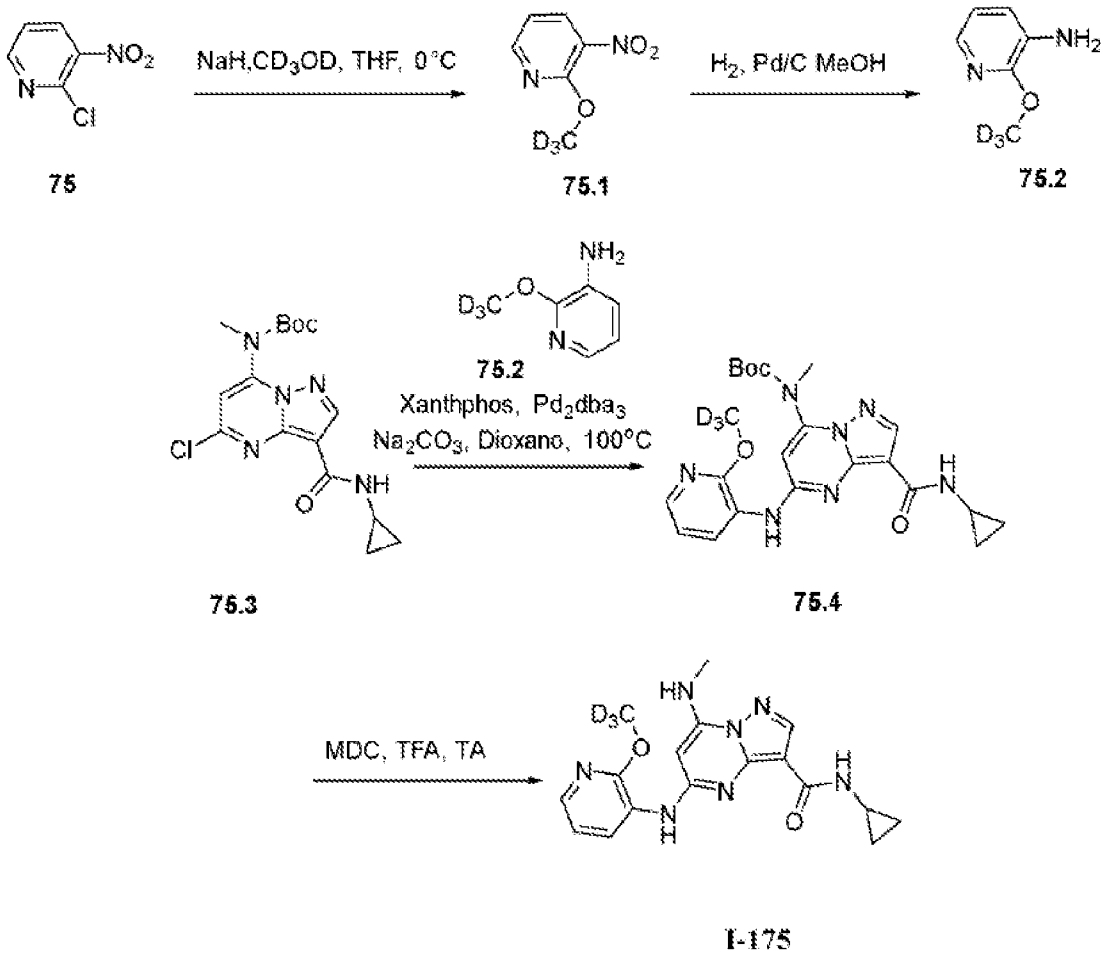
Síntesis del compuesto **74.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **74.3** (Rendimiento: 26,02%). MS (ES): *m/z* 396,84 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **74.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 55.

Síntesis del compuesto **74.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **74.5** (0,05 g, 38,84%). MS (ES): *m/z* 510,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-320**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-320** (0,02 g, 62,23%). MS (ES): *m/z* 410,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,18%, HPLC quiral: 98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,10-5,09 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 4,24-4,23 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,13(m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 3H).

Ejemplo 75: N-ciclopropil-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-175**).



Síntesis del compuesto **75.2.** A una solución enfriada de **75** (1 g, 6,31 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,505 g, 12,62 mmol, 2 eq) seguido de la adición de tetradeuterometanol (0,250 g, 6,94 mmol, 1,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 13% para obtener **75.2** puro (0,900 g, 90,80%), MS (ES): *m/z* 158,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **75.3**. A una solución de **75.2** (0,900 g, 5,73 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,220 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **75.3** puro (0,650 g, 89,25%). MS (ES):

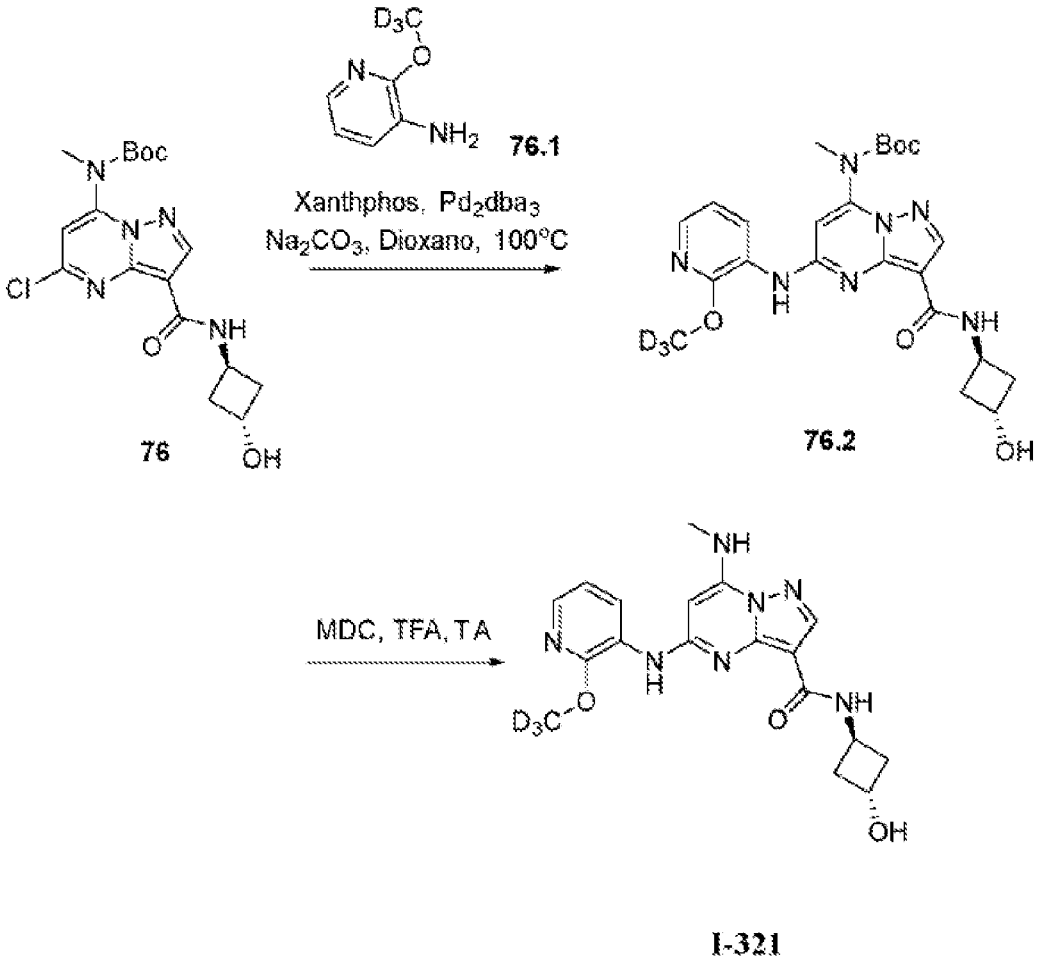
m/z 128,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **75.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 27 para obtener **75.4** (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **75.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **75.5** (0,075 g, 60,10%), MS (ES): *m/z* 457,52 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-175**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-175** (0,035 g, 59,78%), MS (ES): *m/z* 357,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,53%, RMN 1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,37-0,35 (m, 2H).

Ejemplo 76: N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-321**).



I-321

Síntesis del compuesto **76**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 74.

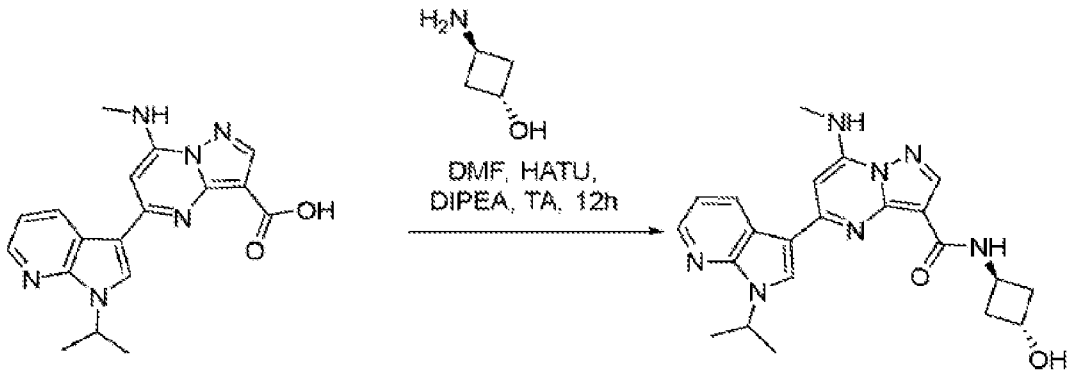
Síntesis del compuesto **76.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 75.

Síntesis del compuesto **76.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **76.2.** (0,06 g, 48,81%). MS (ES): *m/z* 487,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-321**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-321** (0,02 g, 56,66%). MS (ES): *m/z* 387,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,02%, pureza por HPLC: 97,27%, HPLC quiral: 98,24%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93- 7,88 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,10(s, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,24 (s, 1H),

2,92 (s, 3H), 2,19-2,13(m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 77: N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-630**).

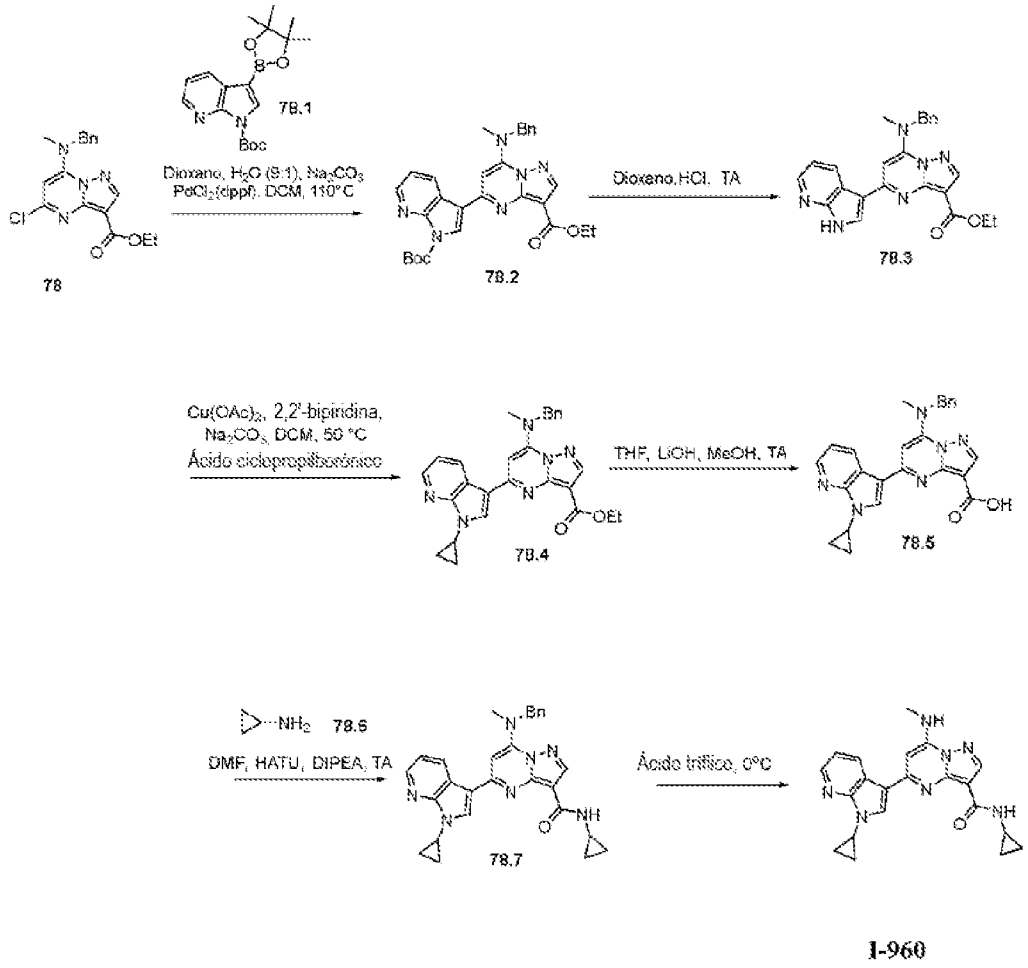


77 **I-630**

Síntesis del compuesto **77:** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 67. (0,12 g, 75,40%). MS (ES): *m/z* 351,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-630**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-630** (0,035 g, 34,39%). MS (ES): *m/z* 420,49 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67%, pureza por HPLC quiral: 98,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80-8,79 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,24-5,20 (m, 2H), 4,57-4,56 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,46-4,45 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,34-2,28 (m, 4H), 1,60-1,59 (d, *J*=6,8Hz, 6H).

Ejemplo 78: N-ciclopropil-5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-960**).



I-960

Síntesis del compuesto **78**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **78.** (Rendimiento: 45%), MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **78.2.** Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **78** (3,5 g, 10,15 mmol, 1,0 eq), **78.1** (4,5 g, 13,19 mmol, 1,3 eq) y carbonato de sodio (2,6 g, 25,37 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano: agua (140 ml, 9:1), se le añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,738 mg, 1,01 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purga adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **78.2.** (3,1 g, 57,99%). MS (ES): *m/z* 527,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **78.3**. A **78.2** (3,1 g, 5,88 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **78.3.** (2,1 g, 83,64%). MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **78.4**. Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **78.3** (1,0 g, 2,34 mmol, 1,0 eq), ácido ciclopropilborónico (0,261 g, 3,04 mmol, 1,3 eq) y acetato cúprico (1,0 g, 5,85 mmol, 2,5 eq) en diclorometano (80 ml), se le añadió 2,2'-bipiridina (0,182 mg, 1,17 mmol, 0,5 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 50°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **78.4.** (0,539 g, 49,27%). MS (ES): *m/z* 467,22 $[M+H]^+$

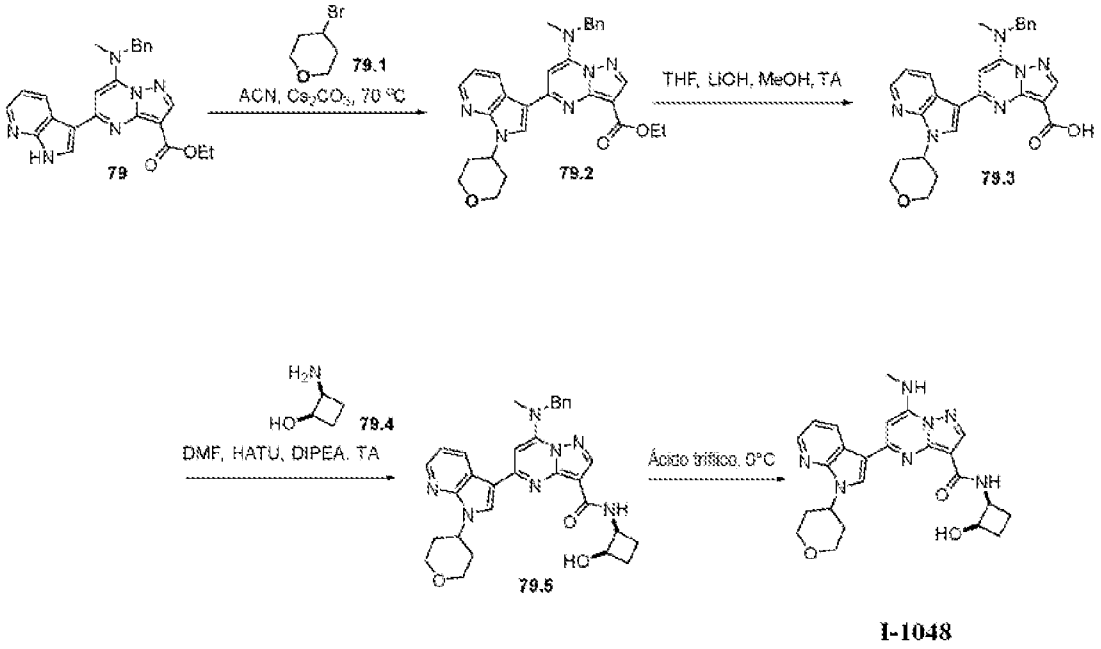
Síntesis del compuesto **78.5**. A una solución de **78.4** (0,539 g, 1,15 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol (12 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,276 g, 11,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **78.5** puro (0,4 g, 78,96%). MS (ES): *m/z* 439,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **78.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **78.7**. (0,065 g, 59,68%), MS (ES): 478,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-960**. La mezcla de **78.2** (0,065 g, 0,13 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-960** (0,040 g, 75,85%), MS (ES): *m/z* 388,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,65-8,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44-8,43 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,84-6,82 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,81-3,78 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,11-3,09 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,94-2,93 (m, 1H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (bs, 2H), 0,88-0,86 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,62 (bs, 2H).

Ejemplo 79: N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1048**).



Síntesis del compuesto **79**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 78 para obtener **79.** (Rendimiento: 83,64%), MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **79.2**. A una solución enfriada de **79** (0,5 g, 1,17 mmol, 1,0 eq), y **79.1** (0,386 g, 2,34 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (15 ml) a 0°C se añadió carbonato de cesio (0,9 g, 2,92 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **79.2** puro (0,150 g, 25,06%). MS (ES): *m/z* 511,24 $[M+H]^+$.

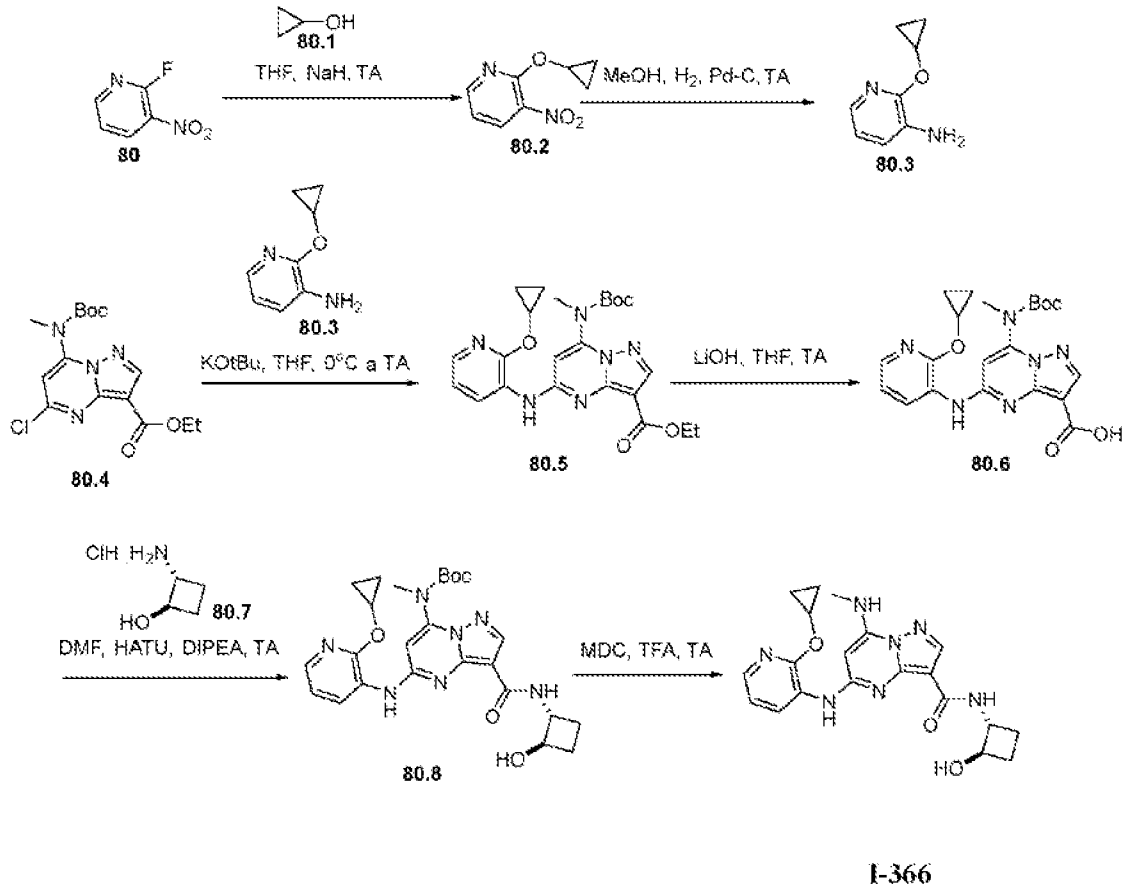
Síntesis del compuesto **79.3.** A una solución de **79.2** (0,150 g, 0,29 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano (4 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,069 g, 2,9 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución

de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **79.3** puro (0,140 g, 98,76%). MS (ES): *m/z* 483,21 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **79.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **79.5.** (0,135 g, 84,35%), MS (ES): 552,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1048**: Una solución de **79.5** (0,035 g, 0,063 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1048** (0,025 g, 85,38%), MS (ES): *m/z* 462,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 96,75% , HPLC quiral: 52,72%, 47,27%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99-8,97 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,38-8,37 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,85-8,84 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,15-5,14 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,66-3,61 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 3,17-3,16 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,09 (bs, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H).

Ejemplo 80: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-366**).



Síntesis del compuesto **80.2.** A una solución enfriada de **80** (1 g, 7,04 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,323 g, 14,08 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición de ciclopropanol (0,530 g, 9,15 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 3-4% para obtener **80.2** puro (0,900 g, 70,98%), MS (ES): *m/z* 181,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **80.3**. A una solución de **80.2** (0,900 g, 5,00 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,4 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **80.3** puro (0,600 g, 79,98%). MS (ES): *m/z* 151,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **80.4**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **80.4.** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

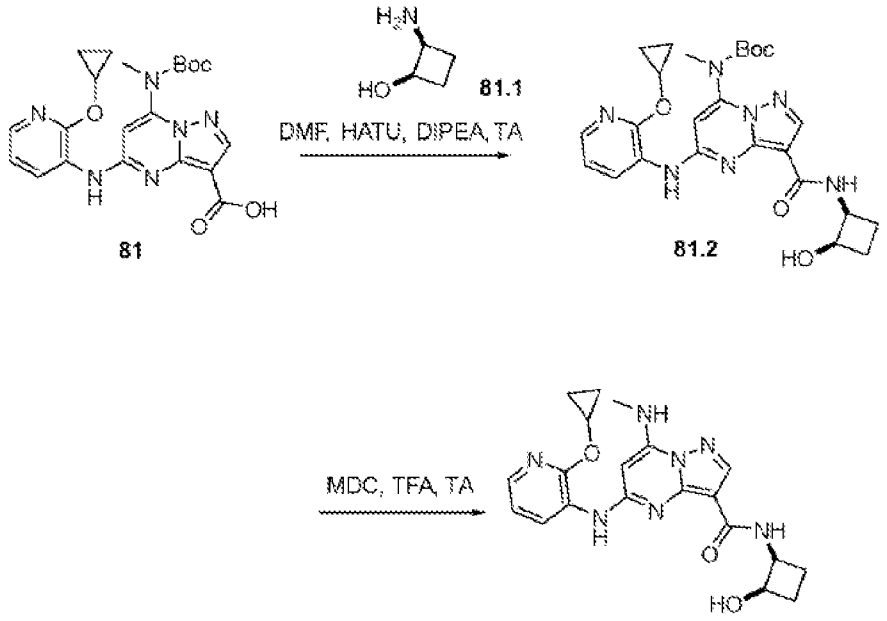
Síntesis del compuesto **80.5**. A una solución enfriada de **80.4** (0,600 g, 1,69 mmol, 1,0 eq), y **80.3** (0,253 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (3,4 ml, 3,38 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **80.5** puro (0,480 g, 60,58%). MS (ES): *m/z* 469,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **80.6**. A una solución de **80.5** (0,480 g, 1,02 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidróxido de litio (0,428 g, 10,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **80.6** puro (0,300 g, 66,48%). MS (ES): *m/z* 441,46 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **80.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **80.8.** (0,127 g, 73,18%). MS (ES): *m/z* 510,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-366**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-366** (0,095 g, 87,43%). MS (ES): *m/z* 410,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,41%, pureza por HPLC quiral: 49,33% + 49,52%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,34-5,32 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,10-1,05 (m, 1H), 1,03-0,74 (m, 4H).

Ejemplo 81: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-392**).

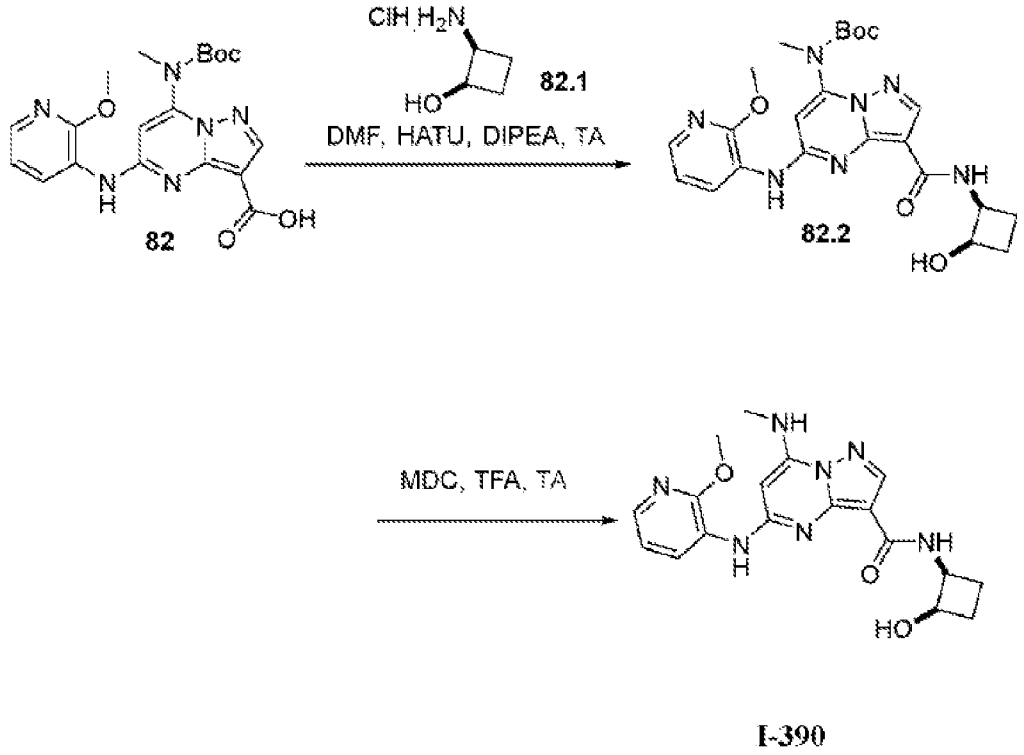


Síntesis del compuesto **81**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 80 para obtener **81.** (Rendimiento: 66,48%), MS (ES): *m/z* 441,46 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **81.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **81.2.** (0,120 g, 69,15%), MS (ES): 510,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-392**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-392** (0,090 g, 93,34%), MS (ES): *m/z* 410,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,85%, HPLC quiral: 59,62%, 50,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68-8,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,57 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,91 (bs, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,31(bs, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,14 (bs, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,72 (bs, 1H), 0,81 (bs, 4H).

Ejemplo 82: N-(2-hidroxiciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-390**).



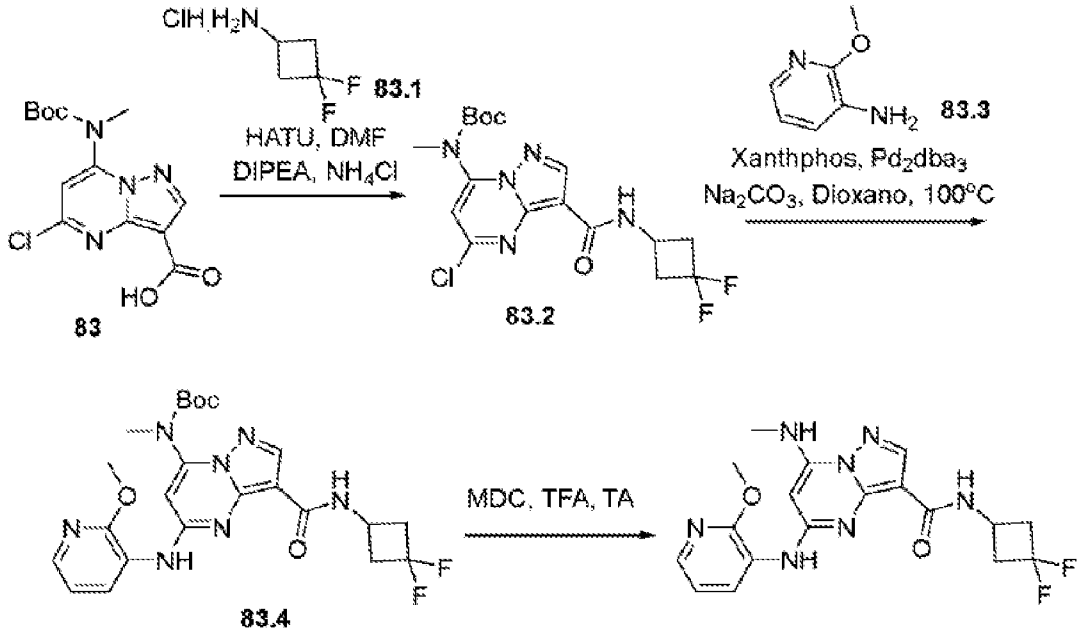
I-390

Síntesis del compuesto **82**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **82.** (Rendimiento: 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **82.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **82.2.** (0,150 g, 64,28%), MS (ES): 554,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-390**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-390** (0,110 g, 92,48%), MS (ES): *m/z* 384,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,00%, HPLC quiral: 48,85%, 50,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,26-5,26 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,68 (bs, 1H), 1,04-1,03 (d, *J*=6,4Hz, 2H).

Ejemplo 83: N-(3,3-difluorociclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-338**).



I-338

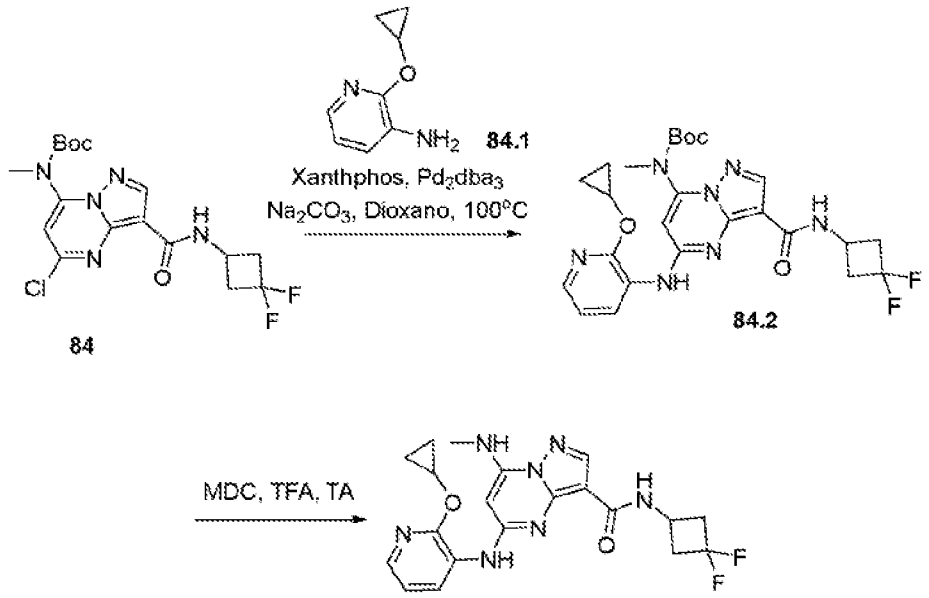
Síntesis del compuesto **83**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **83**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **83.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **83.2** (0,300 g, 47,15%), MS (ES): *m/z* 416,83 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **83.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **83.4** (0,050 g, 41,29%), MS (ES): *m/z* 504,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-338**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-338** (0,025 g, 62,41%), MS (ES): *m/z* 404,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,60%, pureza por HPLC: 99,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,02-7,00 (t, *J*=8Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,25 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,46 (m, 3H).

Ejemplo 84: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-339**).



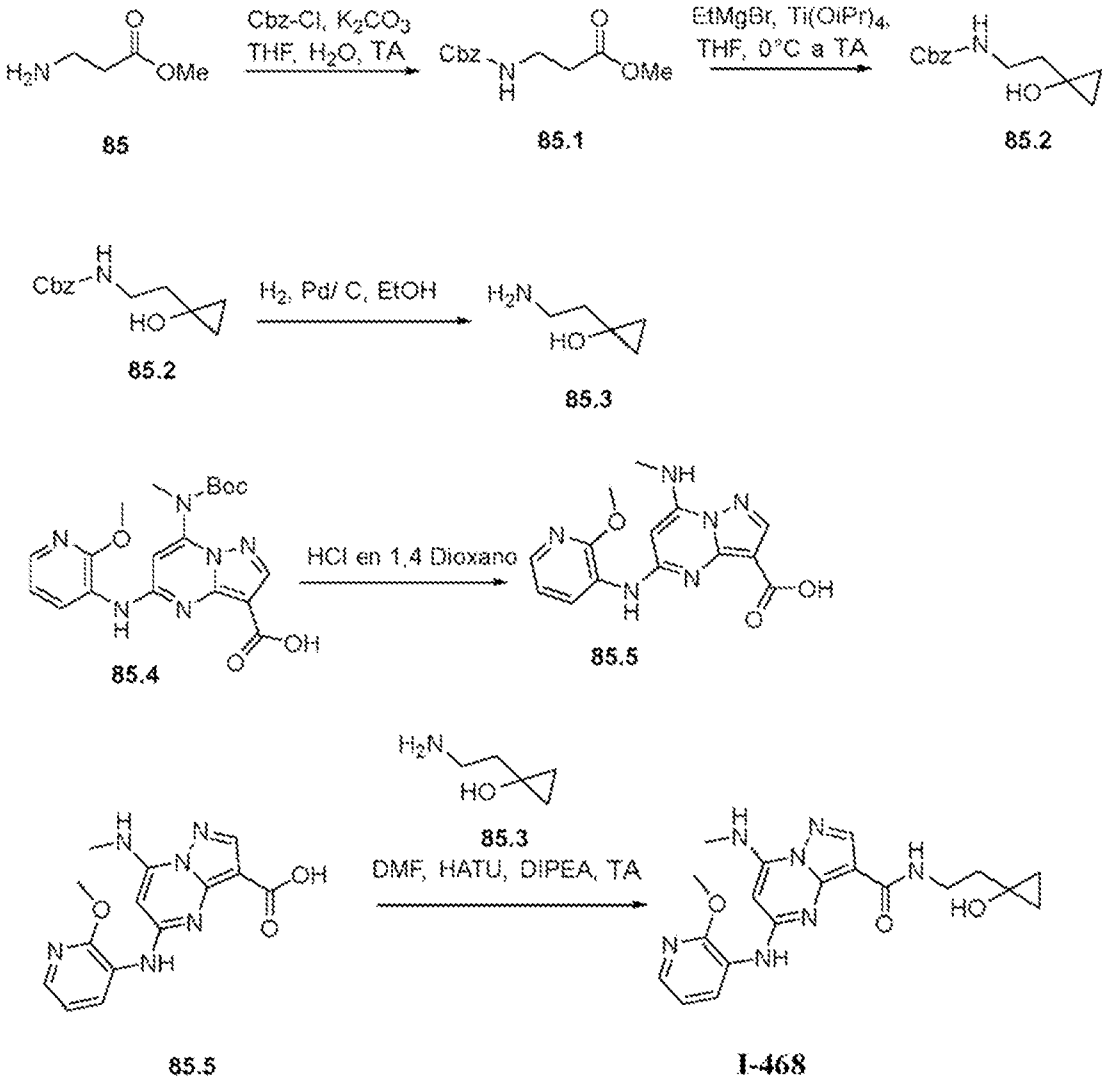
Síntesis del compuesto **84**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 83.

Síntesis del compuesto **84.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 55.

Síntesis del compuesto **84.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **84.2** (0,052 g, 40,83%), MS (ES): *m/z* 530,55 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-339**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-339** (0,025 g, 59,29%), MS (ES): *m/z* 430,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,66%, pureza por HPLC: 97,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,95-7,94 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,04-7,03 (t, *J*=4Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,359-4,351 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,46 (m, 3H), 0,78-0,73 (m, 4H).

Ejemplo 85: N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-468**).



Síntesis del compuesto **85.1.** A una solución de **85** (2 g, 1,43 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (15 ml) se añadió carbonato de potasio (5,93 g, 4,29 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió cloroformiato de bencilo (2,93 g, 1,72 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **85.1** (2,5 g, rendimiento: 54,33%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **85.2.** A una solución enfriada de **85.1** (1 g, 4,22 mmol, 1,0 eq) e isopropóxido de titanio (IV) (0,36 g, 1,26 mmol, 0,3 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1 M) en tetrahidrofurano (12,63 ml, 12,63 mmol, 3,0 eq) a lo largo de 45 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se transfirió a ácido clorhídrico 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **85.2** (0,4 g, Rendimiento: 40,34%). MS (ES): *m/z* 236,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **85.3**. A una solución de **85.2** (1 g, 4,25 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,33 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **85.3** (0,3 g, 69,78%). MS

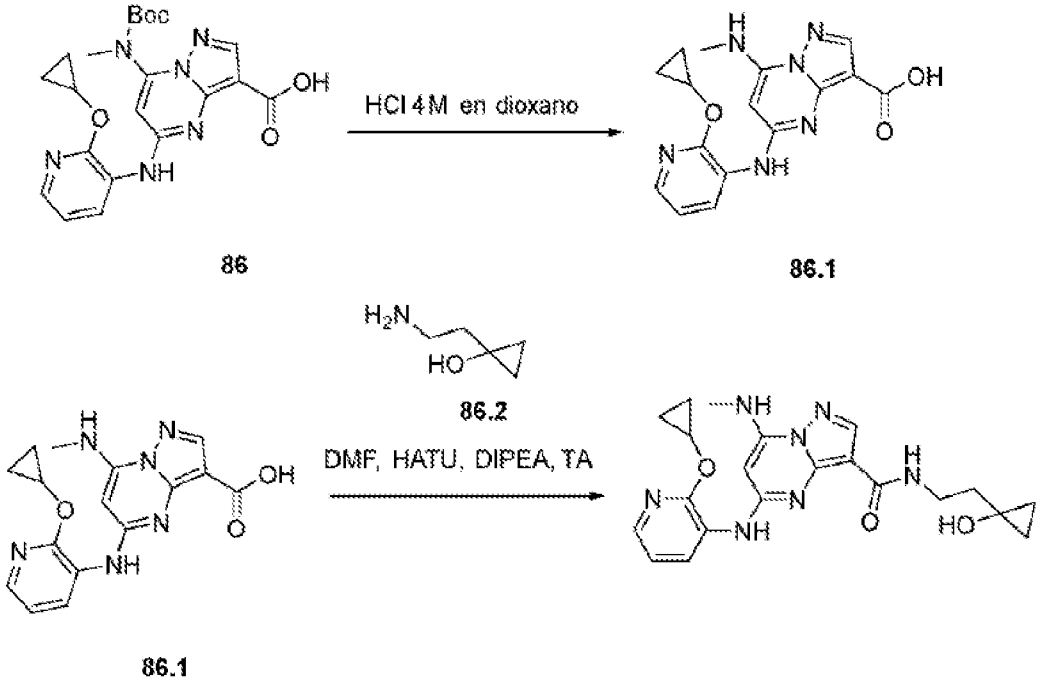
(ES): *m/z* 102,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **85.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **85.4** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **85.5.** A **85.4** (0,150 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **85.5** (0,110 g, 100%). MS (ES): *m/z* 315,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-468**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-468.** (Rendimiento: 0,04 g, 33,03%). MS (ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,00%, pureza por HPLC: 95,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,84-7,81 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,63-1,56 (m, 2H), 0,54-0,53 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H).

Ejemplo 86: 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-469**).



Síntesis del compuesto **86**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 56 para obtener **86**.

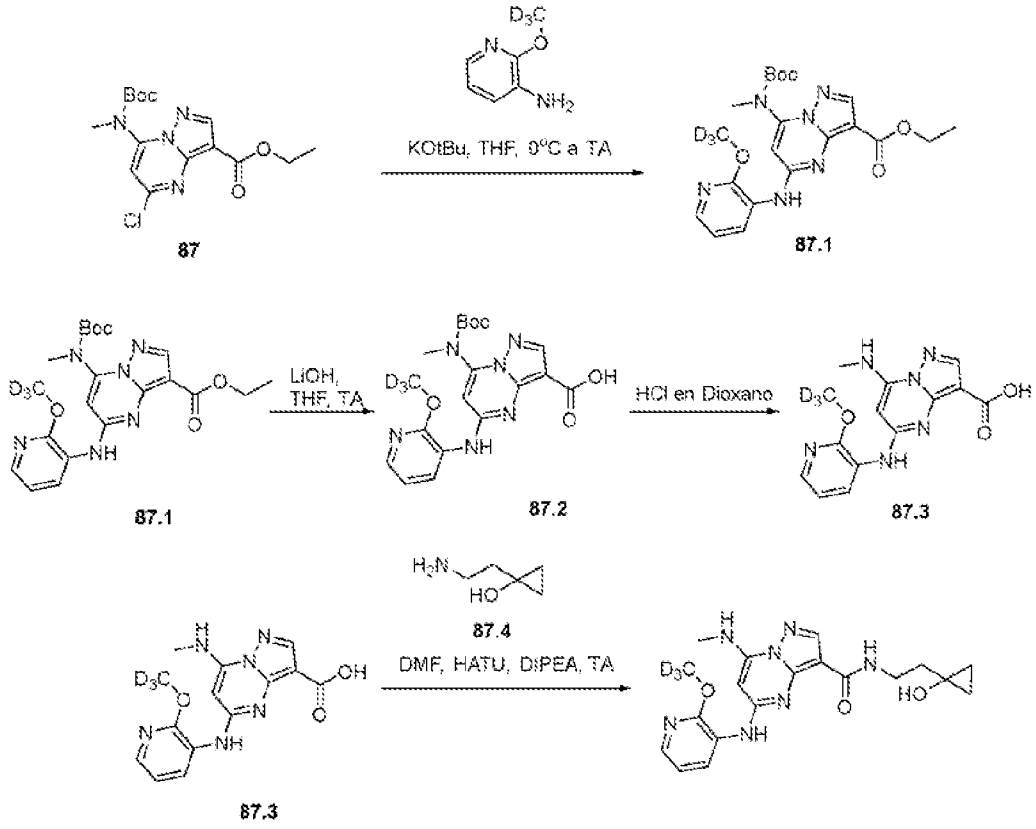
Síntesis del compuesto **86.1.** A **86** (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **86.1** (0,120 g, 77,65%). MS (ES): *m/z* 341,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **86.2** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 85 para obtener **86.2**.

Síntesis del compuesto **I-469**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-469.** (Rendimiento: 0,04 g, 33,03%). MS (ES): *m/z* 424,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,51%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,05-7,02 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,45-3,43 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 0,86-0,76 (m, 4H), 0,53 (s, 2H), 0,342

(s, 2H).

Ejemplo 87: N-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carboxamida (I-**470**).



Síntesis del compuesto **87**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **87**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **87.1.** A una solución enfriada de **87** (1,0 g, 2,82 mmol, 1,0 eq), y 2-(metoxi-d3)piridin-3-amina (0,36 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (5,6 ml, 5,64 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **87.1** puro (0,9 g, 71,68%). MS (ES): *m/z* 446,49 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **87.2**. A una solución de **87.1** (0,9 g, 2,02 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,848 g, 20,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **87.2** puro (0,6 g, 71,15%). MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$.

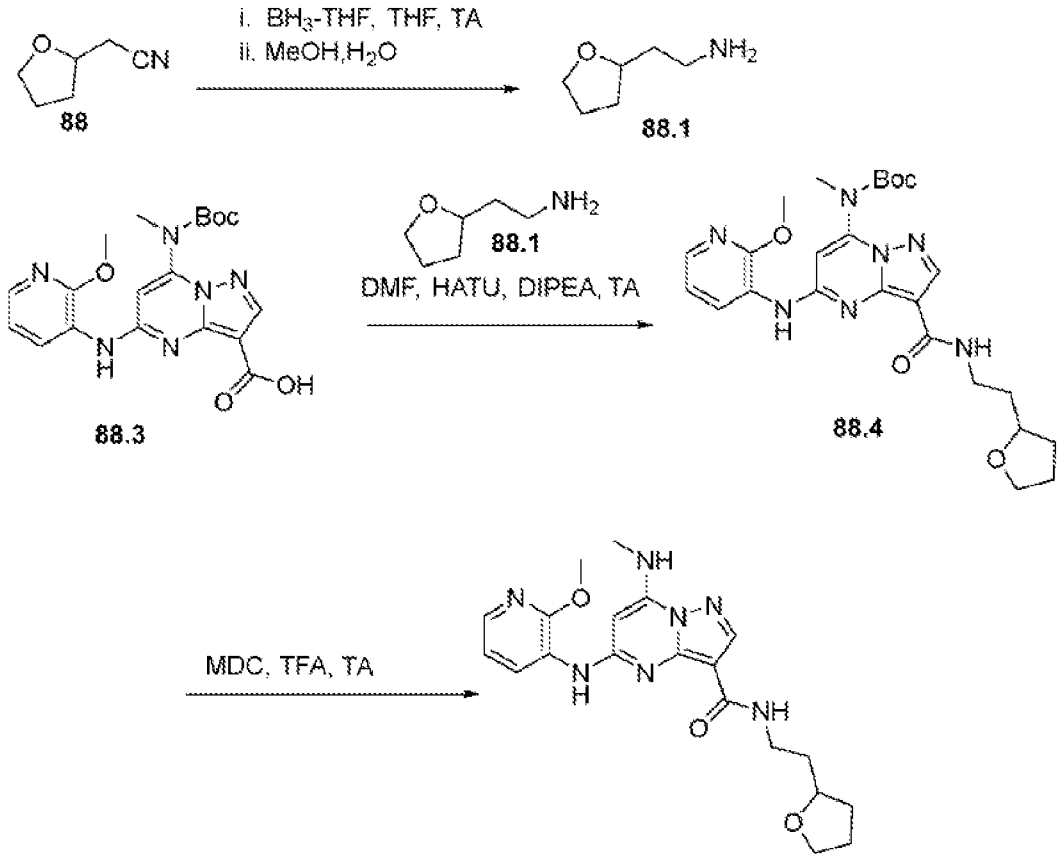
Síntesis del compuesto **87.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general C para obtener **87.3.** (0,4 g, 87,70%). MS (ES): *m/z* 318,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **87.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo

85 para obtener **87.4**.

Síntesis del compuesto **I-470**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-470.** (Rendimiento: 0,04 g, 33,03%). MS (ES): *m/z* 401,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,37%, pureza por HPLC: 96,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,61 (s, 2H), 0,53 (bs, 2H), 0,33 (bs, 2H).

Ejemplo 88: 5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-418**).



Síntesis del compuesto **88.1.** A una solución enfriada de **88** (1 g, 9,09 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió borano-tetrahidrofurano (63 ml, 63,06 mmol, 7,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió lentamente metanol a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 10% para obtener **88.1** (0,350 g, 33,77%). RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 3,80-3,70 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,02 (bs, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 6H).

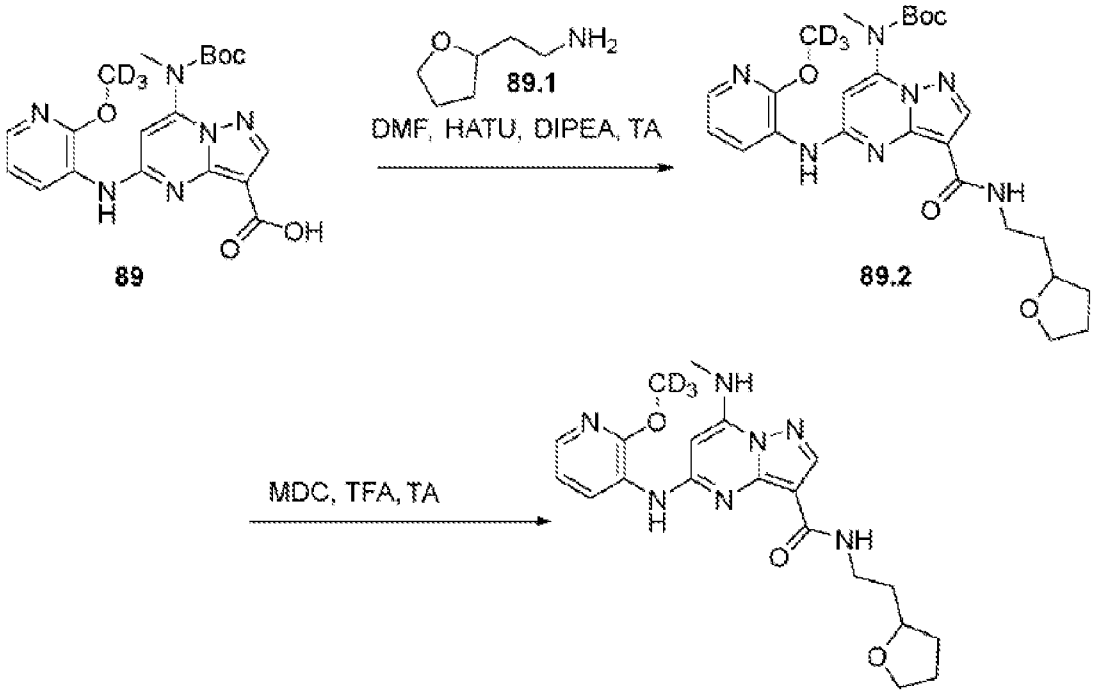
Síntesis del compuesto **88.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **88.3** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **88.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **88.4** (0,150 g, 60,76%), MS (ES): *m/z* 512,25 [M+H]+

Síntesis del compuesto **I-418**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-418** (0,100 g, 82,89%), MS (ES): *m/z* 412,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,88%, pureza por HPLC: 99,50%, pureza por HPLC quiral: 48,73% y 51,27%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,31-8,21 (d, *J*=8Hz

1H), 8,15(s, 1H), 7,92-7,89 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,82-7,80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,17 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,93-1,24 (m, 6H).

Ejemplo 89: 5-((2-(metoxi-d3)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-419**).



Síntesis del compuesto **89**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 87 para obtener **89**. (Rendimiento: 71,15%), MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$.

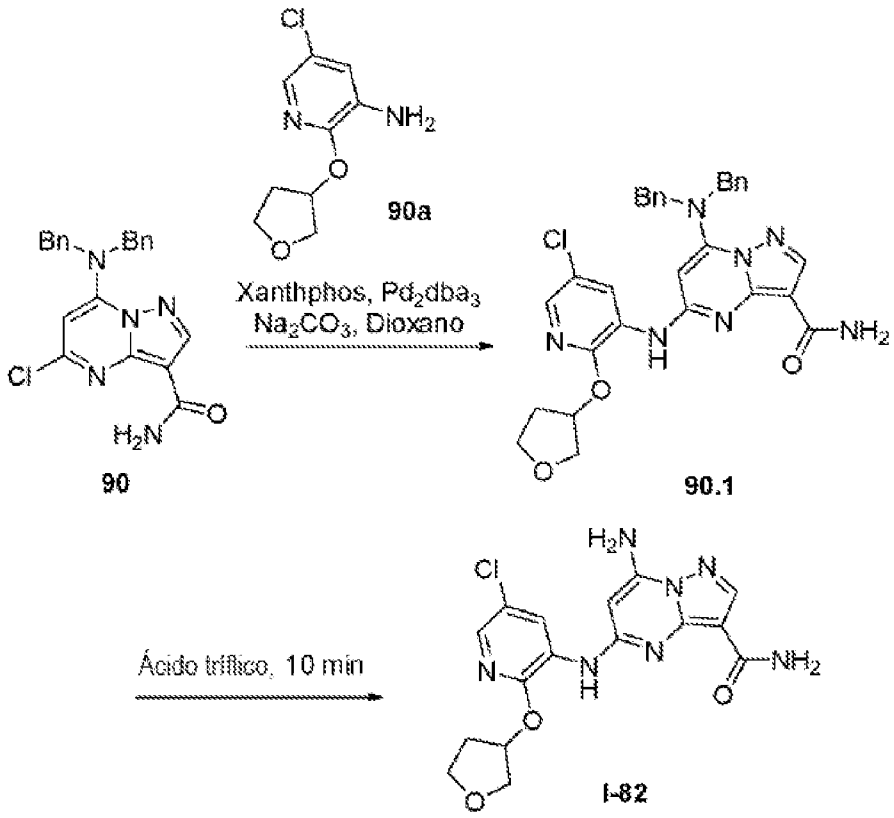
Síntesis del compuesto **89.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 88 para obtener **89.1** (Rendimiento: 33,77%).

Síntesis del compuesto **89.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **89.2** (0,150 g, 60,84%), MS (ES): *m/z* 515,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-419**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-419** (0,100 g, 82,77%), MS (ES): *m/z* 415,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,27%, pureza por HPLC: 99,58%, pureza por HPLC quiral: 48,72% y 51,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=8Hz 1H), 8,15(s, 1H), 7,92-7,89 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,82-7,79 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,76-3,17 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,93-1,24 (m, 6H).

Ejemplo 90: Síntesis de compuestos donde R^3 es carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es amina.

Síntesis de 7-amino-5-((5-cloro-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il) amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-82**).



Síntesis del compuesto **90**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **90**. (Rendimiento: 38,00%). MS (ES): *m/z* 391,86 $[M+H]^+$.

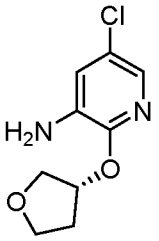
Síntesis de **90a.** El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 103 (**I-84**) para obtener **90a**.

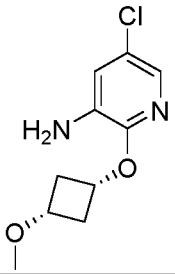
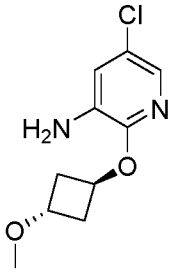
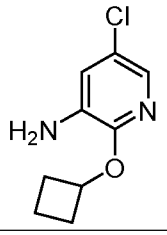
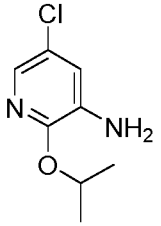
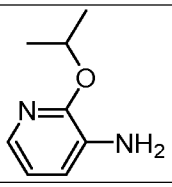
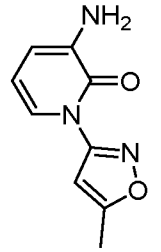
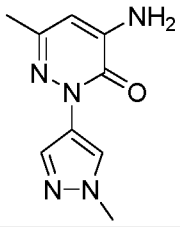
Síntesis de **90.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **90.2**. (Rendimiento: 33,00%). MS (ES): *m/z* 571,05 $[M+H]^+$.

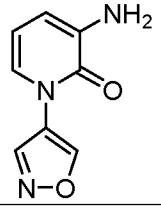
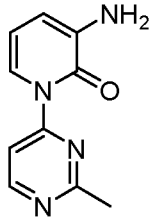
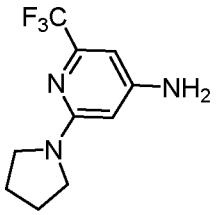
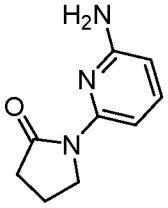
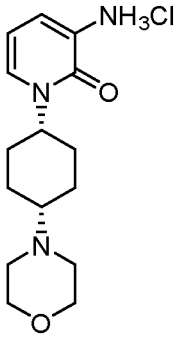
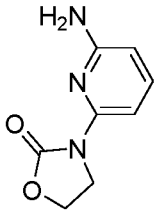
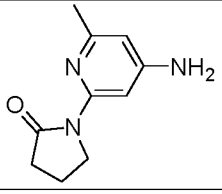
Síntesis de **I-82**. La mezcla de **90.1** (0,12 g, 0,21 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a 60°C durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-82**. (0,03 g, 36,56%). MS (ES): *m/z* 390,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,40%, HPLC quiral: 49,31%, 49,31%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,73 (bs, 2H), 7,26-7,22 (d, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H).

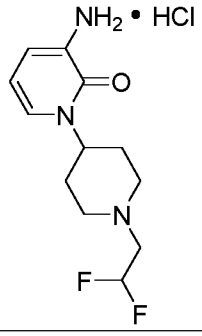
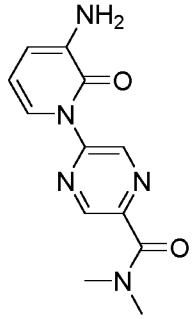
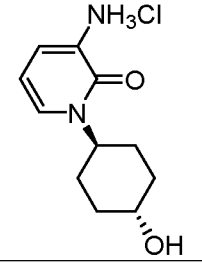
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 14 a continuación. Los compuestos de la Tabla 14 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-82**, donde **90.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 14.

Tabla 14

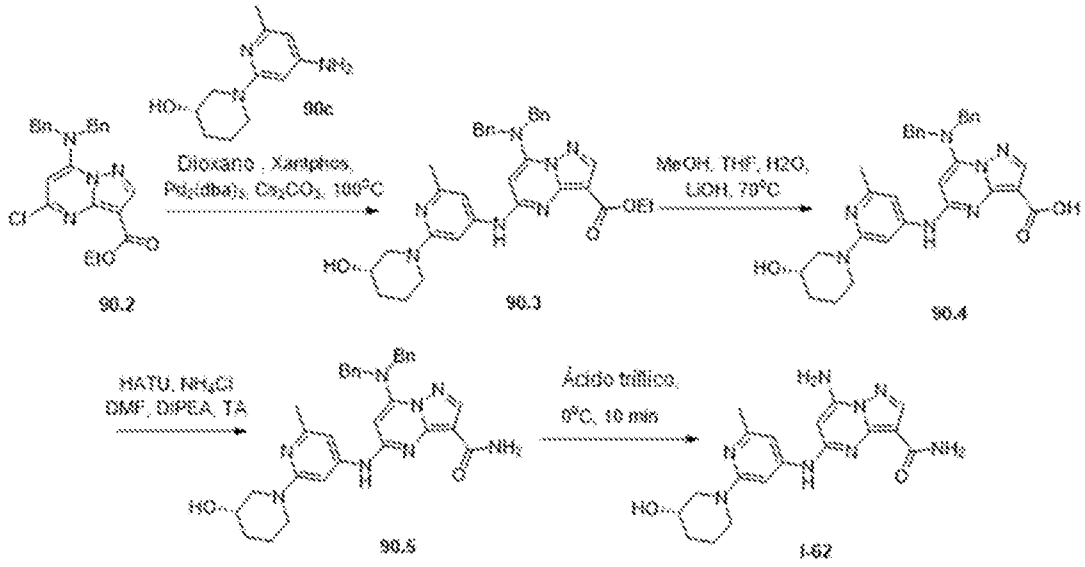
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-85		MS(ES): *m/z* 390,80 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,30%, pureza por HPLC: 96,47%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85(s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,26-7,23 (d, *J*=13,2Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,22-2,21 (m, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-97		MS (ES): *m/z* 404,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,84%, pureza por HPLC: 95,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,89-4,87 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).
I-119		MS(ES): *m/z* 404,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,95%, pureza por HPLC: 97,56%, HPLC quiral: 93,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,30-5,27 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 4,08-4,05 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 4H).
I-81		MS(ES): *m/z* 374,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,62%, pureza por HPLC: 96,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,41-8,41 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83-7,83 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,26-7,23 (d, *J*=10Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,81-1,79 (d, *J*=10Hz, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H).
I-79		MS(ES): *m/z* 362,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,84%, pureza por HPLC: 99,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86-7,87(d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,24 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 6H).
I-77		MS(ES): *m/z* 328,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,25%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,35 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,94-6,90 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,33-5,30 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 1,32-1,30 (d, *J*=6 Hz, 6H).
I-64		MS (ES): *m/z* 367,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,06 (bs, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).
I-74		MS(ES): *m/z* 381,69 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,33%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*= 9,6Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,46-7,43 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46-6,42 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-57		MS (ES): *m/z* 353,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,68%, pureza por HPLC: 95,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,13-9,10 (d, *J*=12Hz, 2H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,60-7,59 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,46-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,13 (s, 1H).
I-42	 **90b**	MS (ES): *m/z* 378,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,29%, pureza por HPLC: 97,47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,90-8,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,67 (bs, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,47-6,43 (t,,1H), 6,12 (s, 1H), 2,71(s, 3H).
I-120		MS(ES): *m/z* 407,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,54%, pureza por HPLC: 95,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,82(s, 1H), 8,23(s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,04-4,02 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 6H), 1,23-1,16 (m, 1H).
I-58		MS (ES): *m/z* 353,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,94%, pureza por HPLC: 98,94%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,88-6,86 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,22-4,20 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,60-2,58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H).
I-76		MS(ES): *m/z* 453,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,83%, pureza por HPLC: 98,33%, pureza por HPLC quiral: 99,0% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,16-2,10 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,53 (s, 4H).
I-66		MS(ES): *m/z* 355,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,75%, pureza por HPLC: 99,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,70 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74-7,70 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,11-7,09 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,52-4,48 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 4,33-4,29(t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,8 (bs, 2H).
I-55		MS (ES): *m/z* 367,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,51%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,85 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,99-3,97 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,04-2,02 (t, *J*=8Hz, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-100		MS (ES): *m/z* 433,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,14%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,28-6,25 (t, *J*=12Hz, 2H), 6,17-6,16 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,07-3,05 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,81-2,80 (d, *J*=4Hz, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,76-1,73 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,24 (s, 1H).
I-38		MS (ES): *m/z* 435,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,41%, pureza por HPLC: 95,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,25-9,23 (t, *J*=8Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,37-7,35 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,50-6,48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,07-3,04 (d, *J*=12Hz, 6H).
I-50		MS (ES): *m/z* 384,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,72%, pureza por HPLC: 96,73%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,41-7,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,29-6,27 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,71-4,70 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 1,97-1,95 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,80-1,75 (m, 4H), 1,36-1,35 (d, *J*=4Hz, 2H).

Síntesis de (S)-7-amino-5-((2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-6-metilpiridin-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-62**).



Síntesis del compuesto **90.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **90.2.** (Rendimiento: 62,0%). MS (ES): *m/z* 422,0 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **90c**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con la parte experimental del Ejemplo 103 (**I-61**) para obtener **90c**.

Síntesis del compuesto **90.3**. A una solución de **90.2** (0,31 g, 0,73 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió **90c** (0,18 g, 0,87 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,71 g, 2,19 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,066 g, 0,073 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,084 g, 0,14 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando 3% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener **90.3** puro (0,18 g, 41,30%). MS (ES): *m/z* 592,72 $[M+H]^+$.

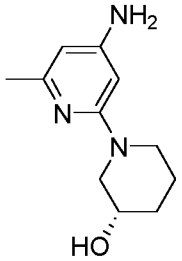
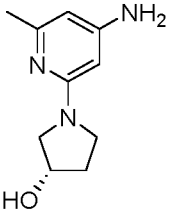
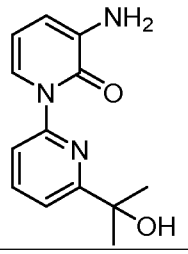
Síntesis del compuesto **90.4**. A una solución de **90.3** (0,18 g, 0,30 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,12 g, 3,0 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **90.4** (0,12 g, 69,98%). MS (ES): *m/z* 564,66 $[M+H]^+$.

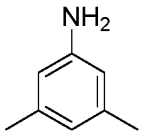
Síntesis del compuesto **90.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **90.5** (Rendimiento: 75,13%). MS (ES): *m/z* 563,68 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-62.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-62** (Rendimiento: 106,26%). MS (ES): *m/z* 383,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,31%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,47(s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,16-4,13 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,95-3,92 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,89 (bs, 1H), 1,70 (bs, 1H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 1H).

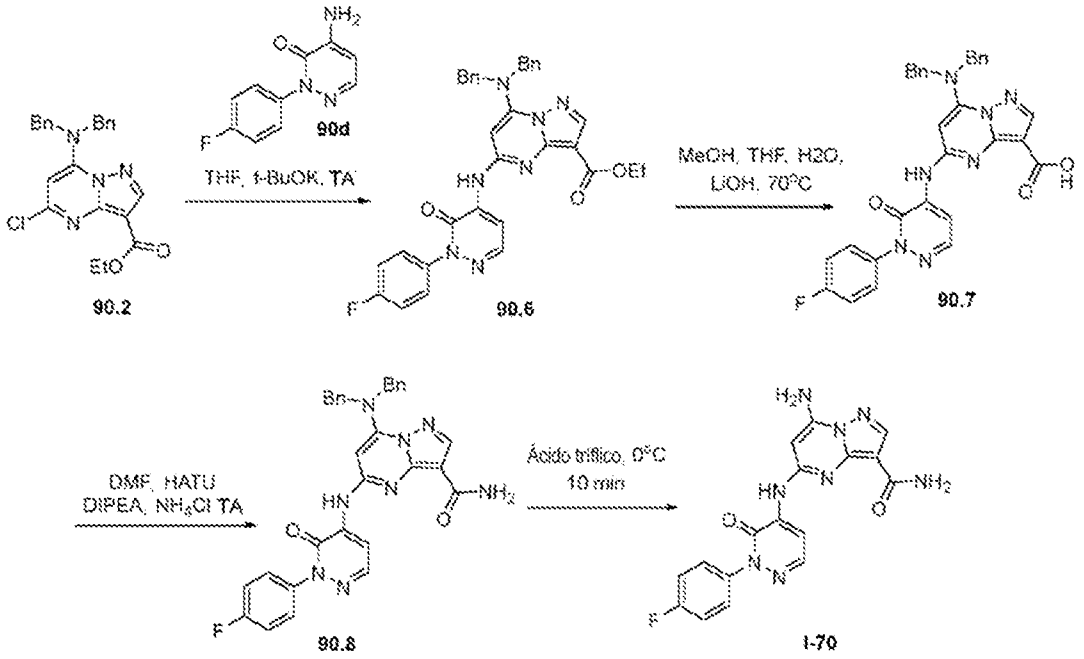
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 15 a continuación. Los compuestos de la Tabla 15 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-62**, donde **90c** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 15.

Tabla 15

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-62		MS (ES): *m/z* 383,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,31%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,47(s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,16-4,13 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,95-3,92 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,89 (bs, 1H), 1,70 (bs, 1H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 1H).
I-56		MS (ES): *m/z* 369,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,14%, pureza por HPLC: 97,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,44-3,40 (m, 4H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 2H).
I-41		MS (ES): *m/z* 421,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,00 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,59-7,57 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 6,43-6,42 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 1,48 (s, 6H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-21		MS (ES): *m/z* 297,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,04%, pureza por HPLC: 95,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J* =4,4Hz, 1H), 7,548 (s, 3H), 7,305 (s, 1H), 7,184 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,67 (s, 1 H), 2,25(s, 6H).

Síntesis de 7-amino-5-((2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-70**).



Síntesis del compuesto **90.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **90.2** (Rendimiento: 62,00%). MS (ES): *m/z* 422,05 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **90d**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 103 (**I-69**) para obtener **90d**.

Síntesis del compuesto **90.6**. A una solución de **90.2** (0,20 g, 0,47 mmol, 1,0 eq) y **90d** (0,09 g, 0,47 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (0,9 ml, 0,94 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **90.6** puro (0,17 g, 62,46%). MS (ES): *m/z* 590,63 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **90.7**. A una solución de **90.6** (0,17 g, 0,29 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,12 g, 2,9 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 70°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **90.7** (0,12 g, 72,60%). MS (ES): *m/z* 562,58 $[M+H]^+$.

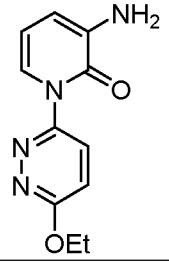
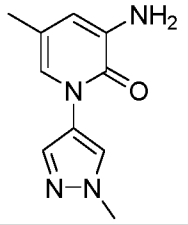
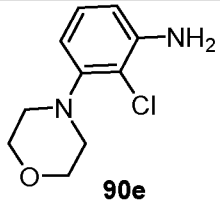
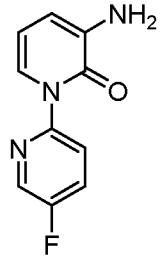
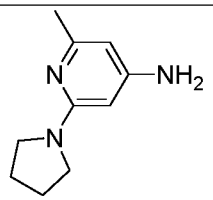
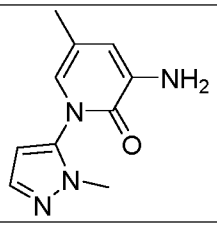
Síntesis del compuesto **90.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **90.8**. (Rendimiento: 74,51%). MS (ES): *m/z* 561,59 $[M+H]^+$.

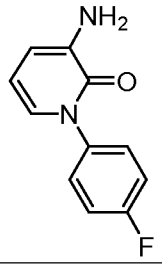
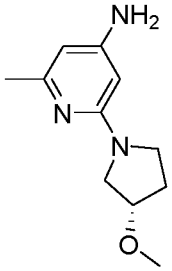
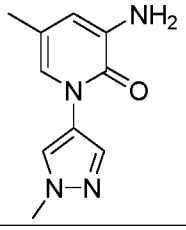
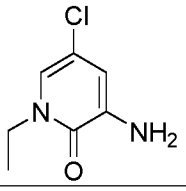
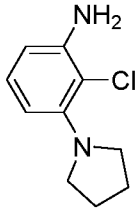
Síntesis del compuesto **I-70**. La mezcla de **90.8** (0,05 g, 0,13 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1,5 ml) se dejó en agitación a 0°C durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-70** (rendimiento: 81,88%). MS (ES): *m/z* 381,88 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,34%,

pureza por HPLC: 98,40%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,71 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96-7,92 (t, *J*=15,2Hz, 3H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,25-7,23 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,38 (s, 1H).

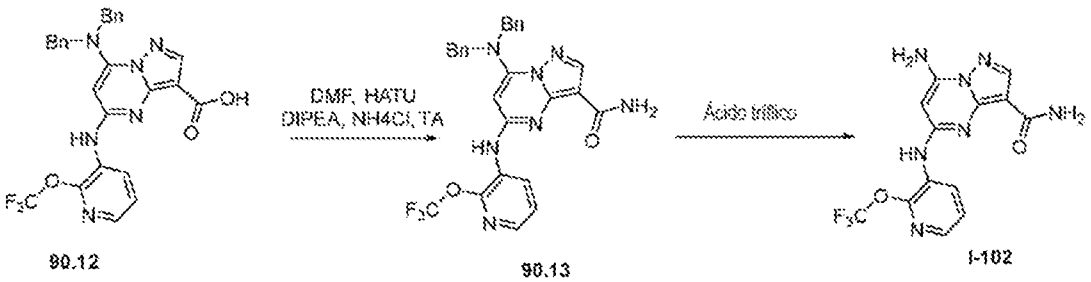
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 16 a continuación. Los compuestos de la Tabla 16 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-70**, donde **90d** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 16.

Tabla 16

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-33		MS (ES): *m/z* 408,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,51%, pureza por HPLC: 97,32%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*= 8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*= 8Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,46-7,43 (d, 8Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,45-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,58-4,32 (m, 2H), 1,45-1,41 (t, *J*=8Hz, 3H).
I-34		MS (ES): *m/z* 380,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,36%, pureza por HPLC: 98,64%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,18-8,15 (d, *J*=12Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,46-7,31 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
I-22	 **90e**	MS (ES): *m/z* 388,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,23%, pureza por HPLC: 96,95%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,36-7,34 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 7,310-7,27 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,76 (bs, 4H), 2,98 (bs, 4H).
I-52		MS (ES): *m/z* 381,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,13%, pureza por HPLC: 99,62%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,76-7,74 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,53-6,52 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,01 (s, 1H).
I-28		MS (ES): *m/z* 353,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,79%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,77 (s, 1 H), 3,33 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (s, 4H).
I-99		MS (ES): *m/z* 380,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,68%, pureza por HPLC: 96,50%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,55-7,55 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,44-6,43 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-25		MS (ES): *m/z* 380,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,47%, pureza por HPLC: 95,95%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,37-6,33 (t, 1H), 6,10 (s, 1H).
I-30		MS (ES): *m/z* 383,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 3H), 3,27-3,24 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (s, 2H).
I-32		MS (ES): *m/z* 380,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,53%, pureza por HPLC: 97,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,40 (bs, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
I-49		MS (ES): *m/z* 348,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,59%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,63-7,62 (d, , *J*=4Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 1,28-1,26 (t, *J*=8Hz, 3H).
I-23	 **90f**	MS (ES): *m/z* 372,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,36%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,17-7,15 (t, *J*=8Hz 1H), 7,10-7,09 (d, *J*=4Hz 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85-6,83 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,30 (s, 4H), 1,89 (s, 4H).

Síntesis de 7-amino-5-((2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-102**).

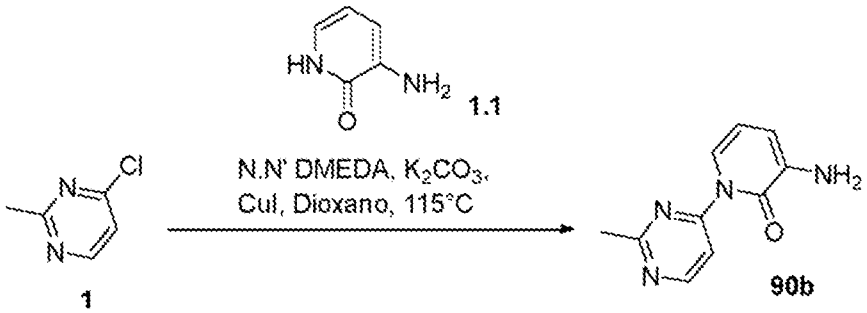


Síntesis del compuesto **90.12**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 20 (**I-113**) para obtener **90.12**.

Síntesis del compuesto **90.13**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.13**. (0,059 g, 84,44%). MS (ES): *m/z* 534,32 $[M+H]^+$

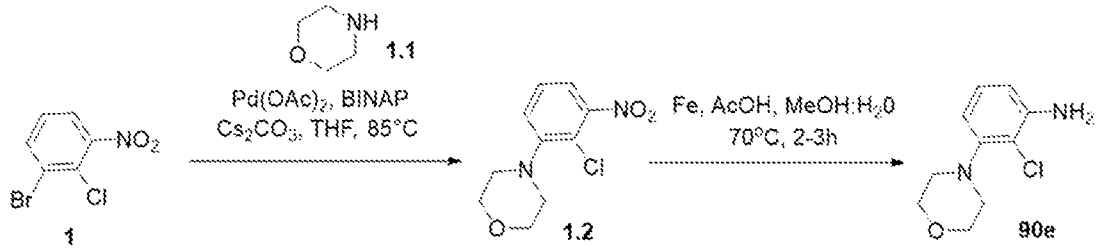
Síntesis del compuesto **I-102**. La mezcla de **90.13** (0,059 g, 0,110 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-102** (0,030 g, 76,79%), MS (ES): *m/z* 354,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,21%, pureza por HPLC: 96,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,15 (S, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,82 (s, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio **90a.**



Síntesis del compuesto **90b**. A una solución de **1** (0,800 g, 6,22 mmoles, 1,3 eq) y **1.1** (0,527 g, 4,79 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió carbonato de potasio (1,71 g, 12,44 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,177 g, 0,933 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,164 g, 1,866 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 115°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **90b** puro (0,460 g, 47,52%). MS (ES): *m/z* 203,22 $[M+H]^+$.

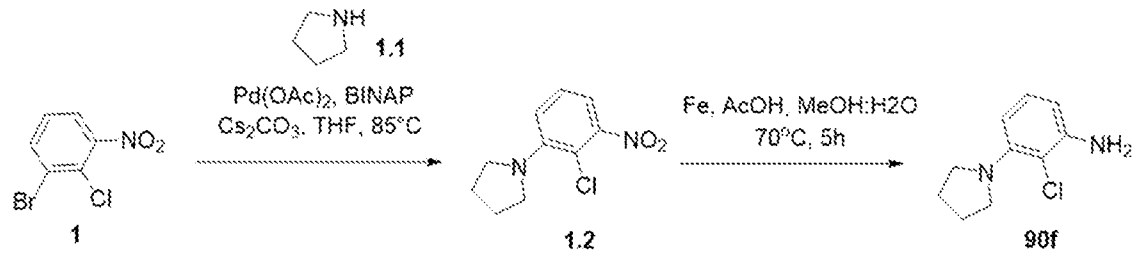
Síntesis del compuesto intermedio **90e**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2,0 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió acetato de paladio (0,189 g, 0,846 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (4,11 g, 12,69 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido por la adición de **1.1** (2,20 g, 25,38 mmol, 3 eq) y nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 85°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (1,1 g, 49,50%). MS (ES): *m/z* 243,60 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **90e.** A **1.2** (1,1 g, 4,43 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de metanol: agua (10 ml, 2:1) y ácido acético (2,7 g, 44,3 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, luego se añadió hierro en polvo en porciones (2,48 g, 44,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **90e** puro (0,60 g, 62,23%). MS (ES): *m/z* 213,68 $[M+H]^+$.

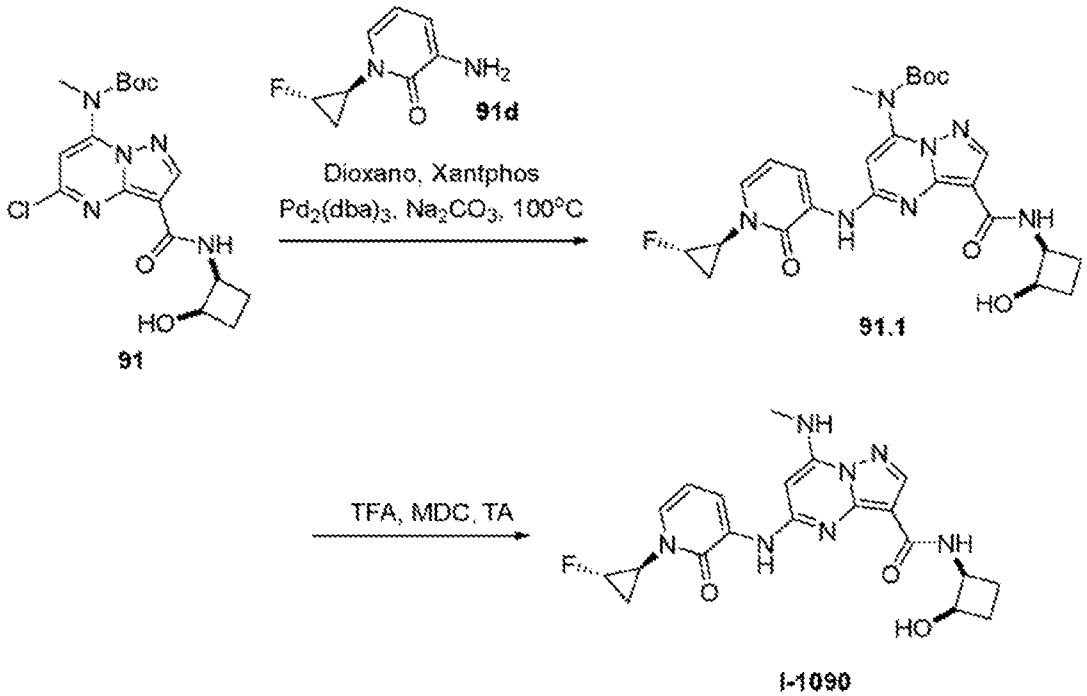
Síntesis del compuesto intermedio **90f**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (1 g, 4,23 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió acetato de paladio (0,095 g, 0,423 mmol, 0,1 eq), carbonato de cesio (2,06 g, 6,33 mmol, 1,5 eq) y (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (0,394 g, 0,63 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón y se añadió **1.1** (1,2 g, 16,91 mmol, 4,0 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 2% para obtener **1.2** puro (0,380 g, 39,64%). MS (ES): *m/z* 227,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **90f**. A **1.2** (0,380 g, 1,68 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de metanol: agua (1 ml, 2:1) y ácido acético (1,008 g, 16,8 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C, luego se añadió hierro en polvo en porciones (0,564 g, 10,08 mmol, 6 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **90f** puro (0,250 g, 75,82%). MS (ES): *m/z* 197,68 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(cis)-(2-hidroxiciclobutil)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.



Síntesis de 5-((1-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1090**).

Síntesis del compuesto **91**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-654** para obtener **91**. (Rendimiento: 50,51%), MS (ES): *m/z* 396,84 $[M+H]^+$.

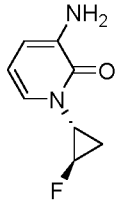
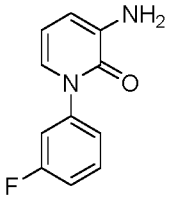
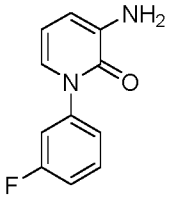
Síntesis del compuesto **91d**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 101 **(I-1060)** para obtener **91d** MS (ES): *m/z* 169,07 $[M+H]^+$.

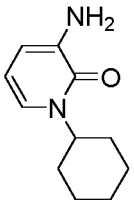
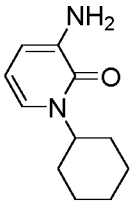
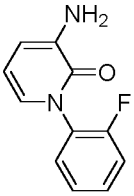
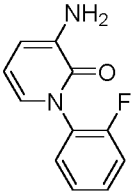
Síntesis del compuesto **91.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **91.1** (0,135 g, 67,53%). MS (ES): *m/z* 527,5 $[M+H]^+$.

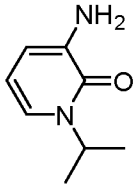
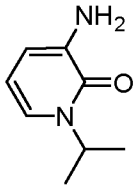
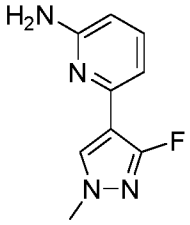
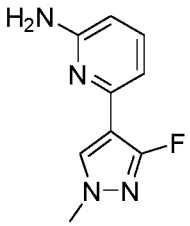
Síntesis del compuesto **I-1090**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1090** (0,022 g, 77,58%), MS (ES): *m/z* 428,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,80%, pureza por HPLC quiral: 47,59%, 51,10%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,08-7,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,83-6,81 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,35-6,34 (t, *J*=2Hz, 1H), 6,28 (bs, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33 (bs, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,55 (bs, 2H).

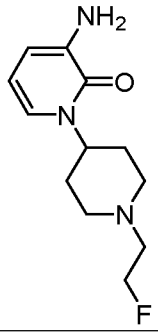
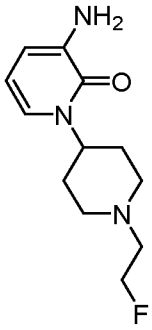
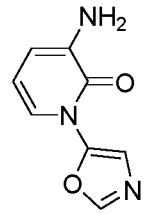
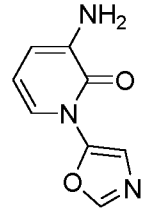
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 17 a continuación. Los compuestos de la Tabla 17 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-1090**, donde **91d** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 17.

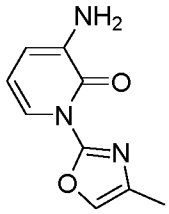
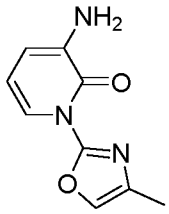
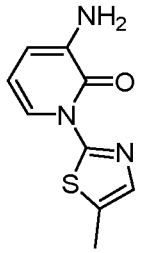
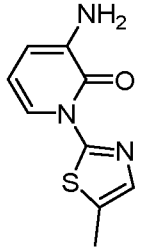
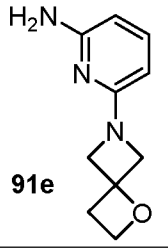
Tabla 17

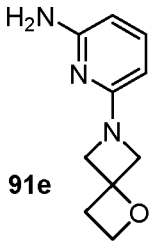
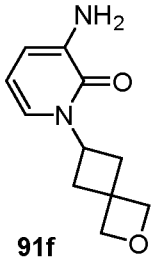
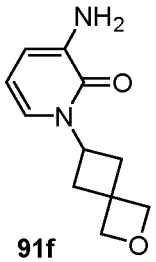
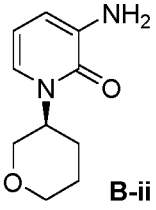
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-1089		MS (ES): *m/z* 428,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,31%, HPLC quiral, 49:49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,35-6,34 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,34-4,13 (m, 1H), 3,90-3,82 (m ,1H), 2,91-2,50 (bs, 3H), 2,18-2,17 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H) 1,74-1,66 (m, 1H).
I-945	 **91c**	MS (ES): *m/z* 464,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 95,27%, HPLC quiral: 48,11%, 48,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,38-7,34 (t, *J*=8Hz, 3H), 6,50-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,37 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21 (bs, 1H), 1,76 (bs, 1H), 1,34-1,32 (d, *J*=6Hz, 1H), 1,22 (bs, 1H).
I-1004 I-1005	 **91c**	El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-945 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1%_HEX_IPA-MEOH (50-50). Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 464,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,52-7,49 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,39-7,37 (t, *J*=8Hz, 3H), 6,49-6,47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,62-4,60 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 2,22-2,21 (d, *J*=3,8Hz, 1H), 2,14-2,00 (bs, 1H), 2,17-2,15 (d, *J*=8Hz, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 464,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,37%, HPLC quiral: 99,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,52-7,49 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,39-7,37 (t, *J*=8Hz, 3H), 6,49-6,47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,62-4,60 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,35(s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,22-2,21 (d, *J*=3,8Hz, 1H), 2,14-2,00 (bs, 1H), 2,17-2,15 (d, *J*=8Hz, 1H).

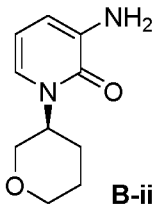
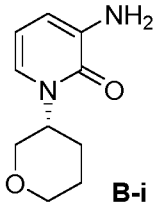
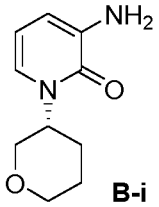
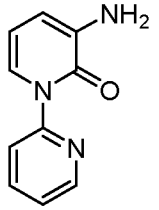
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-942		MS (ES): *m/z* 452,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,31%, pureza por HPLC: 96,96%, HPLC quiral 49,81%, 48,10%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,41-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,40-5,39 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,83-4,77 (t, *J*=11,6Hz, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,77 (bs, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,27-1,22 (m, 3H).
I-1000 I-1001		I-942 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM, DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min). FR-a: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,38%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,40-5,39 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,85-4,79 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 3H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,95 (s, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,23%, pureza por HPLC: 96,37%, HPLC quiral: 96,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,43 (bs, 1H), 4,84-4,79 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 3H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,95 (s, 2H).
I-939	 **91b**	MS (ES): 464,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,52%, pureza por HPLC: 97,48%, pureza por HPLC quiral: 49,30%, 49,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,51-7,47 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 7,43-7,39 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,33-7,31 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,52-6,48 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).
I-1035 I-1036	 **91b**	El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-939 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min). Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 464,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,42%, pureza por HPLC: 98,93%, HPLC quiral: 98,26%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,31 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,08-7,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,83-6,81 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,95-0,82 (m, 4H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 464,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,04%, pureza por HPLC: 98,48%, HPLC quiral: 97,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,31 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,08-7,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,83-6,81 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,95-0,82 (m, 4H).

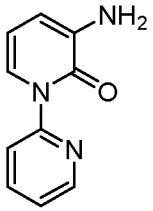
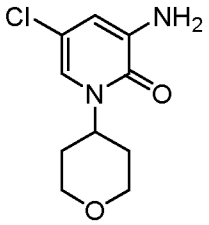
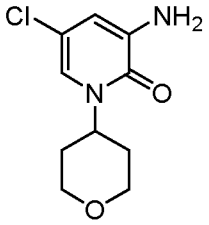
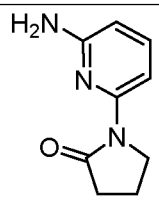
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-894		MS (ES): *m/z* 412,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,28%, pureza por HPLC: 99,16%, pureza por HPLC quiral: 98,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,77 (bs, 1H), 1,37-1,35 (d, *J*=6,8Hz, 6H).
I-977 I-978		I-894 se separó en isómeros: (CHIRALCEL OJ-H 250 mm*4,6 mm, 5 µM) en DEA al 0,1%_HEX_IPA:ACN (70:30). FR-a: MS(ES): *m/z* 412,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,88%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8Hz, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,58-4,56 (t, *J*=8HZ, 1H), 4,37-4,36 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,74-1,72 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*=8Hz, 6H). FR-b: MS(ES): *m/z* 412,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,41%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8Hz, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,58-4,56 (t, *J*=8HZ, 1H), 4,37-4,36 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,74-1,72 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*=8Hz, 6H).
I-884	 **91d**	MS (ES): *m/z* 552,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,58%, pureza por HPLC: 98,93%, HPLC quiral: 49,58%, 49,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,84-7,80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,42 (bs, 1H), 5,33-5,32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,56-4,53 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,36 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,95 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,77 (bs, 1H), 1,24 (bs, 1H).
I-948 I-949	 **91d**	El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-884 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM, DEA al 0,3% en MeOH a 4 ml/min). Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 452,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,09%, pureza por HPLC: 98,29%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 8,18 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,83-7,80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,19-7,17 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,49 (bs, 1H), 4,55-4,52 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,96 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,24 (bs, 5H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 452,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,73%, pureza por HPLC: 96,98%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,83-7,79 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,19-7,17 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,50 (bs, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,96 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,63 (s, 1H), 1,24 (bs, 4H).

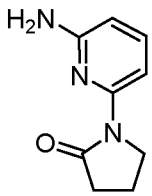
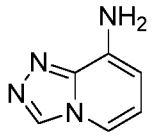
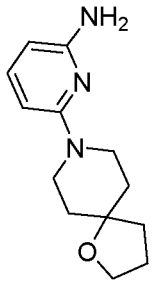
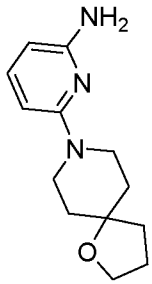
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-844		MS (ES): *m/z* 499,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,26%, pureza por HPLC: 95,24%, HPLC quiral: 40,36%, 59,06%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,92-7,90 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,50 (bs, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,42 (bs, 1H), 5,11 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,86 (bs, 1H), 4,58 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 3,73-3,68 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,20 (bs, 2H), 2,08 (bs, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,76 (bs, 2H).
I-896 I-897		El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-844 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM, DEA al 0,1%_HEX_IPA-MeOH (50:50) a 4 ml/min). Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 499,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,67%, pureza por HPLC: 95,99%, HPLC quiral: 96,05 RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,42-5,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,42-3,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,21-2,20 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,78-1,75 (d, *J*=12,6Hz, 3H), 1,35-1,33 (d, *J*=8Hz, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 499,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,81%, pureza por HPLC: 98,19% HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,42-5,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,64-4,50 (m, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=12Hz, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,79-1,76 (d, *J*=12,6Hz, 3H), 1,35-1,33 (d, *J*=8Hz, 1H).
I-809		MS (ES): *m/z* 437,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,32%, pureza por HPLC: 94,07%, HPLC quiral: 97,91%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,63-8,62 (s, *J*=6,4Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,60-6,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,60-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,77 (bs, 2H).
I-1017 I-1018		I-809 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 437,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,26%, pureza por HPLC: 96,49%, HPLC quiral: 98,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,54-8,53 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57-6,53 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 437,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,06%, HPLC quiral: 99,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,59-8,58 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (s 1H), 6,59-6,55 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H).

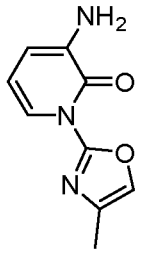
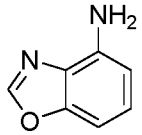
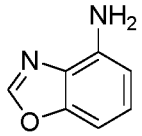
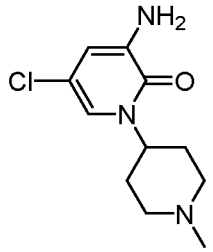
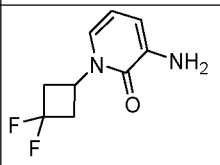
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-654		MS(ES): *m/z* 451,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,63%, pureza por HPLC: 97,24%, pureza por HPLC quiral: 49,49%, 49,41%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,63-8,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,53-6,49 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=0,8Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).
I-706 I-707		I-654 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) utilizando DEA al 0,1% en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,60%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47-46 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,19-17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (bs, 2H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,76 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,32%, pureza por HPLC: 98,53%, pureza por HPLC quiral: 98,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47-46 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,60-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (bs, 2H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,76 (bs, 2H).
I-677		MS (ES): *m/z* 467,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,78%, pureza por HPLC: 96,69%, HPLC quiral: 47,77%, 50,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,73-6,69 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,49-5,48 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,39 (bs, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,57 (bs, 2H), 1,24 (s, 3H).
I-1072 I-1073		I-677 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 467,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,00%, HPLC quiral: 99,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,34 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,99 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,68-6,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,25-4,20 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,88-3,84 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H).
I-758	 **91e**	MS (ES): *m/z* 451,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,08%, pureza por HPLC: 98,30%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,55-7,51 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,38 (bs, 1H), 6,24 (bs, 1H), 6,05-6,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,47-4,44 (t, *J*=7,6Hz, 3H), 4,32 (bs, 1H), 4,22-4,20 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 4,05-4,02 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,90-2,86 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,27-1,74 (bs, 1H).

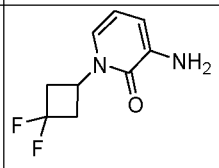
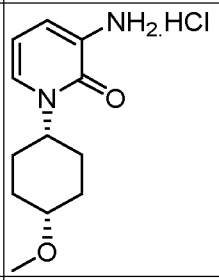
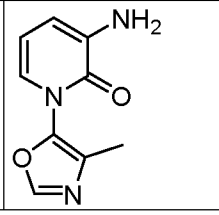
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-892 I-893	 **91e**	I-758 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA_HEX_IPA_MEOH (50-50) ISO (50-50). FR-a: MS(ES): *m/z* 451,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,40%, pureza por HPLC: 95,23%, pureza por HPLC quiral: 98,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 6,06-6,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,26-5,25 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,48-4,45 (m, 3H), 4,33 (bs, 1H), 4,23-4,21 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 4,06-4,03 (d, *J*=9,6Hz, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,91-2,87 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 4H), 1,24 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 451,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,40%, pureza por HPLC: 95,26%, pureza por HPLC quiral: 97,95%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,52 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,43 (bs, 1H), 6,06-6,04 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,26-5,25 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 3H), 4,33 (bs, 1H), 4,23-4,21 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 4,06-4,03 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,91-2,87 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 3H), 1,78 (bs, 1H).
I-763	 **91f**	MS (ES): *m/z* 466,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,37%, pureza por HPLC: 98,48%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,40-7,39 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,41-6,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,39-5,38 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,96-4,92 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,34 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,09 (bs, 1H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,72 (bs, 2H).
I-870 I-871	 **91f**	I-763 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50) ISO (50-50). FR-a: MS(ES): *m/z* 466,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,32%, pureza por HPLC: 95,08%, pureza por HPLC quiral: 97,94%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,41-6,38 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,39 (bs, 1H), 4,96-4,92 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 3H), 4,34 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,67 (bs, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,18 (bs, 1H), 2,06 (bs, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,73 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 466,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,97-4,93 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (s, 3H), 4,35 (bs, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,74 (bs, 1H).
I-745	 **B-ii**	MS (ES): *m/z* 454,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,06%, pureza por HPLC: 98,07%, HPLC quiral: 99,99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,40-5,39 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,85-3,83 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 3,58-3,53 (t, *J*=10Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,33 (bs, 1H), 2,06-1,97 (m, 5H), 1,76 (bs, 3H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-803 I-804	 **B-ii**	I-745 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1%_MEOH (76:24). FR-a: MS(ES): *m/z* 454,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,18%, pureza por HPLC: 96,03%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,59-3,53 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,19 (bs, 1H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,77 (bs, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,05%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,85-3,82 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 3,59-3,42 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19 (bs, 1H), 2,07-1,96 (m, 4H), 1,77-1,73 (bs, 3H).
I-696	 **B-i**	MS (ES): *m/z* 454,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,40-5,39 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,58-4,54 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,58-3,56 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,17-3,16 (m, *J*=5,6Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,73 (bs, 3H).
I-751 I-752	 **B-i**	I-696 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1% en MeOH. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,21%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,35 (bs, 2H), 3,85-3,82 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 3,58-3,53 (t, *J*=10Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19 (bs, 1H), 1,73(bs, 4H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,39%, pureza por HPLC quiral: 97,64%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,34 (bs, 2H), 3,85-3,82 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 3,58-3,53 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19 (bs, 1H), 1,73 (bs, 4H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 2H).
I-743		MS (ES): *m/z* 447,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,55-6,51 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47-5,46 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,78 (bs, 1H).

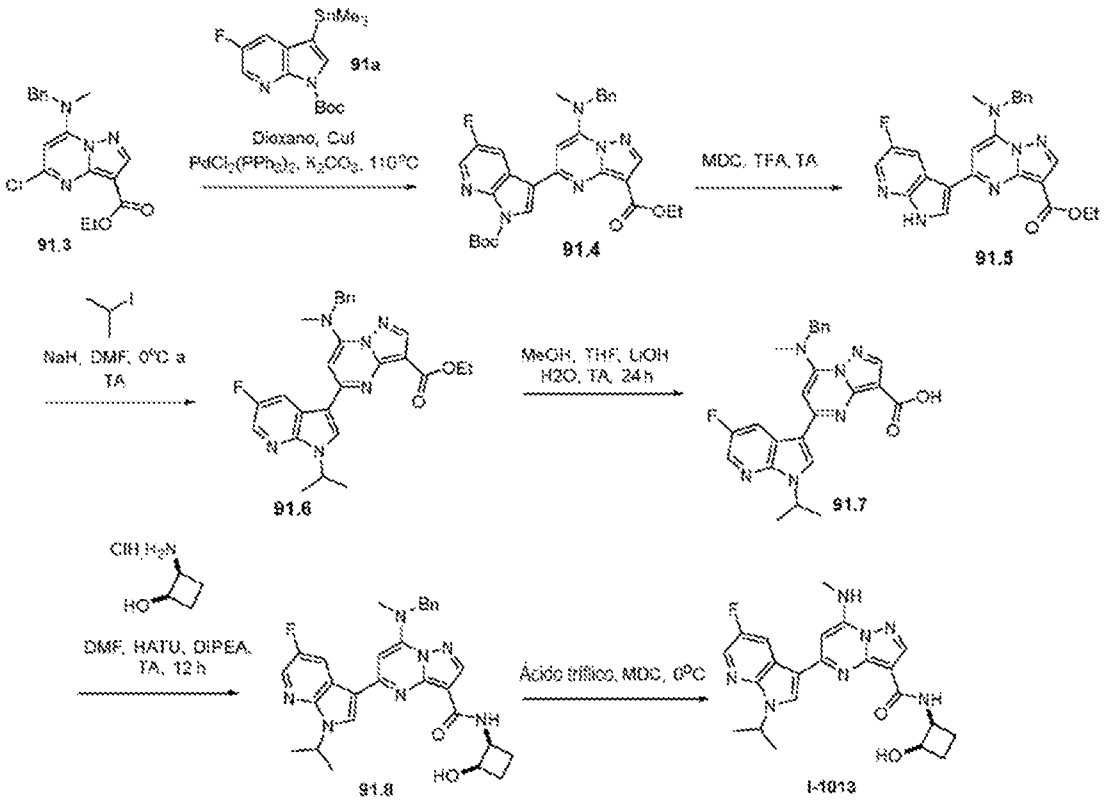
Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-805 I-806		El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-743 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA_HEX_IPA-MeOH (50:50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 447,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,18%, pureza por HPLC: 99,52%, HPLC quiral: 99,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,85 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,55-6,52 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,47-5,46 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,61-4,58 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 4,39 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,22 (bs, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,78 (bs, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 447,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,17%, HPLC quiral: 97,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,88-7,85 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,55-6,52 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,47-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,22 (bs, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,78 (bs, 1H).
I-713		MS (ES): *m/z* 488,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,33%, HPLC quiral: 70%, 28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, *J*=2,4Hz, 1H),), 6,33 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,53-4,50 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,29 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,77-1,74 (d, *J*=10,4Hz, 3H).
I-1068 I-1069		El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-713 se resolvió antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM, DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) 4 ml/min). Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 488,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,55%, pureza por HPLC: 95,02%, HPLC quiral: 97,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, *J*=2,4Hz, 1H),), 6,33 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,53-4,50 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,29 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,77-1,74 (d, *J*=10,4Hz, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 488,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,07%, pureza por HPLC: 99,09%, HPLC quiral: 99,15%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, *J*=2,4Hz, 1H),), 6,33 (s, 1H), 5,12-5,11 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,53-4,50 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,29 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,77-1,74 (d, *J*=10,4Hz, 3H).
I-679		MS (ES): *m/z* 437,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,90%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,92-7,89 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,31-5,30 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,34(bs, 1H), 4,09-4,06 (t, 7,2Hz, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,67 (bs, 2H), 2,08-2,02 (m, 4H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,55 (bs, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-969 I-970		El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-679 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALPAK IB 250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% IPA:MEOH (50:50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 437,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94%, pureza por HPLC: 97,02%, HPLC quiral: 98,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92-7,91 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,10-4,09 (d, J=6Hz, 2H), 2,96-2,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,62-2,60 (d, *J*=4,9Hz, 3H), 2,17 (s, *J*=4,5Hz, 2H), 2,09-2,08 (t, *J*=4,5Hz, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,56 (s, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 437,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,10-4,09 (t, J=6Hz, 2H), 2,96-2,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,62-2,60 (d, *J*=4,9Hz, 3H), 2,17 (s, *J*=4,5Hz, 2H), 2,09-2,08 (t, *J*=4,5Hz, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,56 (s, 1H).
I-662		MS (ES): *m/z* 394,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,67%, HPLC quiral: 49,18%, 49,14%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (bs, 1H), 8,67-8,62 (m, 2H), 8,56 (bs, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,26-7,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37 (bs, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,96 (bs, 3H), 2,19 (bs, 1H), 2,09 (bs, 1H), 1,76 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H).
I-657		MS(ES): *m/z* 493,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,58%, pureza por HPLC: 98,23%, HPLC quiral: 50,17%, 48,96%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,55-7,51 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,48-6,46 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,33 (bs, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,55-4,52 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,94-1,91(t, *J*=7,2Hz, 2H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 4H).
I-720* I-721		I-657 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5µM) utilizando DEA al 0,1% en IPA:ACN (50:50). FR-a: MS(ES): *m/z* 493,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,24%, pureza por HPLC: 95,18%, pureza por HPLC quiral: 99,51%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,50 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,48-6,46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,34 (bs, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,06-2,02 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 1,92-1,88 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 1,73-1,69 (m, 3H), 1,59 (bs, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 493,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,75%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,48-6,46 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,32 (bs, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,33 (bs, 1H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 3H), 1,92-1,87 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 1,73-1,69 (m, 3H), 1,59 (bs, 4H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-654		MS(ES): *m/z* 451,83 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 99,63%, pureza por HPLC: 97,24%, pureza por HPLC quiral: 49,49%, 49,41%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,63-8,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,53-6,49 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=0,8Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).
I-661		MS (ES): *m/z* 394,22 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 99,46%, pureza por HPLC: 95,08%, HPLC quiral: 48,61%,49,32%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,65 (bs, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,49 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,25-5,24 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,32 (bs, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H).
I-770 I-771		I-661 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) DEA al 0,1% en metanol. FR-a: MS(ES): *m/z* 394,50 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,72%, pureza por HPLC quiral: 97,41%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,66 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,44-7,42 (s, *J*=8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,57-4,54 (t *J*=6,4Hz, 1H), 4,32 (bs, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,25 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 394,27 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,58%, pureza por HPLC quiral: 99,48%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,49 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,44-7,42 (s, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,27-5,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,57-4,53 (t *J*=7,2Hz, 1H), 4,32 (bs, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,24 (bs, 1H).
I-1006 I-1007		El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 501,47 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 99,02%, pureza por HPLC: 97,36%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,91-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,13-5,12 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,29 (bs, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 501,52 $[M+H]^{+}$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,24%, HPLC quiral: 99,45%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,13-5,12 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,29 (bs, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 3H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H).
I-1391	 **91I**	MS (ES): 460,47 $[M+H]^{+}$ pureza por LCMS: 94,61%, pureza por HPLC: 95,66%, HPLC quiral: 52,11%, 47,88%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,08 (bs, 1H), 6,83 (bs, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,73 (bs, 1H), 1,47 (bs, 1H), 1,23 (bs, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-1306 I-1307	 **91l**	El compuesto intermedio correspondiente a 91.1 en la ruta a I-1391 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALPAK IC (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% MEOH (70-30) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 460,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,50%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,42-5,41 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,36-4,35 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,28-3,10 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, J=4Hz, 3H), 2,19-2,18 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,76-1,73 (d, *J*=11,4Hz, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 460,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,44%, pureza por HPLC: 99,04% HPLC quiral: 99,90%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,91-4,90 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,30-3,12 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, J=4Hz, 3H), 2,19-2,18 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,76-1,73 (d, *J*=11,4Hz, 1H).
I-1292		MS (ES): 482,87 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 96,99%, pureza por HPLC: 95,47%, HPLC quiral: 47,57%, 49,02%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,32-7,30 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,41-6,38 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,37-5,36 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,35 (bs, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,03-1,95 (m, 3H), 1,76 (bs, 2H), 1,61-1,55 (m, 5H), 1,23 (bs, 2H).
I-1259		MS (ES): *m/z* 451,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,53-6,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (bs, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,24 (bs, 1H), 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

Síntesis de 5-(5-fluoro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1013**).



Síntesis del compuesto **91.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **91.3**. (Rendimiento: 45%) MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.4**. Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **91.3** (3,5 g, 1,16 mmol, 1,0 eq), **91a** (0,696 g, 1,74 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (0,4 g, 2,9 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (8 ml). Se le añadió yoduro de cobre (I) (0,043 g, 0,23 mmol, 0,2 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,077 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **91.4.** (0,4 g, 63,31%). MS (ES): *m/z* 545,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **91.5.** (0,310 g, 94,96%), MS (ES): 445,17 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.6.** A una solución de **91.5** (0,310 g, 0,69 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (3 ml), se añadió hidruro de sodio (0,033 g, 1,38 mmol, 2 eq) a 0°C. Se le añadió yoduro de isopropilo (0,053 mg, 0,89 mmol, 1,3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **91.6.** (0,262 g, Rendimiento: 77,21%). MS (ES): *m/z* 487,22 $[M+H]^+$

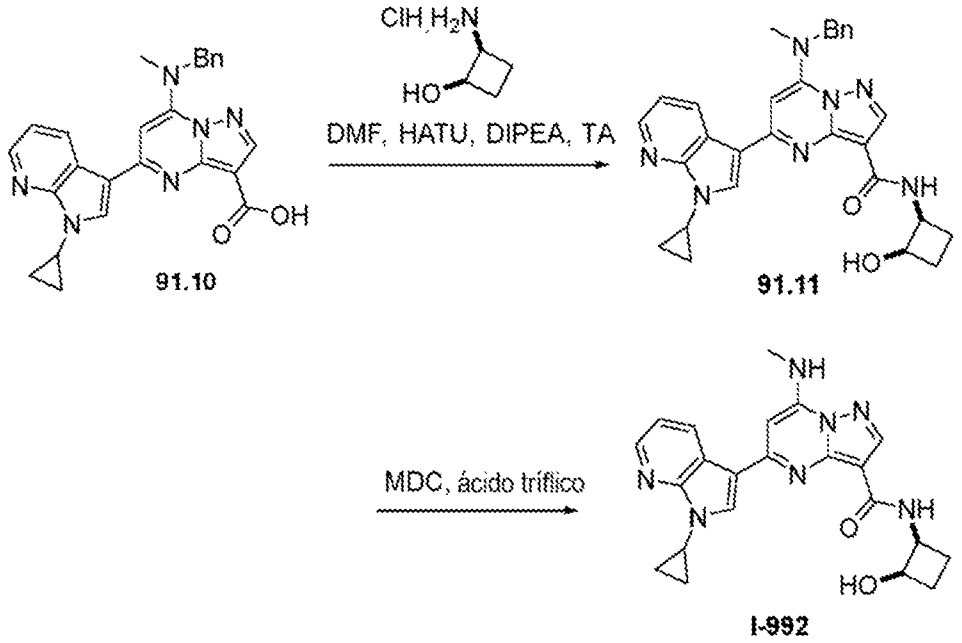
Síntesis del compuesto **91.7**. A una solución de **91.6** (0,262 g, 0,53 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (5 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,127 g, 5,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.7** puro. (0,2 g, 81,01%). MS (ES): *m/z* 459,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener

91.8. (0,130 g, 56,49%), MS (ES): 528,25 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1013:** Una solución de **91.8** (0,030 g, 0,056 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1013** (0,020 g, 80,40%), MS (ES): *m/z* 438,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,94%, pureza por HPLC: 94,13% , HPLC quiral: 47,78%, 47,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,73-8,72 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,42 (bs, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,40 (bs, 1H), 3,15-3,14 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 6H).

Síntesis de 5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-992**).



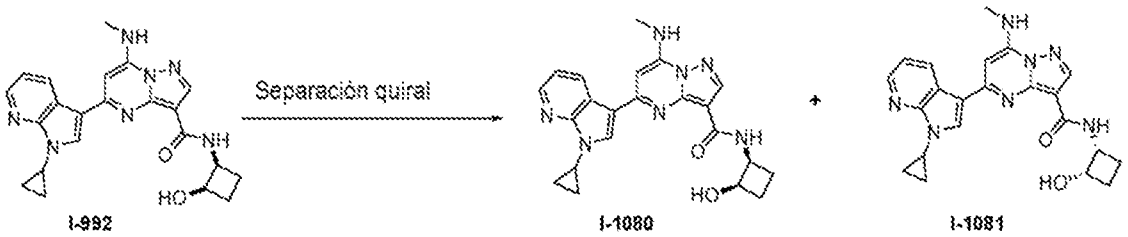
91.10 **91.11** **I-992**

Síntesis del compuesto **91.10**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 78 para obtener **91.10.** (Rendimiento: 78,96%). MS (ES): *m/z* 439,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.11.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.11.** (0,170 g, 73,43%), MS (ES): 508,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-992.** Una mezcla de **91.11** (0,170 g, 0,33 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-992** (0,110 g, 78,67%), MS (ES): *m/z* 418,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02-9,00 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,51-5,50 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,42 (bs, 1H), 3,78 (bs, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,84 (bs, 1H), 1,33 (bs, 2H), 1,19-1,14 (m, 2H).

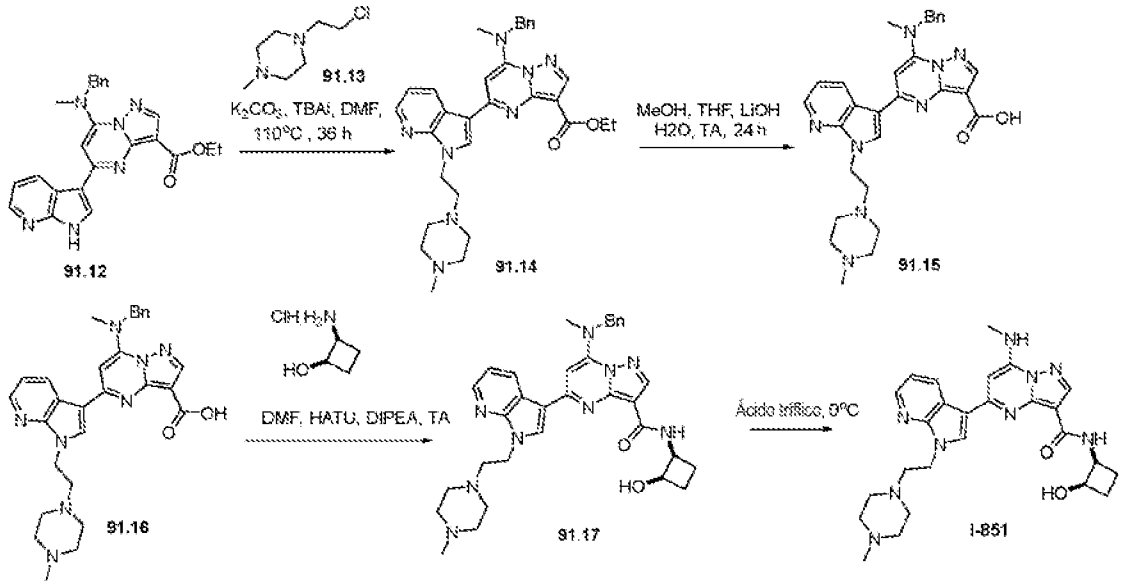
Síntesis de 5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1080**) y 5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1081**).



Síntesis del compuesto **I-1080** e **I-1081**. Los isómeros de **I-992** (0,090 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_MEOH (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,030 g. MS (ES): *m/z* 418,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,96%, pureza por HPLC quiral: 99,81%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02-9,00 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,51-5,50 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79-3,78 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,04 (m, 4H), 1,23-1,14 (m, 4H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,030 g. MS (ES): *m/z* 418,20 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,03%, pureza por HPLC: 99,50%, pureza por HPLC quiral: 98,50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02-9,00 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,63-8,59 (m, 2H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,51-5,50 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79-3,78 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,04 (m, 4H), 1,23-1,14 (m, 4H).

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-851**).



Síntesis del compuesto **91.12**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 67 (**I-653**) para obtener **91.12.** (Rendimiento: 90,55%). MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.14.** A una solución de **91.12** (1,5 g, 3,52 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió **91.13** (1,14 g, 7,04 mmol, 2,0 eq), carbonato de potasio (1,4 g, 10,56 mmol, 3,0 eq), seguido por la adición de yoduro de tetrabutilamonio (0,129 g, 0,35 mmol, 0,1 eq). La reacción se agitó a 110°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 52% para obtener **91.14.** puro (0,9 g, rendimiento: 46,30%), MS (ES): *m/z* 553,30 $[M+H]^+$.

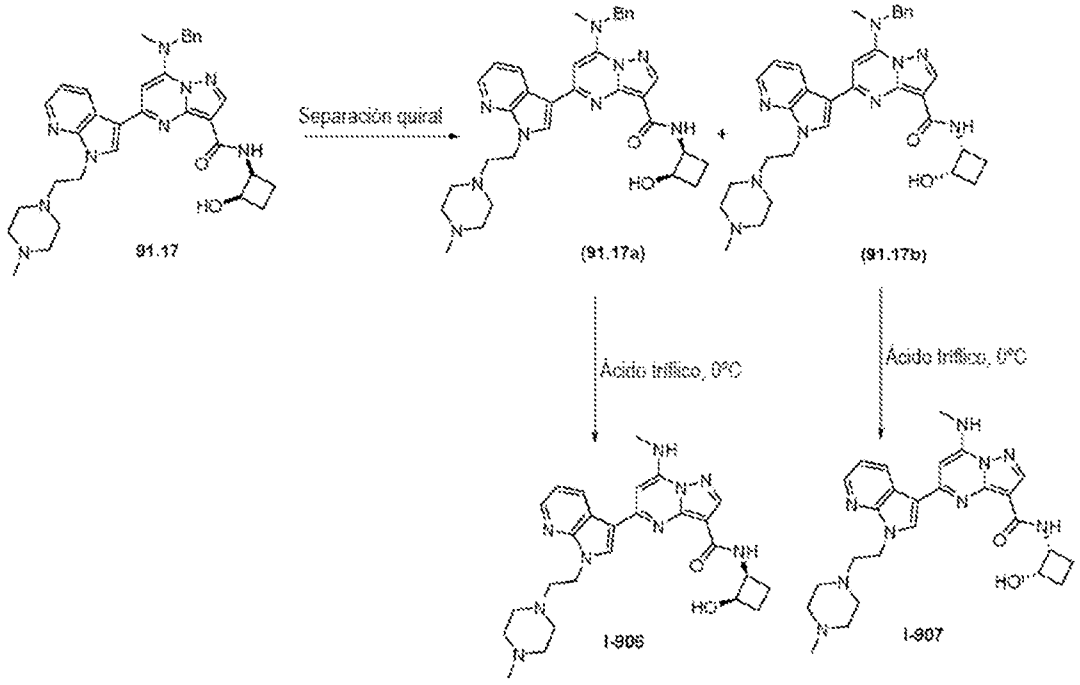
Síntesis del compuesto **91.15.** A una solución de **91.14** (0,9 g, 1,62 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (45 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,194 g, 8,1 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a

10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **91.15.** puro (0,7 g, rendimiento: 81,94%). MS (ES): *m/z* 525,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.16**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.16**. (0,150 g, Rendimiento: 66,27%). MS (ES): *m/z* 594,33 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-851**. El compuesto **91.17** (0,030 g, 0,050 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió ácido tríflico (0,5 ml) a la mezcla de reacción enfriada. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-851** puro (0,019 g, rendimiento: 74,67%). MS (ES): *m/z* 504,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,98%, pureza por HPLC: 96,07%, HPLC quiral: 97,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (bs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,57-5,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,61-4,57 (t, *J*=6Hz, 1H), 4,50-4,44 (m, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,13-3,11(d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,84-2,80 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,22 (bs, 3H), 2,14 (s, 4H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,85 (bs, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 0,86 (bs, 1H).

Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-906**) y N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-907**).



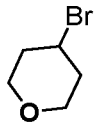
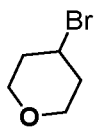
Síntesis del compuesto **91.16a** y **91.16b**. Los isómeros de **91.16** (0,120 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5µM) y DEA en HEX_IPA-MeOH (50-50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **91.16a** puro (0,036 g). MS (ES): *m/z* 594,33 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **91.16b** puro (0,056 g). MS (ES): *m/z* 594,33 $[M+H]^+$.

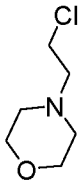
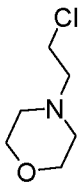
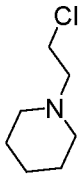
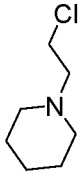
Síntesis del compuesto **I-906** e **I-907**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a: (0,024 g) MS (ES): *m/z* 504,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,55%, pureza por HPLC: 95,11%, HPLC quiral: 97,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90-8,65 (m, 3H), 8,43-8,42 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,80-6,76 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,99-4,97 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=12,4Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13-3,11 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 2,39-2,05 (m, 6H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,89 (t, *J*=13,6Hz, 1H) y la FR-b: (0,038 g) MS (ES): *m/z* 504,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,51%, HPLC quiral: 97,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,90-8,65 (m, 3H), 8,43-8,42 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 6,80-6,76 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,99-4,97 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=12,4Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,13-3,11 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 2,39-2,05 (m, 6H), 1,25-1,10 (m, 2H),

0,89 (t, *J*=13,6Hz, 1H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 18 a continuación. Los compuestos de la Tabla 18 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-851**, donde **91.13** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 18.

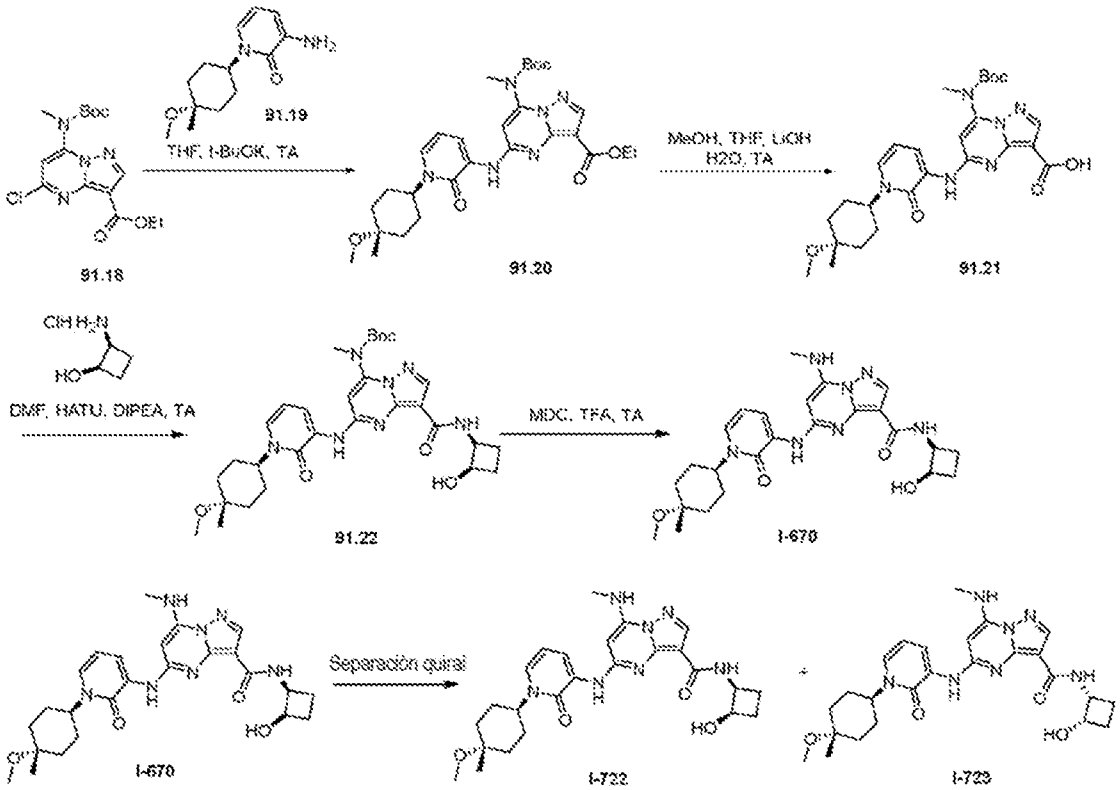
Tabla 18

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
I-578	2-Yodopropano	MS (ES): *m/z* 420,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,90%, pureza por HPLC: 95,25%, HPLC quiral: 49,78: 50,22%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99-8,98 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=9,2Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,58 (bs, 6H).
I-637 I-638	2-Yodopropano	I-578 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK IB 250 mm*4,6 mm, 5 µM) utilizando dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min, FR-a: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,88%, pureza por HPLC: 95,71%, pureza por HPLC quiral: 95,68%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00-8,98 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,53-5,52 (m, *J*=12,4Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,21-2,20 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (bs, 6H). FR-b: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,73%, pureza por HPLC: 98,73%, pureza por HPLC quiral: 98,03%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97-8,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74-8,75 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,54-5,53 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,61-4,57 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,21-2,20 (m, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (bs, 6H).
I-1048		MS (ES): *m/z* 462,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 96,75%, HPLC quiral: 52,72%, 47,27%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99-8,97 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,38-8,37 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,85-8,84 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,15-5,14 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,66-3,61 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 3,17-3,16 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,09 (bs, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H).
I-1113 I-1114		El compuesto intermedio correspondiente a 91,17 en la ruta a I-1048 se separó en isómeros antes de la desbencilación: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA en HEX_IPA-MeOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 462,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,29%, pureza por HPLC: 95,97%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07-9,06 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,50-5,49 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,66-3,61 (t, *J*=11,8Hz, 2H), 3,17-3,16 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,09 (bs, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 462,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,35%, pureza por HPLC: 98,38%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07-9,06 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,50-

Compuesto n.º	Reactivo	Datos de caracterización
		5,49 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,66-3,61 (t, *J*=11,8Hz, 2H), 3,17-3,16 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,25 (m, 4H), 2,09 (bs, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H).
I-678		MS (ES): *m/z* 491,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,87%, pureza por HPLC: 98,20%, HPLC quiral: 49,57% + 48,61%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98-8,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,76-8,72 (m, 2H), 8,38-8,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 4H), 3,54 (bs, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,85 (bs, 2H).
I-778 I-779		I-678 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) utilizando DEA al 0,1% en IPA:ACN (50:50). FR-a: MS(ES): *m/z* 491,6 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,95%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02-9,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,38-8,37 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,57-5,56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,61-4,57 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,44 (bs, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,86 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 491,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,77%, pureza por HPLC: 95,53%, pureza por HPLC quiral: 98,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02-9,00 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,39-8,37 (t, *J*=4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56-5,55 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,61-4,57 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,45 (bs, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,82 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,14-2,06 (m, 3H), 1,86 (bs, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,87 (bs, 1H).
I-793		MS (ES): *m/z* 489,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,14%, HPLC quiral: 98,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27-9,25 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,19 (bs, 1H), 6,66 (bs, 1H), 5,54 (bs, 1H), 4,84 (bs, 2H), 4,33-4,62 (bs, 1H), 4,42 (bs, 1H), 3,09 (bs, 3H), 2,86 (bs, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,33 (bs, 1H), 2,10 (bs, 2H), 1,84 (bs, 1H), 1,43 (s, 6H).
I-874 I-875		I-793 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1% _HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 489,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,85%, pureza por HPLC quiral: 98,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29-9,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63-8,61 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,06-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,23-7,20 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65-4,62 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,34-2,03 (m, 5H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,25 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 489,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,24%, pureza por HPLC quiral: 98,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29-9,27 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,34-2,05 (m, 5H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,24 (bs, 2H).

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-5-((1-((1R,4S)-4-metoxi-4-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-670**), N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-((1-((1R,4S)-4-metoxi-4-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-

a]pirimidina-3-carboxamida (**I-722**), N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-5-((1-((1R,4R)-4-metoxi-4-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-723**).



Síntesis del compuesto **91.18**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **91.18.** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.19**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-361** para obtener **91.19**. (Rendimiento: 41,31%). MS (ES): *m/z* 237,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.20**. A una solución enfriada de 91,18 (1,04 g, 2,96 mmol, 1,0 eq) y **91.19** (0,7 g, 2,96 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (5,93 ml, 5,93 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en DCM al 0-5% para obtener **91.20** puro (0,400 g, 24,60%). MS (ES): *m/z* 555,49 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.21**. A una solución de **91.20** (0,300 g, 0,54 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (8 ml, 3:3:2) se añadió hidróxido de litio (0,228 g, 5,41 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **91.21** (0,150 g, 52,66%). MS (ES): *m/z* 527,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.22**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.22** (0,120 g, 70,72%). MS (ES): *m/z* 596,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-670**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-670** (0,100 g, 95,12%). MS (ES): *m/z* 496,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,69%, HPLC quiral: 50,03% y 49,96% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34 (bs, 1H), 2,20 (bs, 1H), 2,13-1,75 (m, 7H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,38 (s, 3H).

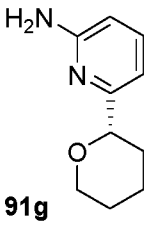
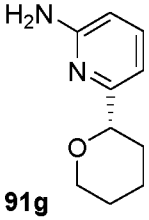
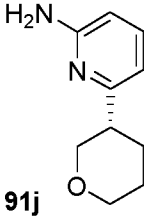
Los isómeros de **I-670** (0,085 g) se separaron utilizando columna CHIRALCEL OJ-H (250 mm * 4,6 mm, 5u) en DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 pura (FR-a) y fracción-2 pura (FR-b).

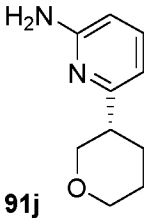
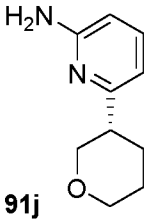
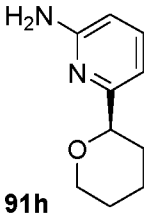
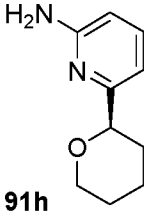
La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,032 g. MS (ES): *m/z* 496,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,74%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34 (bs, 1H), 2,20 (bs, 1H), 2,13-1,75 (m, 7H), 1,60-1,55 (m, 3H)1,38 (s, 3H).

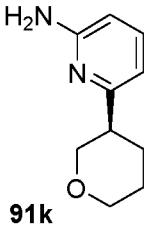
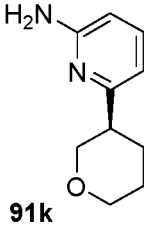
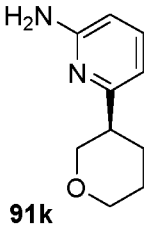
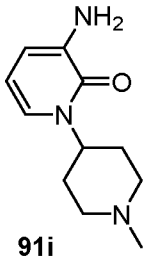
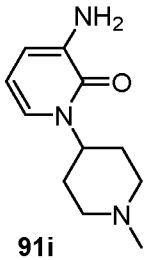
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,032 g. MS (ES): *m/z* 496,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,34%, pureza por HPLC quiral: 98,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34 (bs, 1H), 2,20 (bs, 1H), 2,13-1,75 (m, 7H), 1,60-1,55 (m, 3H)1,38 (s, 3H).

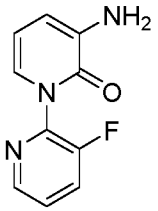
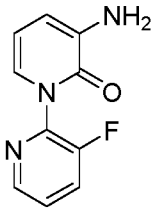
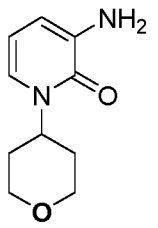
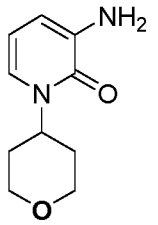
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 19 a continuación. Los compuestos de la Tabla 19 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-670**, donde **91.19** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 19.

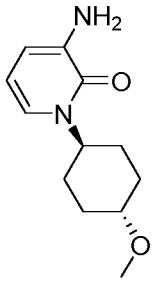
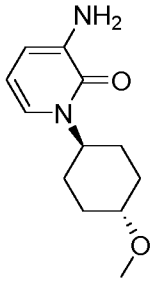
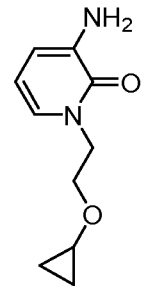
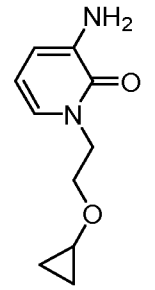
Tabla 19

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de purificación quiral y datos de caracterización
I-611	 **91g**	MS(ES): *m/z* 438,39 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,54%, pureza por HPLC: 97,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,77 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,33-5,31 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,32-4,39 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 4,07-4,04 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,60-3,57 (d, *J*=4,4Hz ,1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,18-2,16 (d, *J*=6Hz 1H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,91-1,88 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 1,75 (bs, 1H), 1,63-1,49 (m, 4H).
I-647 I-648	 **91g**	I-611 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) utilizando DEA al 0,1% en MeOH/iPrOH, FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,87%, pureza por HPLC: 96,23%, pureza por HPLC quiral: 99,5%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,09 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 7,99-7,97 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,81-7,77 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,07-7,05 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,56-5,53 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,34-4,31 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 4,08-4,05 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=10Hz 1H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,92-1,89 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 1,77-1,74 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 95,54%, pureza por HPLC quiral: 98,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,99-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,07-7,05 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,57-5,53 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,35-4,30 (d, *J*=9,2Hz, 2H), 4,08-4,05 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,17(d, *J*=9,6Hz 1H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,92-1,89 (d, *J*=11,2Hz, 1H), 1,79-1,71 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 1,64-1,50 (m, 4H).
I-602	 **91j**	MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,69%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21-8,076 (m, 3H), 7,72-7,68 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 4H), 4,55-4,50 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-42,89 (m, *J*=10,8Hz, 4H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,45 (d, *J*=9,2Hz 1H), 1,31-1,24 (m, 1H).

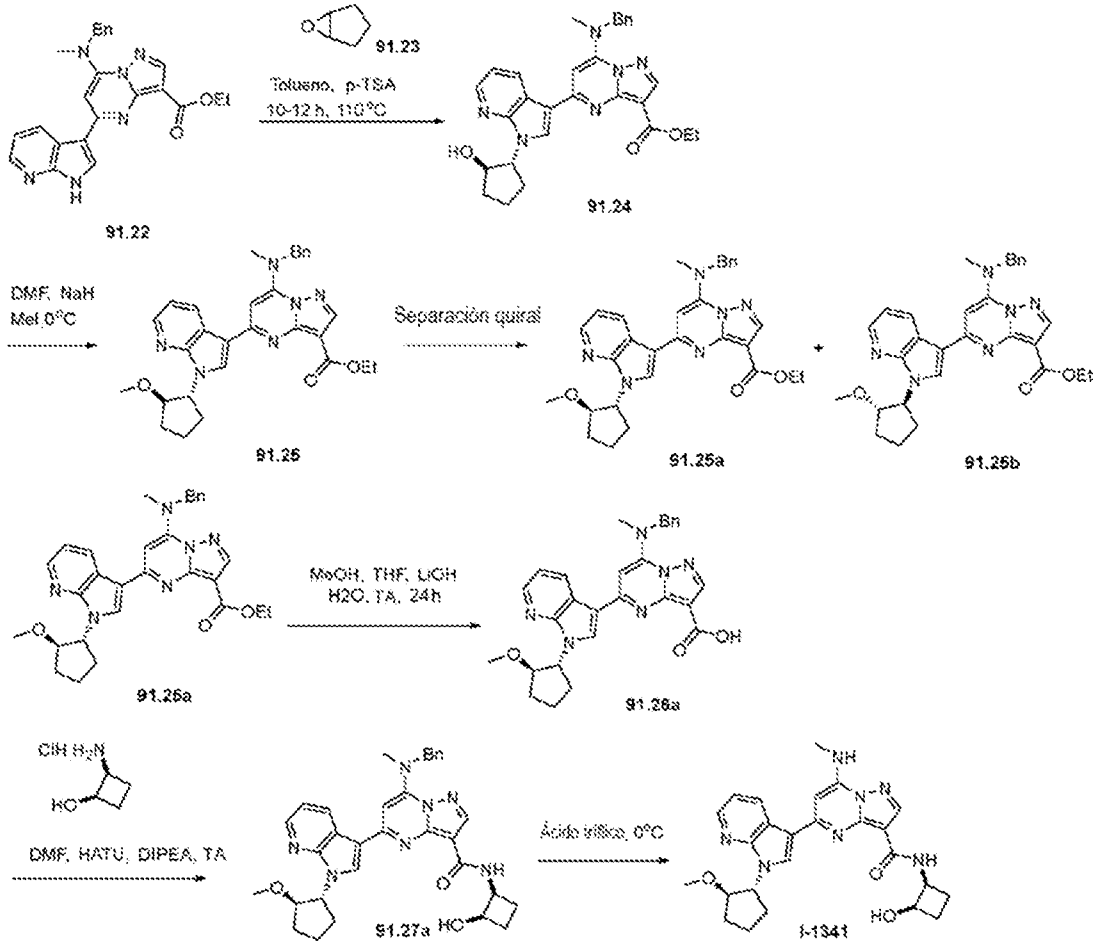
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de purificación quiral y datos de caracterización
I-604	 **91j**	MS (ES): *m/z* 438,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,63%, pureza por HPLC: 99,55%, HPLC quiral: 47,57%, 49,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,76-7,72 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,36 (bs, 1H), 5,33-5,32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,56-4,53 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,92-3,89 (d, *J*=11,2Hz, 1H), 3,55-3,50 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87 (bs, 1H), 2,17-2,15 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,70 (bs, 2H), 1,28 (bs, 1H).
I-641 I-642	 **91j**	I-604 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK IB 250 mm*4,6 mm, 5u) utilizando dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,10%, pureza por HPLC quiral: 93,50%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,31-5,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01-3,99 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 3,91-3,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,54-3,49 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, *J*=7,2Hz, 3H), 1,91-1,67 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,51%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,31-5,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01-3,98 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 3,91-3,88 (d, *J*=11,2Hz, 1H), 3,54-3,48 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,94-1,67 (m, 4H).
I-610	 **91h**	MS(ES): *m/z* 438,39 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,59%, pureza por HPLC: 97,02%, pureza por HPLC quiral: 50%, 49,9%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,77 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,33-5,31 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,32-4,29 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 4,07-4,04 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,18-2,16 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 2,06-1,98 (m, 4H), 1,91-1,88 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 1,75 (bs, 1H), 1,63-1,49 (m, 3H).
I-645 I-646	 **91h**	I-610 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1% en metanol/IPA FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,09 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,77 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,07-7,05 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,33-5,32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,56-4,53 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,34-4,31 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 4,08-4,035 (t, *J*=11,6Hz, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=10Hz, 1H), 2,12-2,00 (d, *J*=12,4Hz, 3H), 1,92-1,90 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 1,79-1,47 (m, 3H), 1,35-1,72 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,56%, pureza por HPLC: 97,75%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,10 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,78 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,07-7,05 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,33-5,32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,57-5,53 (t, *J*=2,8Hz, 1H), 4,33-4,30 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 4,08-4,05 (d, *J*=0Hz, 1H), 3,61-3,55 (t, *J*=11,2Hz 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,16(d, *J*=10Hz 1H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,92-1,89 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 11,79-1,47 (m, 3H), 1,35-1,72 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de purificación quiral y datos de caracterización
I-603	 **91k**	MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,99%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,162-140 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,67 (bs, 2H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H).
I-605	 **91k**	MS(ES): *m/z* 438,34 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,23% pureza por HPLC quiral: 49,92%, 49,44%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,32-5,31 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,54-3,48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,94-2,89 (m, 4H), 2,18-2,16 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 2,03-2,01 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 2H) 1,77-1,67 (m, 3H).
I-643 I-644	 **91k**	I-605 se separó en isómeros: (CHIRALPAK AD-H 250 mm*4,6 mm, 5 µM) utilizando dietilamina al 0,1% en MeOH a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,67%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 9,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75-7,71 (t, *J*=8,0Hz, 2H), 6,96-6,94 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,32-5,31 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,55-4,51(m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,54-3,48 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1H) 1,86-1,72 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,28%, pureza por HPLC: 97,62%, pureza por HPLC quiral: 99,32%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,76-7,72 (t, *J*=8,0Hz, 2H), 6,97-6,95 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,32-5,31 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,55-3,49 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1H) 1,86-1,72 (m, 3H).
I-609	 **91i**	MS (ES): *m/z* 467,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,16%, HPLC quiral: 49,93% y 48,93% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,24 (s, 4H), 2,11-2,06 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,77-1,74 (d, *J*=10,4Hz, 3H).
I-689 I-690	 **91i**	I-609 se separó en isómeros: (CHIRALCEL OX-H 250 mm*4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1% en IPA:ACN (50:50) a 5 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 467,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,16%, HPLC quiral: 49,93% y 48,93% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,24 (s, 4H), 2,11-2,06 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,77-1,74 (d, *J*=10,4Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 467,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,92%, pureza por HPLC quiral: 95,13%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,43-4,39 (t, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41-5,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz,

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de purificación quiral y datos de caracterización
		4H), 2,24 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 3H), 2,01-1,94(m, 3H), 1,77-1,75 (d, *J*=9,6Hz, 3H).
I-566		MS (ES): *m/z* 465,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,29%, pureza por HPLC: 96,61%, HPLC quiral: 49,10%, 49,64%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (bs, 1H), 8,69-8,67 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,57-6,54 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,49-5,48 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60 (bs 1H), 4,39 (bs, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,22 (bs, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,78 (bs, 1H).
I-572 I-573		I-566 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 465,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,30%, pureza por HPLC: 98,58%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,42-7,41 (s, *J*=5,6Hz, 1H), 6,57-6,54 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,61-4,58 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,39 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,81 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 465,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,86%, pureza por HPLC quiral: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,42-7,41 (s, *J*=6,8Hz, 1H), 6,57-6,54 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,61-4,58 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,22 (bs, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,78 (bs, 1H).
I-527		MS(ES): *m/z* 454,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 49,70%, 46,01%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-7,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83-6,81 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,42-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,56-4,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H) 4,35 (s, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 3,54-3,48 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,19-2,02 (m, 4H), 1,98-1,95 (d, *J*=8,8Hz, 4H).
I-556 I-557		I-527 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) utilizando DEA al 0,1% en MEOH a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,71%, pureza por HPLC: 97,45%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,42-6,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,09-5,02 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,60-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,03-4,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,21-2,20 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,99-1,97 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,78-1,75 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 1,25 (s, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,26%, pureza por HPLC: 95,30%, pureza por HPLC quiral: 97,06%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,42-6,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,04-5,01 (d, *J*=12Hz, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,54-3,48 (t, *J*=13,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19 (bs, 2H), 2,11-1,91 (m, 3H), 1,76-1,73 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,23 (s, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de purificación quiral y datos de caracterización
I-539		MS (ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,59%, pureza por HPLC quiral: 49,75%, 49,76% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,38-7,37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,40-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,38-5,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=6Hz, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,13 (m, 3H), 2,09-2,03 (m, 3H), 1,80 (bs, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 1,28 (bs, 2H).
I-560 I-561		I-539 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK IB 250 mm*4,6 mm, 5 µM) utilizando dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,07%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,40-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,58-4,54 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,16-1,95 (m, 6H), 1,80-1,73 (m, 5H), 1,33-1,31 (d, *J*=10,8Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, pureza por HPLC quiral: 99,43%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,39-7,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,40-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,56-4,54 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,27 (s, 3H) 3,22 (s, 1H), 2,91-90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,16-1,19 (m, 5H), 1,80-1,73 (m, 5H), 1,33-1,1,23 (d, *J*=10,8Hz, 3H).
I-473		MS (ES): *m/z* 454,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,22%, pureza por HPLC: 95,49%, HPLC quiral: 47,53%, 47,67%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,28-7,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,38 (bs, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,17-4,14 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 3,76-3,74 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 0,39 (bs, 4H).
I-515 I-516		I-473 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en IPA:ACN (50:50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,73%, pureza por HPLC: 88,16%, pureza por HPLC quiral: 95,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,28-7,27 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,59-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,17-4,15 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 3,77-3,75 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,20 (bs, 1H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,05-1,04 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,41 (bs, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,95%, pureza por HPLC quiral: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,55-8,53 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,28-7,27 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,39-5,38 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,59-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,35 (bs, 2H), 4,17-4,15 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 3,77-3,75 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,19 (bs, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,05-1,04 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,41 (bs, 3H).

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1341**).



Síntesis del compuesto **91.22**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-960** para obtener **91.22.** (Rendimiento: 83,64%), MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91.24**. A una solución enfriada de 91,22 (1,0 g, 2,34 mmol, 1,0 eq), en tolueno (10 ml) se añadió **91.23** (0,393 g, 4,68 mmol, 2,0 eq) y ácido p-toluenosulfónico (0,040 g, 0,23 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 10-12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,5% para obtener **91.24.** (0,6 g, 50,12%). MS (ES): *m/z* 511,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91.25**. A una solución de **91.24** (0,6 g, 1,75 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (6 ml), se añadió yoduro de metilo (0,273 g, 1,92 mmol, 1,1 eq). Se añadió hidruro de sodio (0,084 g, 3,5 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se. Este se purificó adicionalmente por destilación para obtener **91.25** puro (0,560 g, Rendimiento: 90,84%). MS (ES): *m/z* 425,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.25a** y **91.25b**. Los isómeros de **91.25** (0,75 g) se separaron utilizando la columna (CHIRALPAK IB 250 mm * 4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en IPA:MeOH (50:50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **91.25a** puro (0,280 g). MS (ES): *m/z* 525,26 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **91.25b** puro (0,290 g). MS (ES): *m/z* 525,26 $[M+H]^+$.

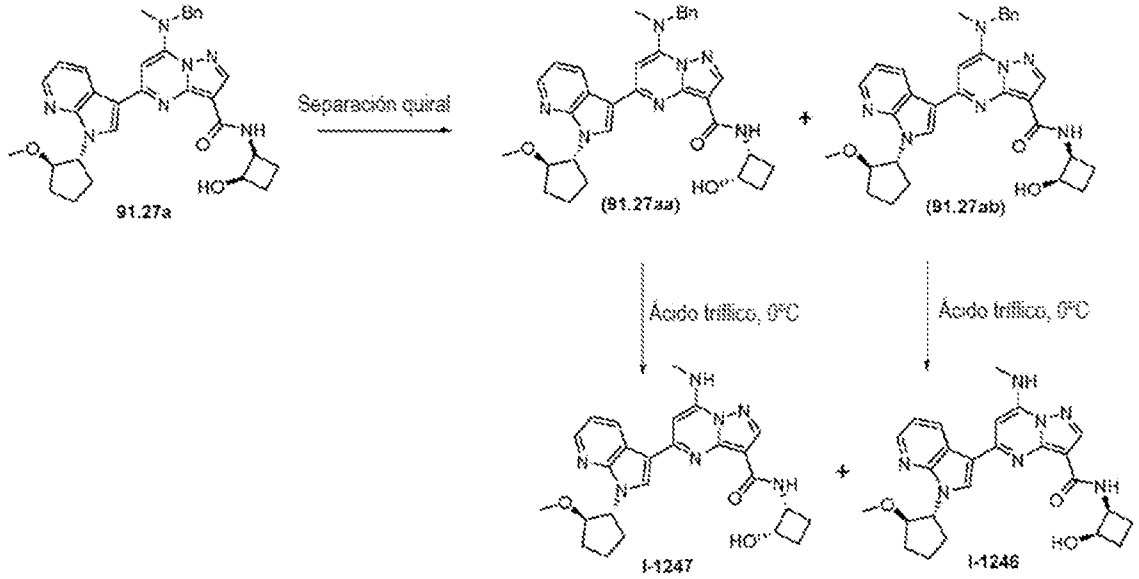
Síntesis del compuesto **91.26a**. A una solución de **91.25a** (0,280 g, 0,53 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,127 g, 5,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar

a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **91.26a** puro (0,220 g, 83,01%). MS (ES): *m/z* 497,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91.27a**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.27a.** (0,160 g, 63,84%), MS (ES): 566,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1341**: A una solución de **91.27a** (0,040 g, 0,070 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1341** (0,030 g, 89,21%), MS (ES): *m/z* 476,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,94%, HPLC quiral: 49,62%, 50,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30-9,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,25-7,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,70-5,69 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,56-5,55 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,09-3,08 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 3H), 2,05-2,01 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,11-1,07 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

Síntesis de N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1247**) y N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1246**).

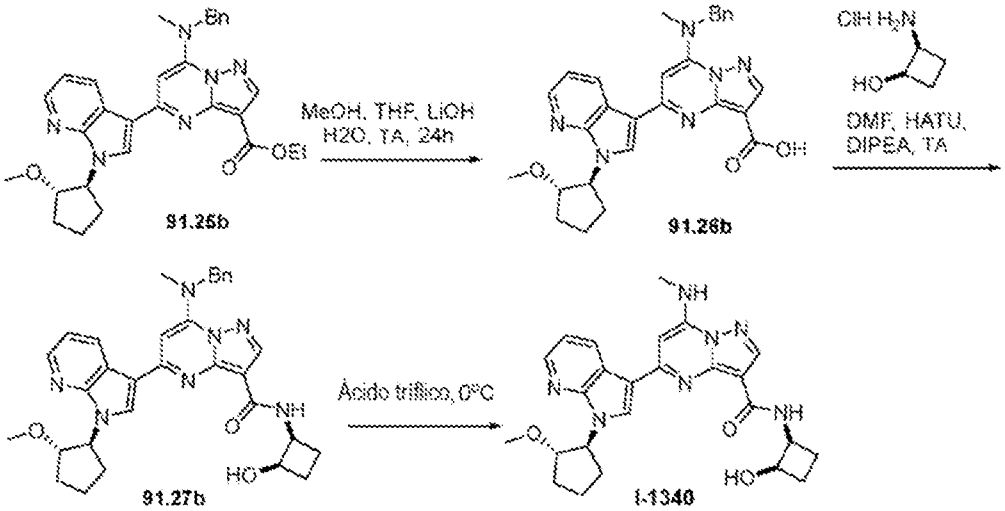


Síntesis del compuesto **91.27aa** y **91.27ab.**: Los isómeros de **91.27a** (0,120 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK AD-H (250 mm * 4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,045 g. MS (ES): *m/z* 566,28 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,045 g. MS (ES): *m/z* 566,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1247** e **I-1246**. A una solución de la FR-a (0,045 g, 0,079 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener 0,035 g, 92,52%, MS (ES): *m/z* 476,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,18%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: 99,27 %, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30-9,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,70-5,69 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,55-5,54 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,63-4,61 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,09-3,08 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,23 (bs, 2H), 0,86 (s, 1H).

A una solución de la FR-b (0,045 g, 0,079 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener 0,032 g, 92,52%, MS (ES): *m/z* 476,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,66%, pureza por HPLC: 97,89%, HPLC quiral: 98,01 %, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30-9,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,26-7,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 5,55-5,54 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,09-3,08 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,23 (bs, 2H), 0,85 (s, 1H).

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1340**).

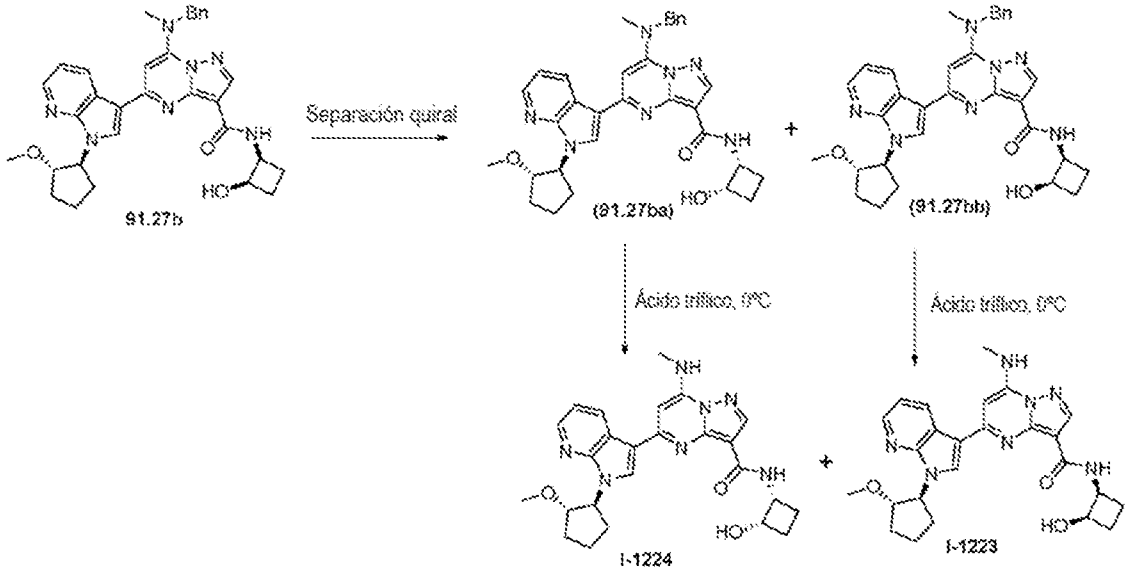


Síntesis del compuesto **91.26b**. A una solución de **91.25b** (0,290 g, 0,55 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,132 g, 5,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **91.26b** puro (0,220 g, 80,15%). MS (ES): *m/z* 497,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91.27b**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **91.27b**. (0,155, 61,85%), MS (ES): 566,28 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1340**. A una solución de **91.27b** (0,040 g, 0,070 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1340** (0,030 g, 89,21%), MS (ES): *m/z* 476,77 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% , HPLC quiral: 48,69%, 48,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,31-9,29 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,44-8,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,27-7,24 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,56-5,55 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,10-3,09 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 4H), 1,24 (bs, 3H).

Síntesis de N-((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1224**) y N-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-(1-((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1223**).

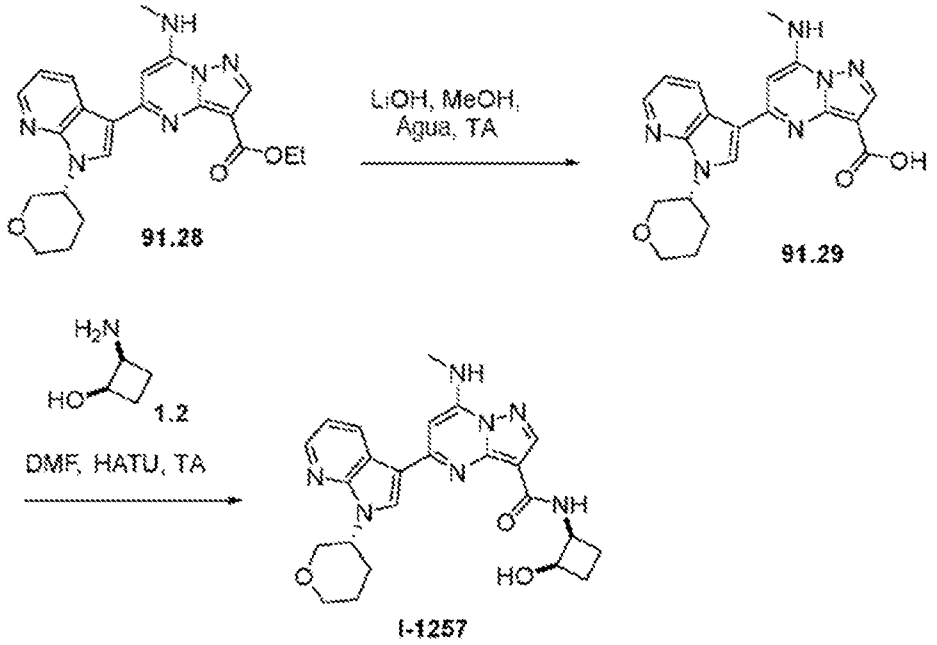


Síntesis del compuesto **91.27ba** y **91.27bb**. Los isómeros de **91.27b** (0,115 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK OX-H_ DEA al 0,1% en HEX_IPA-ACN (70-30) _y DEA al 0,1% en HEX_IPA-ACN (70-30)_ como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,043 g. MS (ES): *m/z* 566,28 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,043 g. MS (ES): *m/z* 566,28 $[M+H]^+$.

Síntesis de **I-1224** e **I-1223**. Una solución de la FR-a (0,043 g, 0,076 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener 0,031 g, 85,76%, MS (ES): *m/z* 476,77 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 99,55 %, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,31-9,29 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,63-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,27-7,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 5,56-5,55 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,11-3,09 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,16 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,60-1,24 (bs, 3H).

Una solución de la FR-b (0,043 g, 0,076 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener 0,031 g, 85,76%, MS (ES): *m/z* 476,77 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100 %, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,31-9,29 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,27-7,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,72-5,71 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 5,56-5,55 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,63 (bs, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,11-3,09 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,16 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,60-1,24 (bs, 3H).

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (-**I-1257**).

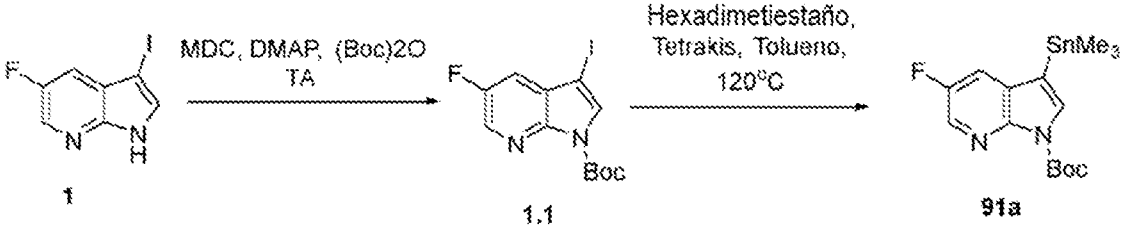


Síntesis del compuesto **91.28**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-1258** para obtener **91.28.** MS (ES): *m/z* 421,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91.29**. A una solución de **91.28** (0,4 g, 0,956 mmol, 1,0 eq), en metanol: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,219 g, 9,56 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **91.29** puro (0,340 g, 91,08%). MS (ES): *m/z* 393,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1257**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-1257** (0,120 g, 88,72%), MS (ES): *m/z* 462,77 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,94%, pureza por HPLC: 98,02%, HPLC quiral: 47,81%, 49,84%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04-9,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,82-8,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,68-8,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 4,44 (bs, 1H), 4,04 (bs, 1H), 3,98-3,95 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,75-3,72 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,15-3,014 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,22 (bs, 4H), 1,86 (bs, 3H), 1,28-1,25 (m, 1H).

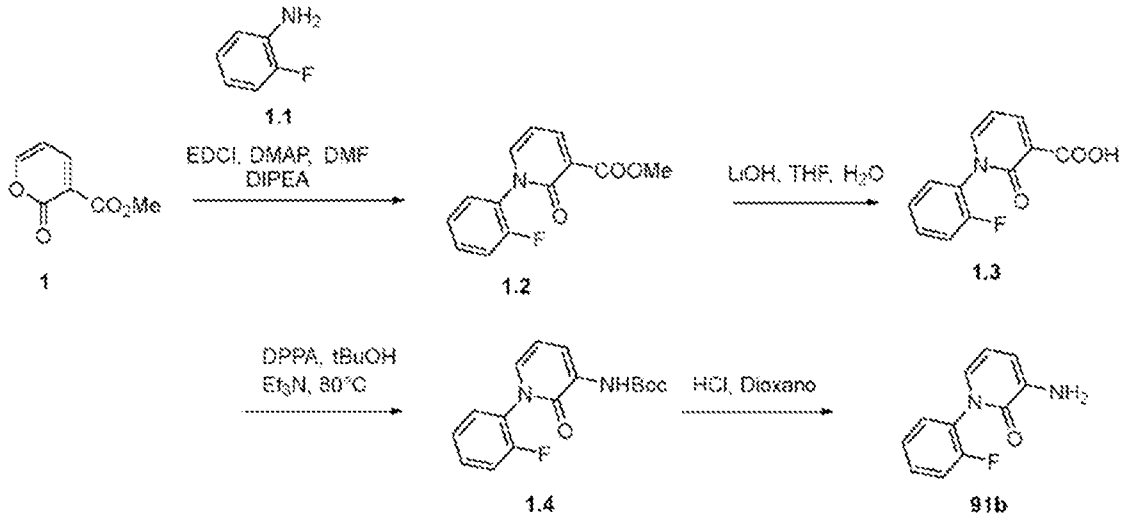
Síntesis del compuesto intermedio **91a**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (0,7 g, 2,67 mmol, 1 eq) en diclorometano (7 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,015 g, 0,13 mmol, 0,05 eq) y trietilamina (0,809 g, 8,01 mmol, 3 eq). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,638 g, 2,93 mmol, 1,1 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.1.** (0,650 g, Rendimiento: 67,19%). MS (ES): *m/z* 361,99 $[M-H]^+$

Síntesis del compuesto **91a.** A una solución desgasificada de **1.1** (0,650 g, 1,79 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (2,3 g, 7,16 mmol, 4,0 eq) en tolueno (39 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,196 g, 0,17 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h en atmósfera de N_2. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **91a.** (0,5 g, Rendimiento: 69,81%). MS (ES): *m/z* 400,06 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **91b**.



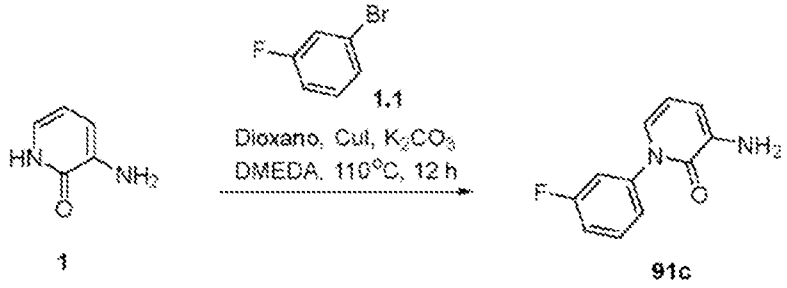
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2,0 g, 12,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió **1.1** (1,43 g, 12,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,6 g, 16,86 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,315 g, 2,59 mmol, 0,2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 g, 9,07 mmol, 0,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (1,5 g, 46,76%). MS (ES): *m/z* 248,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (1,5 g, 6,06 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (1,45 g, 60,6 mmoles, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (1,0 g, 70,68%). MS (ES): *m/z* 234,05 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (1,0 g, 4,28 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,735 g, 7,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,52 g, 5,56 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,640 g, 49,04%). MS (ES): *m/z* 305,13 $[M+H]^+$.

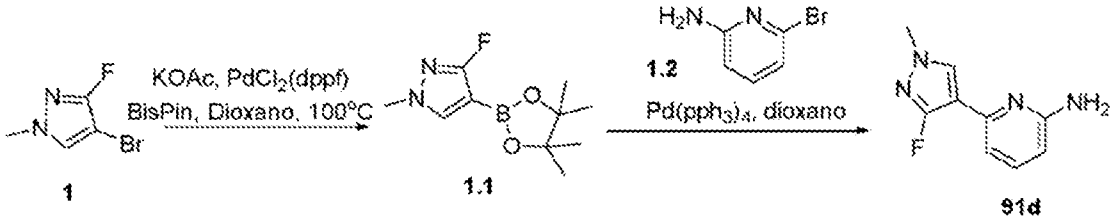
Síntesis del compuesto **91b**. A una solución enfriada de **1.4** (0,640 g, 2,10 mmol, 1 eq) en dioxano (8 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **91b** puro. (0,480 g, 97,80%). MS (ES): *m/z* 205,07 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto **91c**.



Síntesis del compuesto **91c**. A una solución de **1** (1,0 g, 9,08 mmol, 1 eq) y **1.1** (1,90 g, 10,89 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18,16 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,344 g, 1,81 mmoles, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,319 g, 3,63 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **91c** puro. (0,6 g, 32,35%). MS (ES): *m/z* 205,07 $[M+H]^+$.

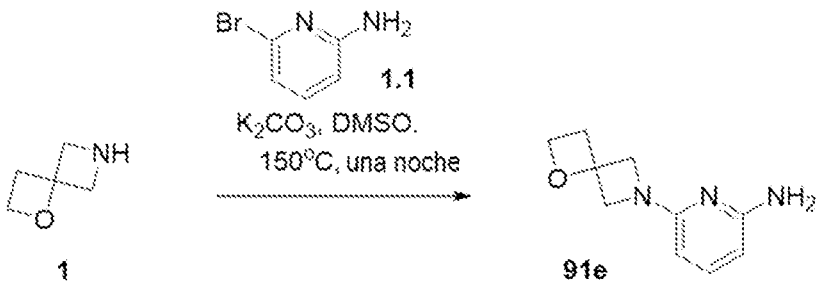
Síntesis del compuesto intermedio **91d.**



Síntesis del compuesto **1.1**. Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **1** (0,250 g, 1,39 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (0,457 g, 1,80 mmol, 1,3 eq) y acetato de potasio (0,340 g, 3,47 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (10 ml). Se le añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,095 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.1**. (0,163 g, 51,63%). MS (ES): *m/z* 227,13 $[M+H]^+$.

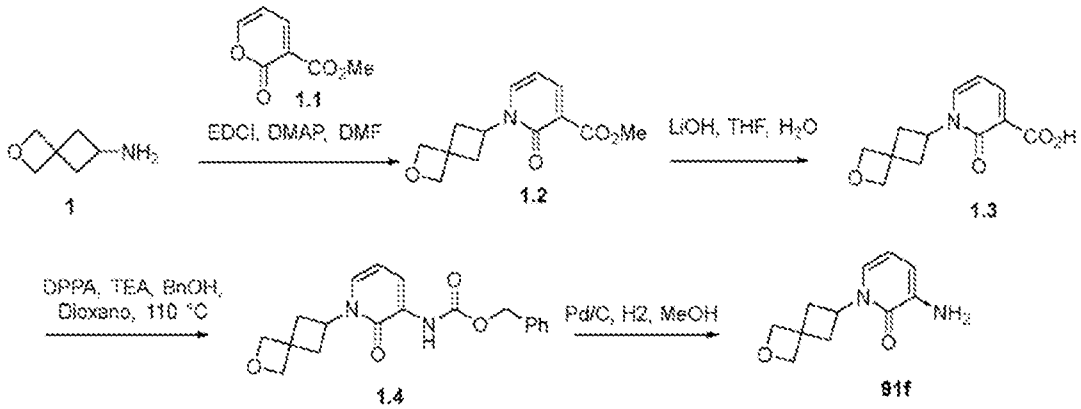
Síntesis del compuesto **91d**. Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **1.1** (0,163 g, 0,72 mmol, 1,0 eq), **1.2** (0,136 g, 0,79 mmol, 1,1 eq) y carbonato de sodio (0,228 g, 2,16 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano:agua (4 ml, 3:1), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,041 mg, 0,036 mmol, 0,05 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **91d** puro (0,072 g, 51,95%). MS (ES): *m/z* 193,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **91e**



Síntesis del compuesto **91e**. A una solución de **1** (1,8 g, 18,18 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (3,7 g, 21,81 mmol, 1,2 eq) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadió carbonato de potasio (5,0 g, 36,36 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **91e** puro (0,8 g, 23,04%). MS (ES): *m/z* 192,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **91f.**



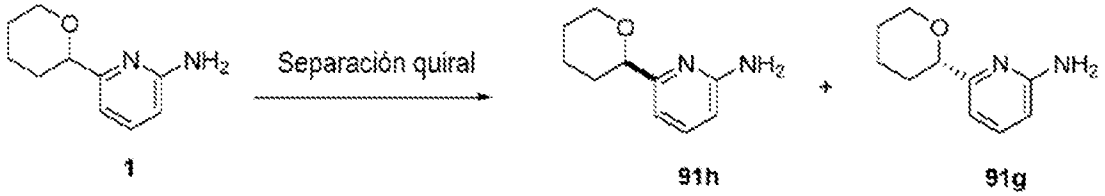
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (4,0 g, 35,34 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (48 ml) se añadió **1.1** (6,5 g, 42,40 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (7,1 g, 45,94 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,86 g, 7,06 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (2,2 g, 24,97%). MS (ES): *m/z* 250,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (2,2 g, 8,83 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (36 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,883 g, 88,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (1,7 g, 81,88%). MS (ES): *m/z* 236,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (1,7 g, 7,22 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió trietilamina (1,2 g, 12,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (3,4 g, 9,38 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (1,0 g, 40,65%). MS (ES): *m/z* 341,15 $[M+H]^+$.

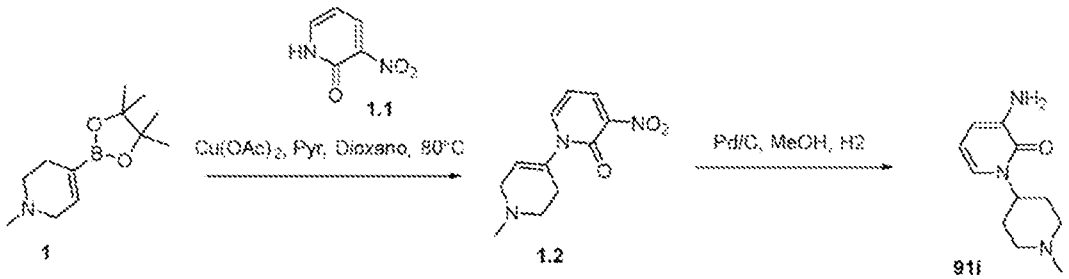
Síntesis del compuesto **91f.**: A una solución de **1.4** (1,0 g, 2,93 mmol, 1,0 eq) en metanol (40 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,2 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **91f** puro. (0,350 g, 57,76%). MS (ES): *m/z* 207,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **91h** y **91g**



Síntesis del compuesto **91h** y **91g**. Los isómeros de **1** (1 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,3% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 **91h** y fracción-2 **91g** (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **91h** puro. (0,3 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **91g** puro. (0,35 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98%, pureza por HPLC quiral: 100%.

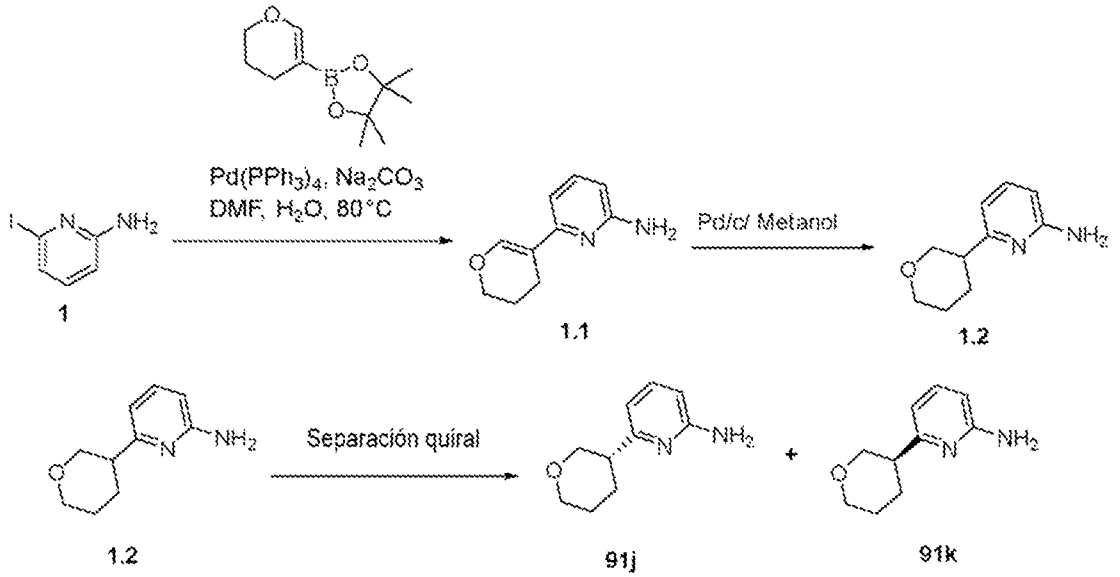
Síntesis del compuesto intermedio **91i**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (1 g, 4,48 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (6,3 ml) y etanol (1,3 ml), se añadió **1.1** (0,63 g, 4,48 mmol, 1,0 eq), acetato de cobre (0,81 g, 4,48 mmol, 1,0 eq), tamices moleculares (0,20 g) y trietilamina (0,90 g, 8,96 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó en atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando etilo metanol-diclorometano al 5% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,400 g, 37,94%). MS (ES): *m/z* 236,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91i**. A una solución de **1.2** (0,40 g, 1,70 mmol, 1,0 eq) se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **91i** (0,142 g, 39,72%). MS (ES): *m/z* 208,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **91j** y **91k**

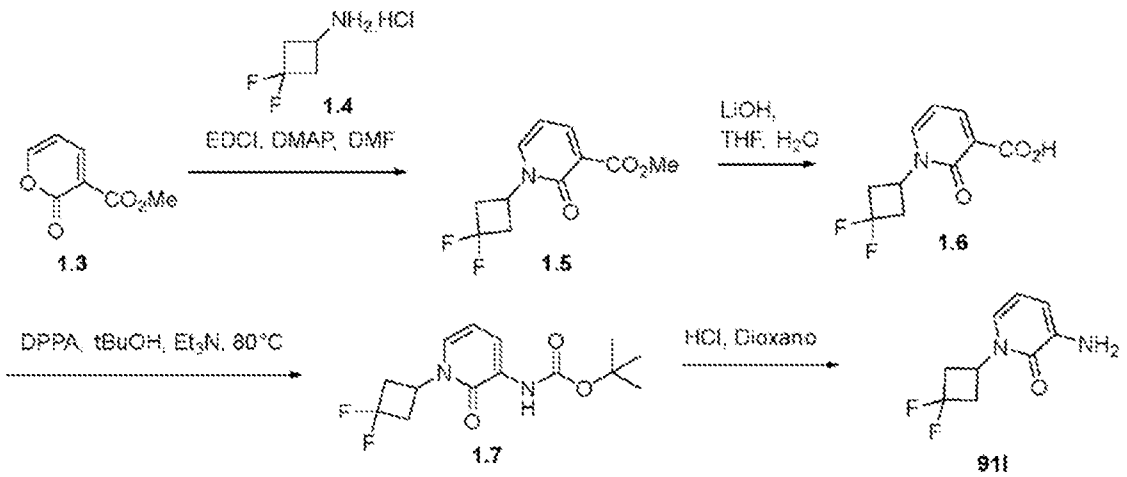


Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución de **1** (2 g, 9,09 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (18 ml) y agua (1,6 ml) se añadieron carbonato de sodio (4,2 g, 40,297 mmol, 4,5 eq) y 2-(3,4-dihidro-2H-piran-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,49 g, 11,81 mmol, 1,3 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Luego, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,06 g, 0,909 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 80°C durante 7 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.1** puro (1,32 g, 82,40%). MS (ES): *m/z* 177,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1.1** (1,3 g, 7,45 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,511 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.2** puro (0,8 g, 52,13%). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **91j** y **91k**. Los isómeros de **1.2** (0,8 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,360% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 **91j** y fracción-2 **91k** puras (FR-b). La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **91j** puro (0,36 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **91k** puro. (0,36 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98%, pureza por HPLC quiral: 100%.

Síntesis del compuesto intermedio **91l**



Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.3** (2,0 g, 12,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (22 ml) se añadió **1.4** (1,3 g, 12,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,6 g, 16,86 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,316 g, 2,59 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.5**. (1,8 g, 57,03%). MS (ES): *m/z* 244,07 $[M+H]^+$.

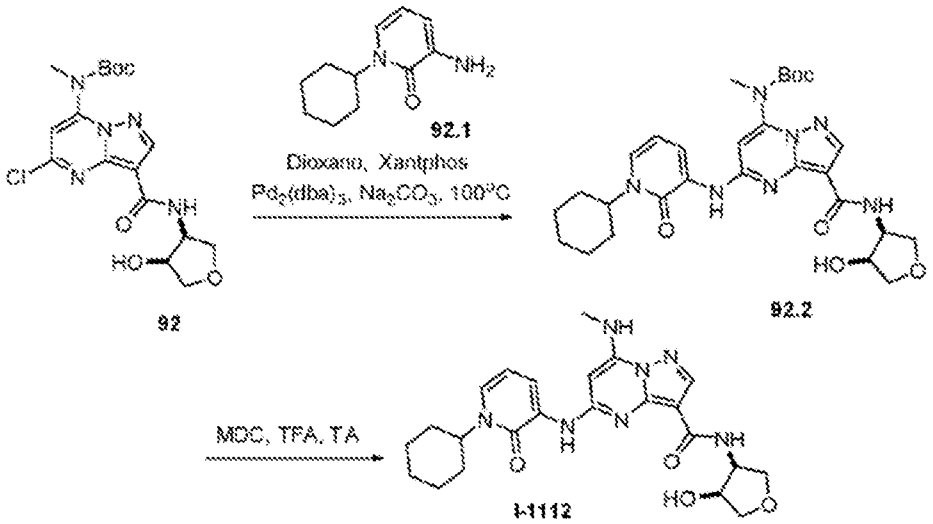
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,8 g, 7,40 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (1,7 g, 74,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro. (1,4 g, 82,54%). MS (ES): *m/z* 230,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (1,4 g, 6,10 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (14 ml) se añadió trietilamina (1,0 g, 10,37 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (2,1 g, 7,93 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro. (1,1 g, 59,96%). MS (ES): *m/z* 301,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91l.** A una solución enfriada de **1.7** (1,1 g, 3,66 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **91l** puro. (0,750 g, 99,55%). MS (ES): *m/z* 201,08 $[M+HCl]^+$.

Ejemplo 92: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de 5-((1-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1112**).



Síntesis del compuesto **92**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-753** para obtener **92**. (Rendimiento: 83,30%), MS (ES): *m/z* 412,13 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **92.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 108 (I-305) para obtener

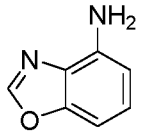
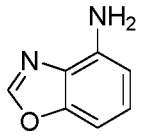
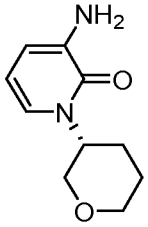
92.1. (Rendimiento: 96,92%), MS (ES): *m/z* 193,26 $[M+H]^+$

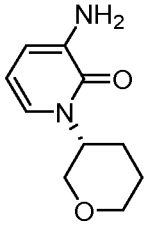
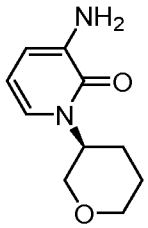
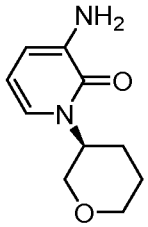
Síntesis del compuesto **92.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **92.2.** (0,140 g, rendimiento: 67,72%), MS (ES): 568,28 $[M+H]^+$

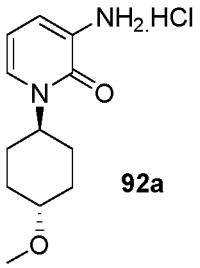
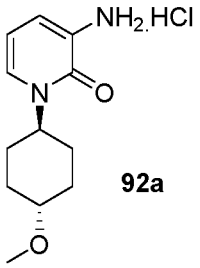
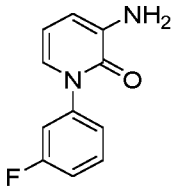
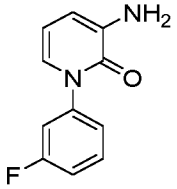
Síntesis del compuesto **I-1112.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1112** (0,025 g, 75,88%), MS (ES): *m/z* 468,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,61%, pureza por HPLC: 99,38%, HPLC quiral: 49,50%, 50,49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (bs, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,85-7,82 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,79 (bs, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,08 (bs, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,73-3,70 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 3,47-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,76 (bs, 1H),1,55 (bs, 1H), 1,34 (bs, 3H), 1,12 (bs, 3H).

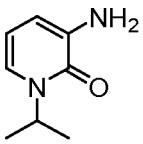
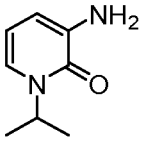
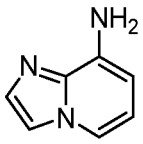
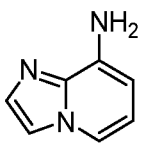
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 20 a continuación. Los compuestos de la Tabla 20 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-1112**, donde **I-305** se sustituyó con el reactivo indicado en la Tabla 20.

Tabla 20

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-755		MS (ES): *m/z* 410,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,65%, pureza por HPLC: 98,05%, HPLC quiral: 49,93%, 49,49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,65 (bs, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,19 (bs, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,92-3,89 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,73-3,70 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,95 (bs, 1H).
I-833 I-834		I-755 se separó en isómeros: CHIRALPAK IB (250 mm*4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-CAN (70-30) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 410,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,54%, pureza por HPLC: 99,27%, HPLC quiral: 99,90 RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,45(s, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,93-3,91 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,71 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 3,45-3,42 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 410,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,68%, pureza por HPLC: 99,25% HPLC quiral: 98,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,45(s, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,93-3,91 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,71 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 3,45-3,42 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H).
I-754		MS (ES): *m/z* 470,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,93%, HPLC quiral: 50,22%, 49,32%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,59-5,58 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,89 (bs, 1H), 5,58-4,56 (m, 1H), 4,22-4,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,96 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,74-3,71 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,59-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,97 (bs, 1H), 1,25 (bs, 1H), 0,87 (bs, 1H).

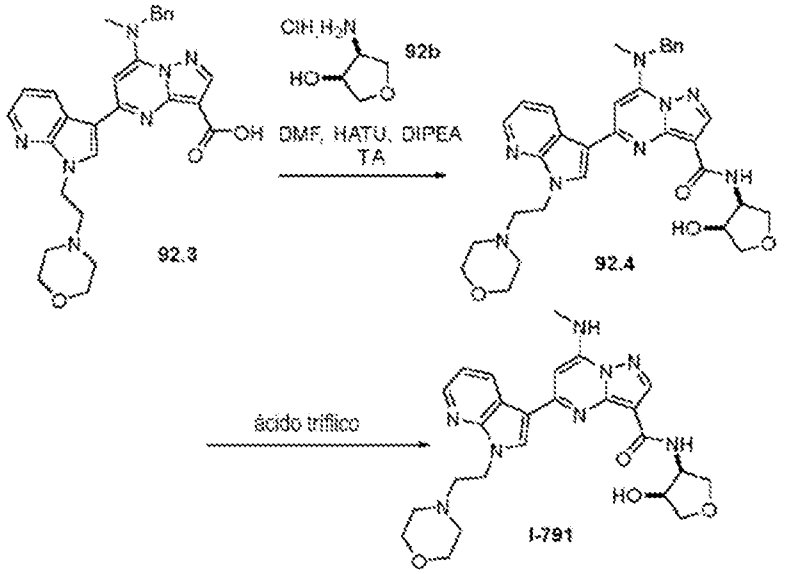
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-786 I-787		I-754 se separó en isómeros: CHIRALPAK IB (250 mm*4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 470,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,28%, pureza por HPLC: 99,23%, HPLC quiral: 99,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,36-6,34 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,58-5,57 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,90-4,88 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,20-4,19 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,73-3,71(d, *J*=8Hz, 1H), 3,57-3,55(d, *J*=8Hz, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (t, *J*=15,4Hz, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 470,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,56% HPLC quiral: 99,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,36-6,34 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,90-4,88 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=13,6Hz, 1H), 4,20-4,19 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,85-3,82 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,73-3,71 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,57-3,55(d, *J*=8Hz, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,77-1,73 (t, *J*=15,4Hz, 2H).
I-753		MS (ES): *m/z* 470,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,19%, HPLC quiral: 46,01%, 46,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,86-3,84 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 3,74-3,72 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,97 (bs, 1H), 1,81 (bs, 2H), 1,27 (bs, 3H).
I-784 I-785		El compuesto intermedio correspondiente a 92.2 en la ruta a I-753 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,3% a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 470,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,19%, HPLC quiral: 97,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,46-8,44 (s, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,86-3,84 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 3,74-3,72 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,59-3,53 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,97 (bs, 1H), 1,78 (bs, 2H), 1,24 (bs, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 470,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,96%, HPLC quiral: 98,32%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,45-8,43 (s, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,85-3,82 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 3,72-3,70 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,57-3,52 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,89-0,85 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-746	 **92a**	MS(ES): *m/z* 498,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,99%, pureza por HPLC quiral: 49,25%, 50,72%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H) 6,26 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,58-5,57 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,48-5,79 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,21-4,20 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,74-3,71 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,81-1,75 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 2H).
I-831 I-832	 **92a**	I-746 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) DEA al 0,1% en IPA:MEOH (50:50). FR-a: MS(ES): *m/z* 498,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,55%, pureza por HPLC quiral: 99,87%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,59 (bs, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,78-3,76 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,05-1,04 (d, *J*=6Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 498,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,12%, pureza por HPLC quiral: 99,31%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,73-3,71 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=11,2Hz, 3H), 1,34-1,30 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,05-1,04 (d, *J*=6Hz, 3H).
I-1407		MS (ES): 480,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67%, HPLC quiral: 49,03%, 50,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=10Hz, 1H), 7,35 (bs, 3H), 6,45-6,41 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,65-5,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,52-3,48 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,51 (s, 1H).
I-1304 I-1303		El compuesto intermedio correspondiente a 92.2 en la ruta a I-1407 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% MEOH (50:50) en 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 480,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,43%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,61-7,58 (t, *J*=6,8Hz, 1H),7,49-7,75 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 644-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,64-5,63 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,59-4,58 (d, *J*=5,6, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 3H), 3,75-3,73 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,51-3,47 (t, *J*= 8,4, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 480,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67% HPLC quiral: 97,82%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,55-8,54 (m, *J*=6Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,61-7,58 (t, *J*=6,8Hz, 1H),7,49-7,75 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 644-6,40 (t,

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		J=7,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,64-5,63 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,59-4,58 (d, *J*=5,6, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 3H), 3,75-3,73 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,51-3,47 (t, *J*= 8,4, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H).
I-1406		MS (ES): 428,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,49%, pureza por HPLC: 99,02%, pureza por HPLC quiral: 48,92%, 49,96%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,43-7,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,39-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,74-3,72 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,49-3,45 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,36-1,35 (d, *J*=6,8Hz, 6H).
I-1301 I-1302		El compuesto intermedio correspondiente a 92.2 en la ruta a I-1406 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% MEOH (70:30) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 428,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,27%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,45-8,43 (s, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,39-6,37 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,59-5,58 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,20-5,18 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,60-4,59 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,22-4,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,74-3,72 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,49-3,47 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 1,36-1,17 (m, 6H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 428,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,27% HPLC quiral: 95,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,44-8,42 (s, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,39-6,37 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,59-5,58 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,20-5,18 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,60-4,59 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,22-4,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,74-3,72 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,49-3,47 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 1,36-1,17 (m, 6H).
I-1313		MS (ES): 409,52 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,34%, HPLC quiral: 50,36%, 49,64%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,92-6,88 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58-5,57 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,23 (bs, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=7,4Hz, 1H), 3,51-3,46 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H).
I-1261 I-1262		El compuesto intermedio correspondiente a 92.2 en la ruta a I-1313 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALPAK OX-H 250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% _HEX_IPA_MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 409,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,45%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,44 (s, 1H), 8,25-8,22 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 8,21-8,20 (t, *J*=3,2Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 6,90-6,88 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58-5,57 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,60-4,59 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,97-3,95 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,50-3,48 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,18-3,16 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,6Hz, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 409,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 95,39%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,46 (s, 1H), 8,25-8,22 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 8,21-8,20 (t, *J*=3,2Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 6,90-6,88 (t,

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		J=4,8Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58-5,57 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,60-4,59 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,97-3,95 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,50-3,48 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,18-3,16 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,6Hz, 3H).

Síntesis de N-(4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-791**).

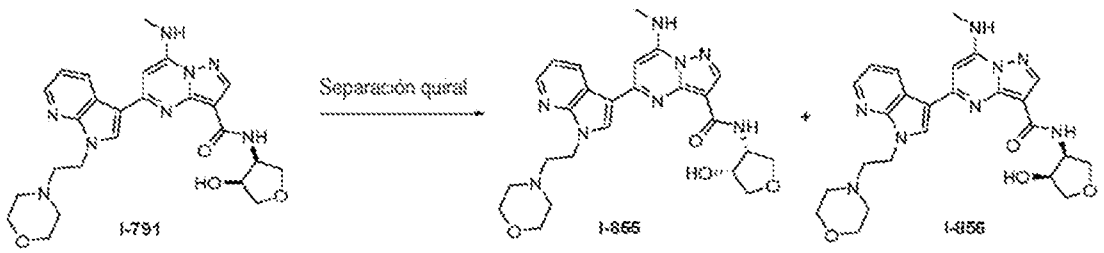


Síntesis del compuesto **92.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-582** para obtener **92.3** (Rendimiento: 94,47%). MS (ES): *m/z* 512,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A utilizando **92b** para obtener **92.4** (0,150 g, 64,30%). MS (ES): *m/z* 597,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-791**. Una mezcla de **92.4 (**0,150 g, 0,251 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se le añadió ácido tríflico (1 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-791** (0,100 g, 78,53%), MS (ES): *m/z* 507,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,61% , HPLC quiral: 49,87% y 50,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92-8,90 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,39-8,37 (t, *J*=4Hz, 2H), 8,28-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,72-5,71 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,61-4,53 (m, 3H), 4,32-4,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,13-3,11 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,84-2,80 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,51 (m, 4H).

Síntesis de N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-855**) y N-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-856**).

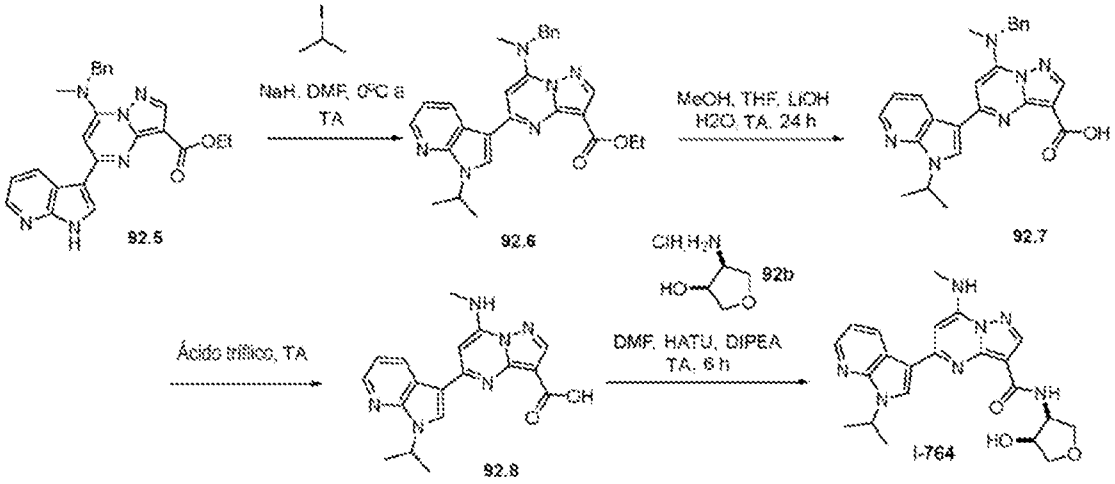


Síntesis del compuesto **I-855** e **I-856.** Los isómeros de **I-791** (0,125 g) se separaron utilizando columna

(CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,025 g. MS (ES): *m/z* 507,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,45%, pureza por HPLC quiral: 99,11%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92-8,90 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,41-8,35 (m, 2H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,73-5,72 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,57-4,43 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,13-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*= 6,4Hz, 2H), 1,24 (bs, 1H), 1,12-1,08 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,025 g. MS (ES): *m/z* 507,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,83%, pureza por HPLC quiral: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92-8,90 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,39-8,35 (m, 2H), 8,29-8,27 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,73-5,72 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 4,59-4,49 (m, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,13-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*= 6,4Hz, 2H), 1,25 (bs, 1H), 1,12-1,08 (m, 1H).

Síntesis de N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-764**).



Síntesis del compuesto **92.5**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 78 (**I-960**) para obtener **92.5.** (Rendimiento: 83,64%), MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92.6**. A una solución de **92.5** (0,2 g, 0,93 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (2 ml), se añadió 2-yodopropano (0,173 g, 1,02 mmol, 1,1 eq). Se añadió hidruro de sodio (0,044 g, 1,86 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se. Este se purificó adicionalmente por destilación para obtener **92.6** puro. (0,182 g, Rendimiento: 82,83%). MS (ES): *m/z* 469,23 $[M+H]^+$.

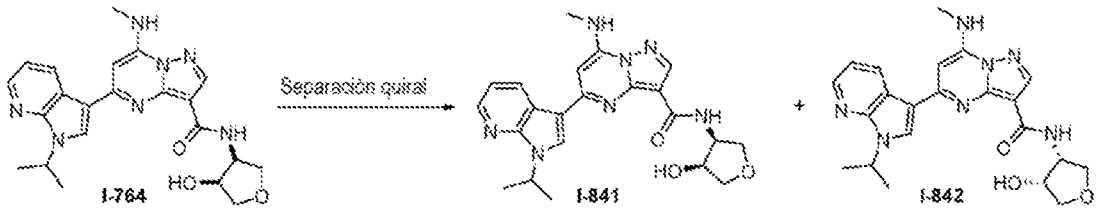
Síntesis del compuesto **92.7**. A una solución de **92.6** (0,182 g, 0,38 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,091 g, 3,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **92.7** puro (0,150 g, 87,67%). MS (ES): *m/z* 441,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92.8.** Una solución de **92.7** (0,150 g, 0,34 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **92.8**. (0,120 g, 96,39%). MS (ES): *m/z* 351,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-764**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A utilizando **92b**

para obtener **I-764** (0,110 g, 73,75%), MS (ES): *m/z* 436,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 49,22%, 49,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91-8,89 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,49-8,47 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,69-5,68 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,32 (bs, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,59-3,55 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,58-1,56 (m, 6H), 1,27-1,24 (m, 1H).

Síntesis de N-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-841**) y N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-842**).



Síntesis del compuesto **I-841** e **I-842**. Los isómeros de **I-764** (0,125 g) se separaron utilizando columna CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,025 g. MS (ES): *m/z* 436,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93-8,91 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,71-5,69 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,77-3,74 (dd, *J*=2,0 y 7,6Hz, 1H), 3,60-3,56 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,15-3,13 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,59-1,57 (m, 6H).

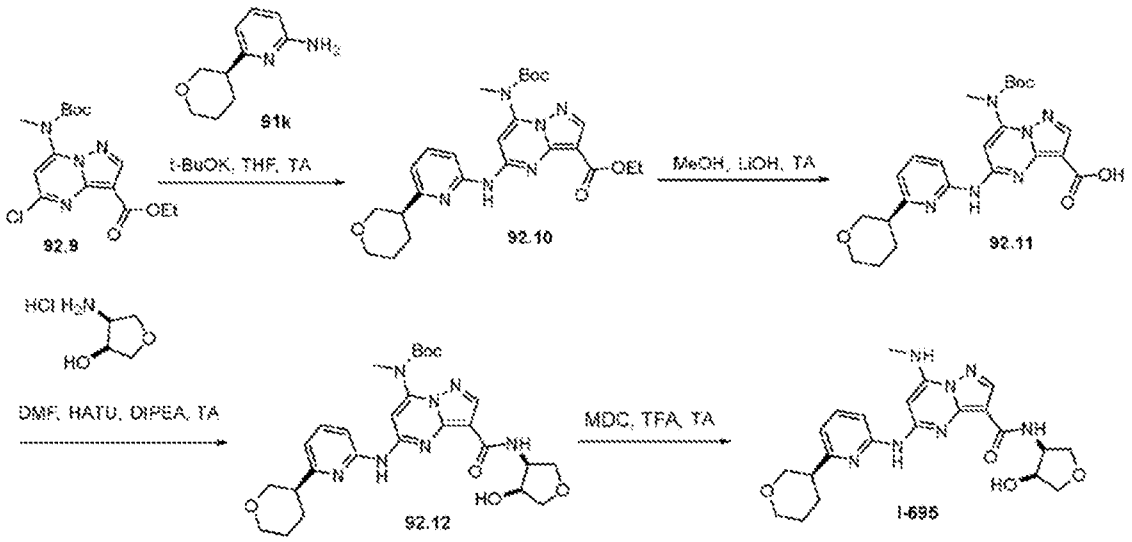
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,026 g. MS (ES): *m/z* 436,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,52%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93-8,91 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50-8,48 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,27-8,26 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,71-5,70 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,658-4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,77-3,74 (dd, *J*=2,0 & 7,6Hz, 1H), 3,60-3,56 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,15-3,13 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,60-1,57 (m, 6H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 20.1 a continuación. Los compuestos de la Tabla 20.1 se prepararon mediante métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-764**, donde el 2-yodopropano se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 20.1.

Tabla 20.1

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1408		MS(ES): *m/z* 478,32 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,09-3,99 (m, 4H), 3,77-3,75 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,65-3,56 (m, 3H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,98 (bs, 2H), 1,24 (bs, 2H).
I-1356		Condiciones de acoplamiento de reactivo: $Cu(OAc)_2$, 2,2'-bipiridina, Na_2CO_3, DCE, 80ºC. MS (ES): *m/z* 434,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,27%, pureza por HPLC: 98,72%, HPLC quiral: 47,02%, 51,79%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89-8,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43-8,37 (m, 3H), 8,25-8,24 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,67-5,66 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,05-4,39 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,58-3,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 1,33-1,14 (m, 6H).

Síntesis de N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)-5-((6-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-695**).



Síntesis del compuesto **92.9**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **92.9**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **91k**. El compuesto se sintetizó como se describe para la síntesis del compuesto intermedio **91k**. MS (ES): *m/z* 179,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92.10**. A una solución enfriada de **92.9** (0,250 g, 0,70 mmol, 1,0 eq) y **91k** (0,124 g, 0,70 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (1,4 ml, 1,4 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **92.10** puro (0,206 g, 58,87%). MS (ES): *m/z* 497,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92.11**. A una solución de **92.10** (0,206 g, 0,41 mmol, 1,0 eq), en metanol: agua (5 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,098 g, 4,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **92.11** (0,162 g, 83,35%). MS (ES): *m/z* 469,22 $[M+H]^+$.

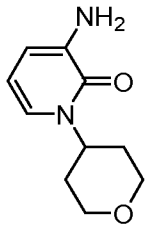
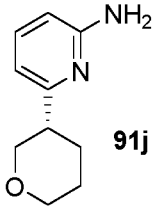
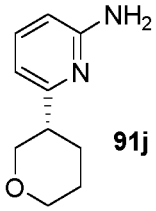
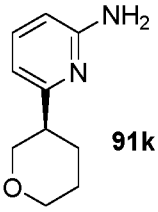
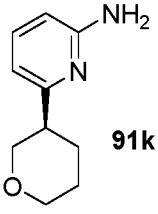
Síntesis del compuesto **92.12**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **92.12** (0,110 g, 57,46%), MS (ES): 554,27 $[M+H]^+$.

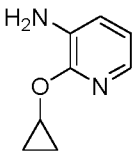
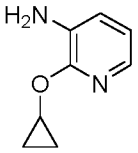
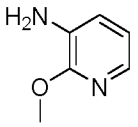
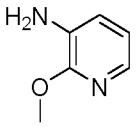
Síntesis del compuesto **I-695**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-695** (0,085 g, 94,33%), MS (ES): *m/z* 454,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 49,04%, 49,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,71-7,67 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,96-6,95 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,40 (bs, 1H), 5,53-5,52 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,23-4,22 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,73-3,71 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,01 (bs, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,68 (bs, 3H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 21 a continuación. Los compuestos de la Tabla 21 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-695**, donde **91k** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 21.

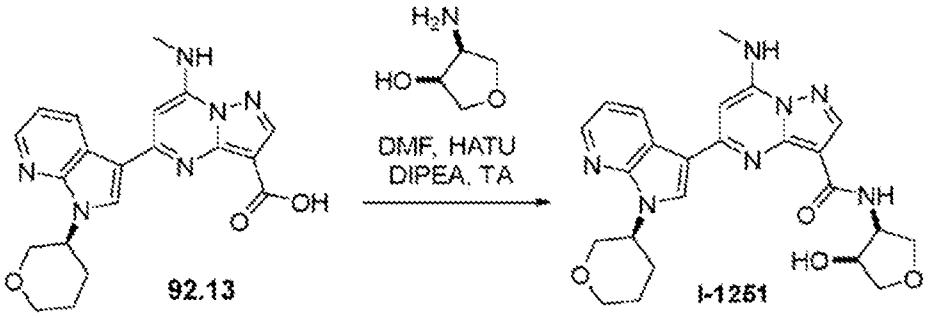
Tabla 21

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-674		MS (ES): *m/z* 470,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,65%, HPLC quiral: (48,09%, 48,19%) RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,46-8,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,47-6,45 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,59-5,58 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,74-3,72 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,55-3,44 (m, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H).
I-634	 **91j**	MS(ES): *m/z* 454,22 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 98,13%, pureza por HPLC quiral: 48,0%, 47,9%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03-7,99 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,70-7,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,95-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,55-5,51 (d, *J*=16Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,22-4,21 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,72-3,70 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,66 (bs, 2H).
I-691 I-692	 **91j**	I-634 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico-acetonitrilo (50-50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,15%, pureza por HPLC: 99,04%, pureza por HPLC quiral: 93,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,70-7,66 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,72-3,70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 5H), 2,00 (bs, 1H), 1,89-1,86(m, 1H), 1,66 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS 100%, pureza por HPLC: 99,72% pureza por HPLC quiral: 98,47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,77 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, *J*=4,8Hz, 3H), 7,70-7,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,56-4,50 (m, *J*=5,2Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,72-3,70 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 5H), 2,00 (bs, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,66 (bs, 2H).
I-695	 **91k**	MS (ES): *m/z* 454,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 49,04%, 49,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,71-7,67 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,96-6,95 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,40 (bs, 1H), 5,53-5,52 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,23-4,22 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,73-3,71 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,01 (bs, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,68 (bs, 3H).
I-774 I-775	 **91k**	I-695 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_MEOH (50-50). FR-a: MS(ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,4%, pureza por HPLC: 95%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71-7,67 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,95-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,74-3,71 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,55-3,47 (m, 3H), 2,97-2,96 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,90 (bs, 1H), 2,02 (bs, 1H), 1,92 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,12%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71-7,67 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,95-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 4H), 3,74-3,71 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,55-3,47 (m, 3H), 2,97-2,96 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,90 (bs, 1H), 2,02 (bs, 1H), 1,92 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-520		MS (ES): *m/z* 426,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,62%, pureza por HPLC: 95,43%, pureza por HPLC quiral: 50,31%, 48,40%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,62-8,60 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,86-7,81(m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,55-4,52 (t, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,37-4,35 (t, *J*=4,0Hz, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,72-3,70 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,82-0,80 (m, 2H).
I-546 I-547		I-520 se separó en isómeros: CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 426,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,73%, pureza por HPLC: 95,18%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,60-8,59 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,44-5,43 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,54-4,50 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,23 (bs, 2H) 0,85-0,79 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 426,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,94%, pureza por HPLC: 98,39%, pureza por HPLC quiral: 98,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,60-8,58 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,54-4,50 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,34-1,23(m, 2H), 0,85-0,79 (m, 3H).
I-519		MS (ES): *m/z* 400,24 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,74%, pureza por HPLC quiral: 49,59%, 49,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,18-4,17 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,00-3,98 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 3,92-3,88 (t, *J*=4,0Hz, 1H) 3,72-3,69 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,40-3,38 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,0Hz, 3H).
I-614 I-615		I-519 se separó en isómeros: CHIRALPAK IC (250 mm*4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,1% en IPA:acetonitrilo (50:50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 400,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,60-8,58 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,17-4,16 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97(s, 1H), 3,91-3,87 (t, *J*=8,0Hz, 1H) 3,71-3,68 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,39-3,37 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 400,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,60-8,58 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,20(s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,17-4,16 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,91-3,87 (t, *J*=8,0Hz, 1H) 3,71-3,68 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,39-3,37 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H).

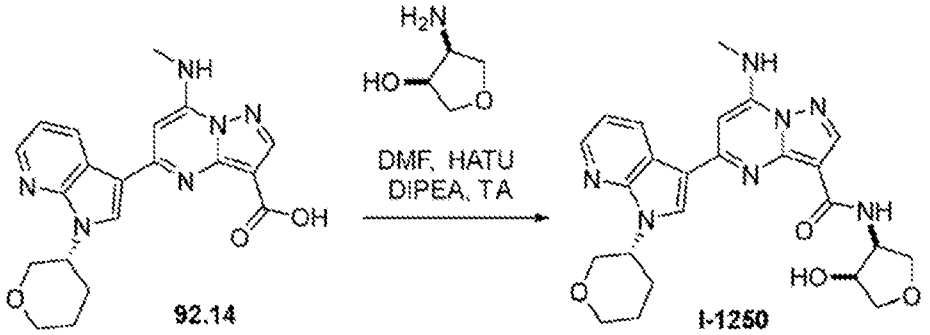
Síntesis de N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)-5-(1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1251**).



Síntesis del compuesto **92.13.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-1258** para obtener **92.13.** (Rendimiento: 93,76%), MS (ES): 393,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1251**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-1251** (0,110 g, 60,26%), MS (ES): *m/z* 478,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,75%, HPLC quiral: 50,02%, 47,59%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94-8,92 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,45 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,71-5,68 (m, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,57 (bs, 1H), 4,32 (bs, 1H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,14-3,13 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,21 (bs, 2H), 1,86 (bs, 2H).

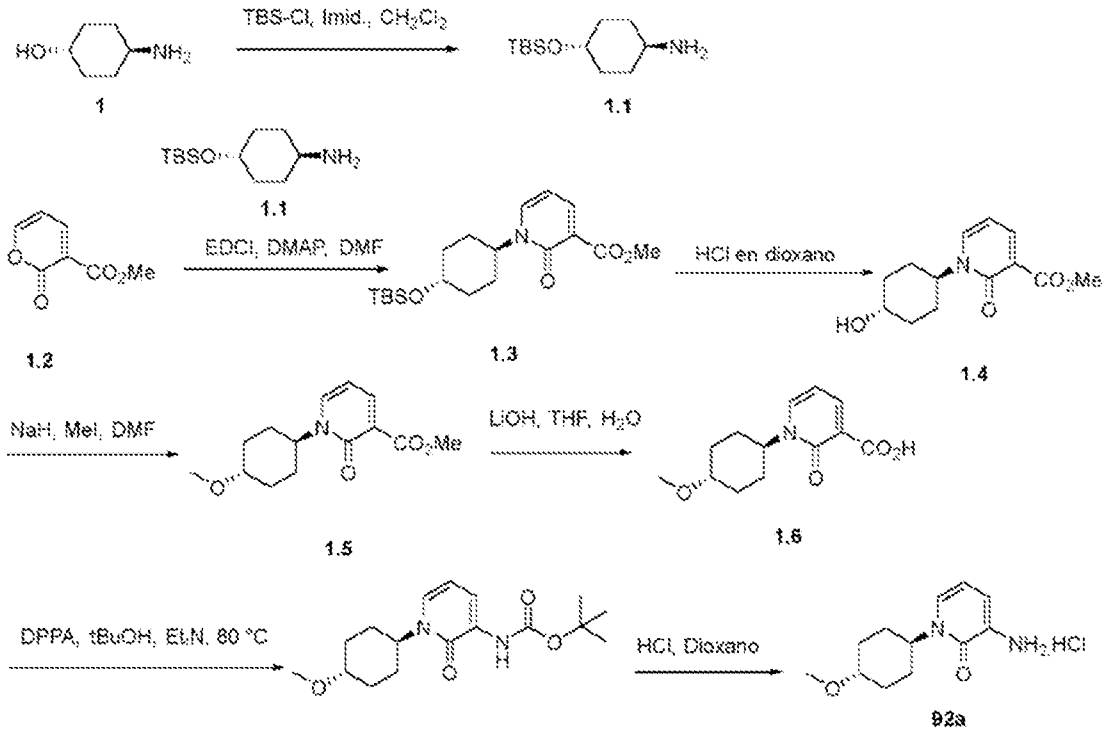
Síntesis de N-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-7-(metilamino)-5-(1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1250**).



Síntesis del compuesto **92.14**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-1258** para obtener **92.14**. (Rendimiento: 91,76%), MS (ES): 393,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1250**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-1250** (0,120 g, 65,74%), MS (ES): *m/z* 478,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 49,29%, 49,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93-8,91 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,46-8,44 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 8,38 (bs, 2H), 8,27 (bs, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,04-3,98 (m, 4H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,38 (bs, 1H), 1,85 (bs, 2H), 1,24 (bs, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio **92a.**



Síntesis del compuesto **1.1:** A una solución de **1** (2,0 g, 1,31 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) se añadió imidazol (1,5 g, 6,55 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más cloruro de terc-butildimetilsililo (0,985 g, 1,396 mmol, 1,5 eq) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto **1.1** (1,2 g, 39,65%). MS (ES): *m/z* 230,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**.: A una solución enfriada de **1.2** (1,3 g, 8,4 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió **1.1** (1,93 g, 8,4 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2 g, 10,92 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,25 g, 2,1 mmoles, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.3** (0,9 g, 29,18%). MS (ES): *m/z* 366,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución enfriada de **1.3** (0,9 g, 2,46 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.4** puro (0,6 g, 96,98%). MS (ES): *m/z* 252,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución enfriada de **1.4** (0,6 g, 2,3 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,19 g, 4,6 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (0,480 g, 3,45 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.5** (0,4 g, 63,14%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

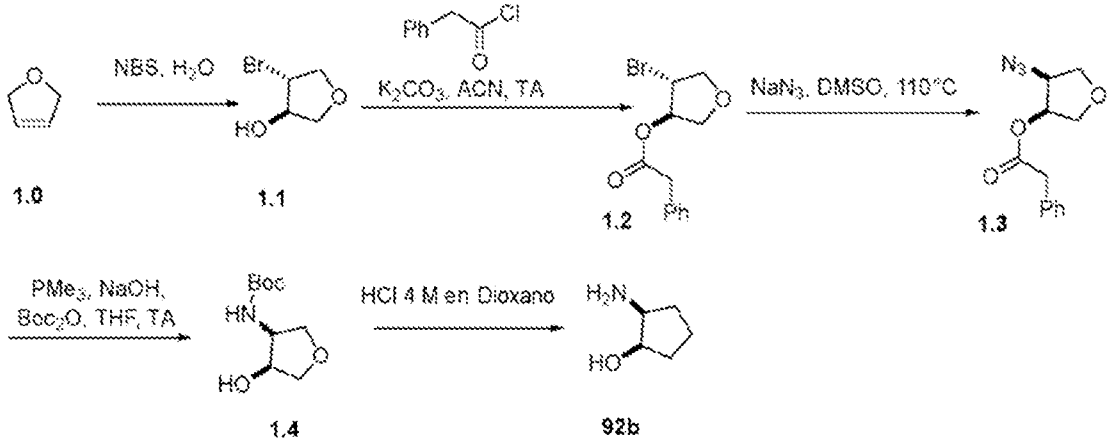
Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución de **1.5** (0,85 g, 3,2 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,3 g, 32,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un

residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro (0,67 g, 83,22%). MS (ES): *m/z* 253,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución de **1.7** (0,670 g, 2,66 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,45 g, 4,53 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,95 g, 3,45 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,5 g, 58,16%). MS (ES): *m/z* 322,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92a**: A una solución enfriada de **1.7** (0,5 g, 1,5 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **92a** puro (0,34 g, 92,21%). MS (ES): *m/z* 259,75 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **92b**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de N-bromosuccinimida (12,69 g, 71,34 mmol, 1,0 eq) en agua a 0°C se añadió gota a gota 2,5-dihidrofurano (5,0 g, 71,34 mmol, 1,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 4,0% para obtener **1.1** (2,50 g, 20,99%). MS (ES): *m/z* 168,00 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (2,50 g, 14,97 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (33,00 ml), se añadió carbonato de potasio (3,10 g, 22,45 mmol, 1,5 eq) y se agitó durante 20 min seguido de la adición de cloruro de 2-fenilacetilo (2,31 g, 14,97 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (2,20 g, 51,54%), MS (ES): *m/z* 286,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (2,20 g, 7,72 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (31,0 ml), se añadió azida de sodio (2,50 g, 38,60 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **1.3** puro (1,1 g, 57,66%), MS (ES): *m/z* 248,25 $[M+H]^+$.

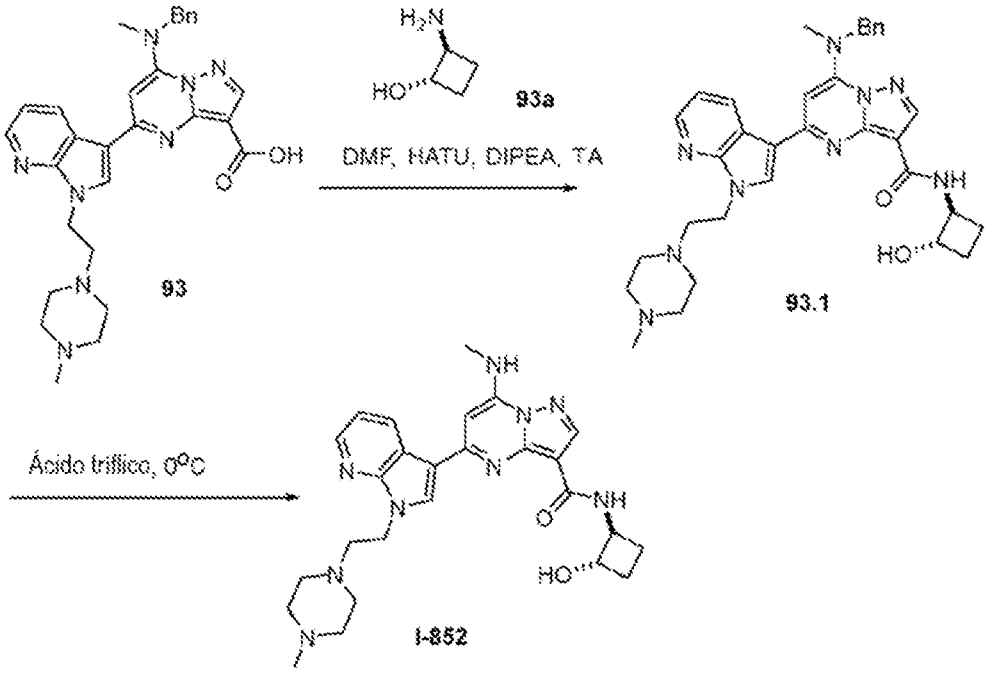
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,500 g, 2,02 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (19,0 ml),

se añadió solución de hidróxido de sodio 1 M (26 ml), trimetilfosfina (0,461 g, 6,06 mmol, 3,0 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (1,32 g, 6,06 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **1.4** puro (0,285 g, 69,34%), MS (ES): *m/z* 204,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **92b**. A **1.4** (0,285 g, 1,40 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M (2,8 ml) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **92b** (0,140 g, 96,81%). MS (ES): *m/z* 104,12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(*trans*)-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-852**).



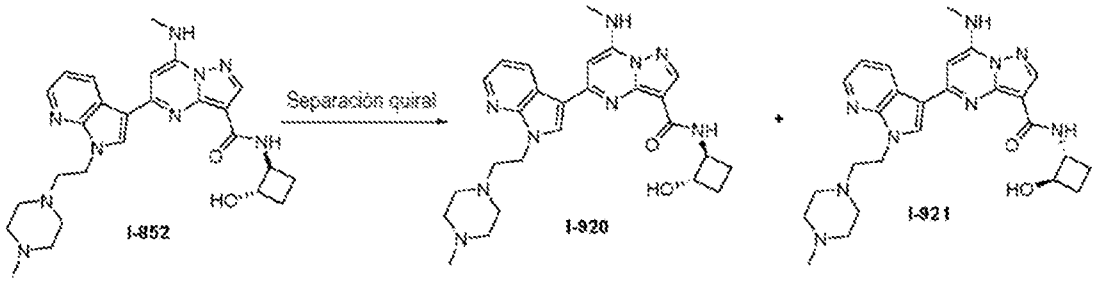
Síntesis del compuesto **93**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-851** para obtener **93**. (Rendimiento: 81,94%). MS (ES): *m/z* 525,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **93.1**. (320 g, Rendimiento: 70,69%). MS (ES): *m/z* 594,33 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-852**. El compuesto **93.1** (0,160 g, 0,269 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido tríflico (1 ml) a la mezcla de reacción enfriada. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-852** puro (0,123 g, Rendimiento: 90,63%). MS (ES): *m/z* 504,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,16%, HPLC quiral: 50,78%, 49,22%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51-4,47 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,83-2,80 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,87 (bs, 1H).

Síntesis de N-((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-920**) y N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-

(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-921**).

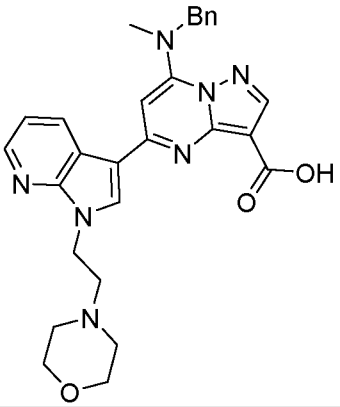


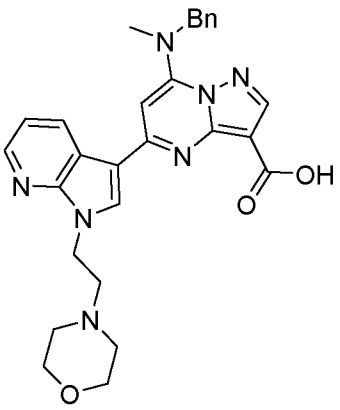
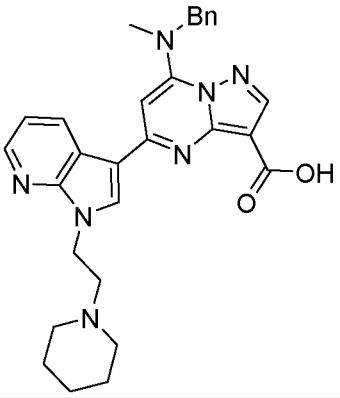
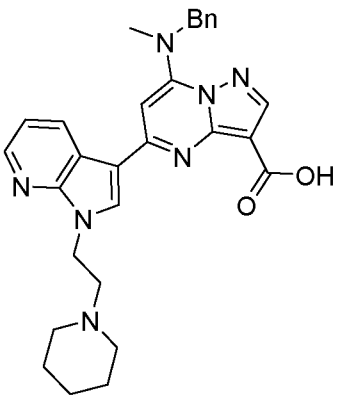
Síntesis del compuesto **I-920** e **I-921**. Los isómeros de **I-852** (0,123 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5µM) DEA al 0,1%_MEOH (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,030 g. MS (ES): *m/z* 504,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,19%, pureza por HPLC quiral: 97,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,34-2,29 (m, 4H), 2,13-2,10 (m, 6H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 3H).

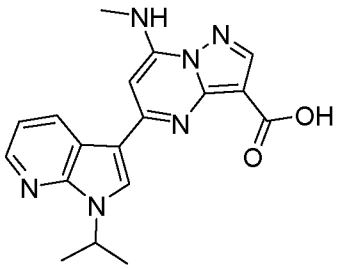
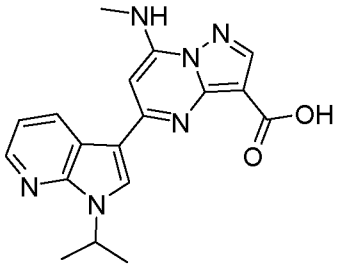
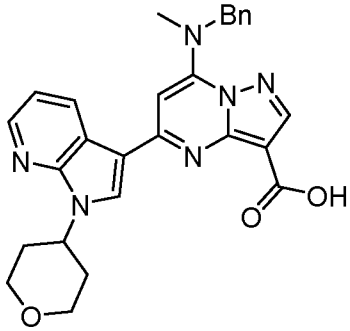
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,028 g. MS (ES): *m/z* 504,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,13%, pureza por HPLC: 97,28%, pureza por HPLC quiral: 97,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,35-2,31 (m, 4H), 2,14-2,10 (m, 6H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 3H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 22 a continuación. Los compuestos de la Tabla 22 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-1112**, donde **93** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 22.

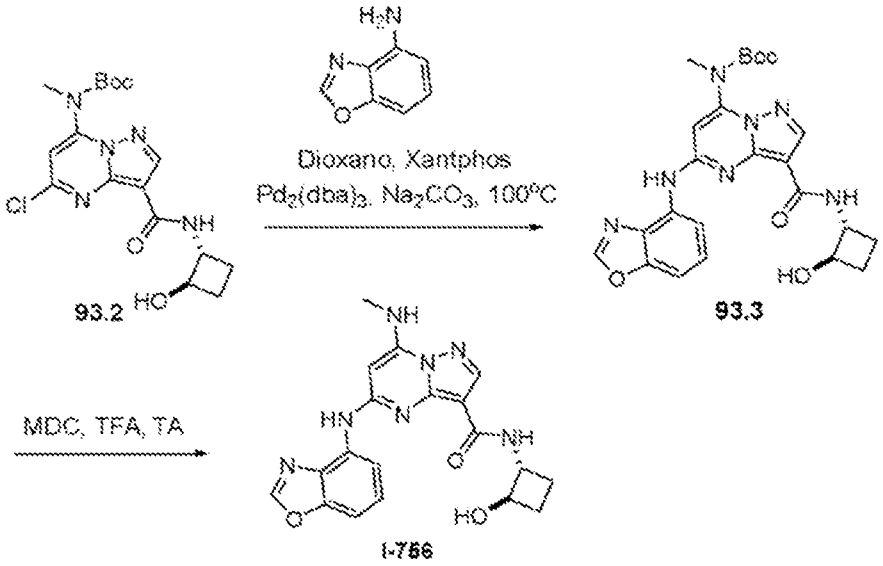
Tabla 22

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-792		MS (ES): *m/z* 491,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,71%, HPLC quiral: 47,82%, 46,59%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,41-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,51 (bs, 1H), 4,53-4,49 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,03-4,01(d, *J*=8Hz, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,13-3,11 (s, 3H), 2,85-2,81 (t, *J*=6,4Hz, 3H), 2,11-2,09 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-834 I-835		I-792 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 491,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,58%, pureza por HPLC quiral: 99,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,11-3,10 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,52 (bs, 4H), 2,11-2,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 491,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,22%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,77-8,75 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,53-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,52 (bs, 4H), 2,11-2,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H).
I-794		MS (ES): *m/z* 489,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,76%, HPLC quiral 49,65%, 50,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76-8,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50-8,48 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,30-4,26 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,75 (bs, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,77 (bs, 2H), 2,45 (bs, 4H), 2,10-2,08 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 1,47 (bs, 4H), 1,36-1,27 (m, 3H), 0,87-0,84 (t, *J*=6Hz, 2H).
I-837 I-838		I-794 se separó en isómeros: (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 489,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,49%, pureza por HPLC quiral: 99,92%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,11-2,09 (d, *J*= 7,2Hz, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,38-1,24 (m, 6H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 489,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,52%, pureza por HPLC quiral: 98,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,11-2,09 (d, *J*= 7,2Hz, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,38-1,24 (m, 6H), 1,08-1,04

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		(m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H).
I-586		MS (ES): *m/z* 420,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,49%, pureza por HPLC: 96,15%, HPLC quiral: 50,03%, 49,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,50-5,48 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 4,03-3,99 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,11-2,09 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 1,60-1,59 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 1,37-1,32 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,25 (bs, 1H).
I-639 I-640		I-586 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,79%, pureza por HPLC: 95,24%, pureza por HPLC quiral: 95,68%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00-8,82 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,53-5,52 (bs, *J*=12,4Hz, 1H), 5,22-5,21 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,02-00 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,60-1,59 (d, 6H). FR-b: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 97,19%, pureza por HPLC quiral: 98,03%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,231 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,60-1,59 (d, 6H).
I-1405		MS(ES): *m/z* 462,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 94,77%, pureza por HPLC: 95,35%, HPLC quiral: 49,15%, 47,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80-8,78 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,10 (bs, 2H), 4,31-4,27 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 4,08 (bs, 3H), 3,67-3,61 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 3,17-3,16 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H).

Síntesis de 5-(benzo[d]oxazol-4-ilamino)-N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-756**).

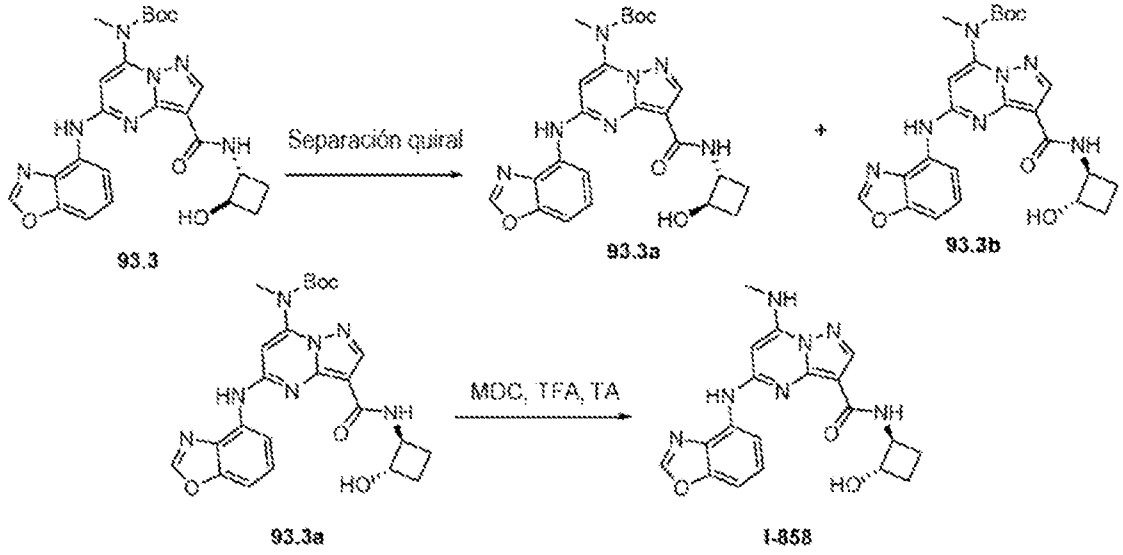


Síntesis del compuesto **93.2**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 29 (**I-676**) para obtener **93.2.** (Rendimiento: 52,83%), MS (ES): *m/z* 396,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **93.3.** (0,120 g, 64,17%), MS (ES): 494,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-756**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-756** (0,020 g, 83,63%), MS (ES): *m/z* 394,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,95%, pureza por HPLC: 98,42%, HPLC quiral: 44,46%, 51,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,36-5,35 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,20-4,16 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,67-3,63 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,46-1,41 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 1,24 (bs, 1H).

Síntesis de 5-(benzo[d]oxazol-4-ilamino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -858**).



Síntesis del compuesto **93.3**. El compuesto se sintetizó como anteriormente para obtener **93.3**. (Rendimiento: 64,17%), MS (ES): *m/z* 494,21 $[M+H]^+$

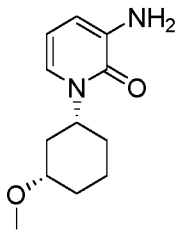
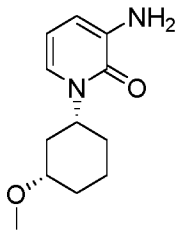
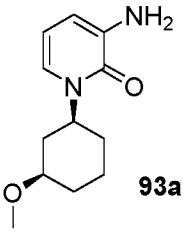
Síntesis del compuesto **93.3a** y **93.3b**. Los isómeros de **93.3** (0,090 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en IPA-ACN (70-30) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 pura (FR-a) y fracción-2 pura (FR-b). La FR-a se evaporó a presión

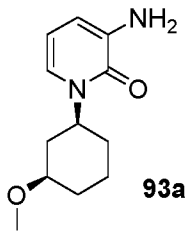
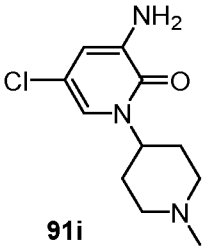
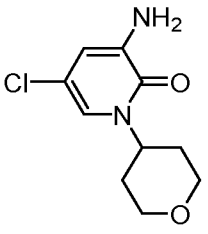
reducida a 30°C para dar 0,037 g. MS (ES): *m/z* 494,21 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para dar 0,040 g. MS (ES): *m/z* 494,21 $[M+H]^+$.

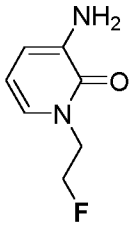
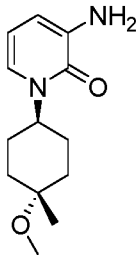
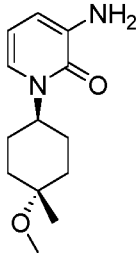
Síntesis del compuesto **I-858**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-858** (0,025 g, 78,41%), MS (ES): *m/z* 394,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,18%, pureza por HPLC: 97,26%, HPLC quiral: 98,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,37 (bs, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,65 (bs, 1H), 2,94-2,94 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,62 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H).

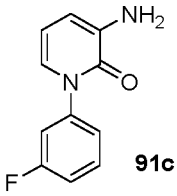
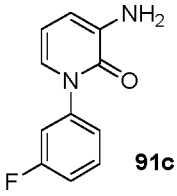
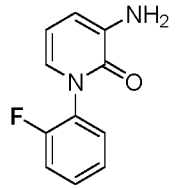
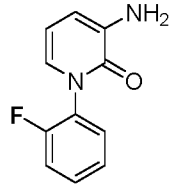
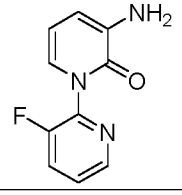
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 23 a continuación. Los compuestos de la Tabla 23 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-756**, donde la benzo[d]oxazol-4-amina se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 23.

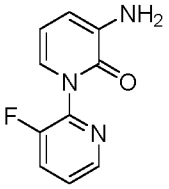
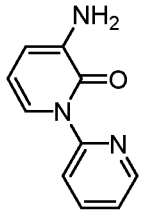
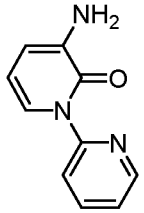
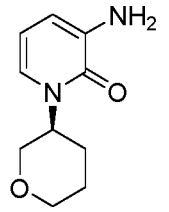
Tabla 23

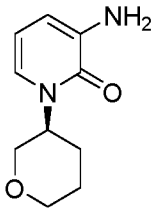
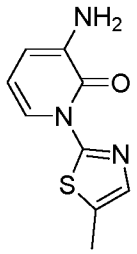
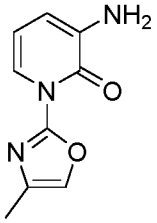
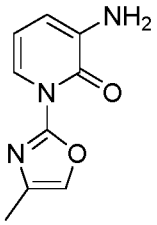
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-994		MS (ES): 482,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,07%, pureza por HPLC: 97,72%, HPLC quiral: 50,73%, 48,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,45 (bs, 1H), 4,87-4,81 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,86-3,84 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,88-1,85 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,75 (bs, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H).
I-1054 I-1055		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-994 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 482,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 99,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,68-1,43 (m, 4H), 1,40-1,20 (m, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 582,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,40%, HPLC quiral: 95,67%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,68-1,43 (m, 4H), 1,40-1,20 (m, 3H).
I-993	 **93a**	MS (ES): *m/z* 482,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,00%, pureza por HPLC quiral: 49,7%, 50,3%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).

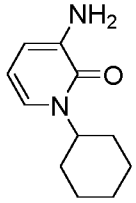
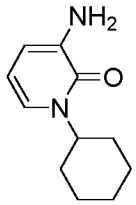
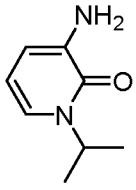
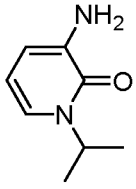
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1123 I-1124	 **93a**	El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-993 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol a 4 ml/min. Producto preparado a partir de FR-a: MS (ES): *m/z* 482,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,85%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 482,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,87%, HPLC quiral: 97,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).
I-930 I-931	 **91i**	El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 501,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,45%, HPLC quiral: 97,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,37-5,36 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,49-1,35 (s, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 501,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,49%, pureza por HPLC: 95,94%, HPLC quiral: 98,76%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 97,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,38-5,36 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,49-1,35 (s, 2H).
I-825 I-826		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) DEA_0,1%_ HEX_IPA-MEOH (50-50). Producto preparado a partir de la FR-a: MS(ES): *m/z* 488,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,62%, pureza por HPLC: 97,36%, pureza por HPLC quiral: 96,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H) 8,03-8,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,37-5,35 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,04-5,01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,2Hz, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,78-1,75 (d, *J*=11,8Hz, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS(ES): *m/z* 488,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,94%, pureza por HPLC quiral: 99,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,37 (s, 1H),

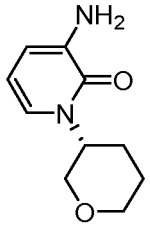
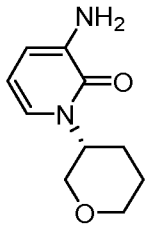
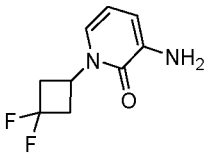
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		5,04-5,01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,03-4,01 (d, J=8Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,78-1,75 (d, *J*=11,8Hz, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H).
I-898 I-899		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALPAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 499,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,45%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,84-4,81 (t, *J*=12,8Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=12,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,26-2,24 (t, *J*=8,2Hz, 3H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 499,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,88% HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,84-4,81 (t, *J*=12,8Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=12,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,26-2,24 (t, *J*=8,2Hz, 3H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H).
I-962		MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,47%, HPLC quiral: 50,49%, 49,51%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-45,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,89-31 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H)
I-1107 I-1108		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-962 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,08%, pureza por HPLC: 95,02%, HPLC quiral: 95,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,71%, pureza por HPLC: 95,11%, HPLC quiral: 98,80%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-946	 **91c**	MS (ES): *m/z* 464,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,18%, pureza por HPLC: 95,98%, HPLC quiral: 49,08%, 50,92%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=10Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,51-1,46 (t, *J*=10Hz, 1H), 1,26 (bs, 3H).
I-1023 I-1024	 **91c**	I-946 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 464,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,57%, pureza por HPLC: 99,14%, pureza por HPLC quiral: 95,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36-8,38 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 6,43-6,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,48-5,50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 2,91-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 464,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,41%, pureza por HPLC: 99,57%, pureza por HPLC quiral: 95,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 6,43-6,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,48-5,50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 2,90-2,92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H).
I-940		MS (ES): *m/z* 464,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,38%, pureza por HPLC: 96,25%, pureza por HPLC quiral: 50,25%, 49,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (bs, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,52-7,48 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,47-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,49-5,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H).
I-1038 I-1039		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-940 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 464,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 96,25%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04-9,02 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,38-8,35 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,35 (m, 4H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,26-6,25 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 5,49-5,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 464,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,025%, pureza por HPLC: 98,08%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,47 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,89 (bs, 1H), 3,57 (bs, 2H), 2,90 (bs, 3H), 2,05 (bs, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H).
I-675		MS (ES): *m/z* 465,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,06%, pureza por HPLC: 94,39%, pureza por HPLC quiral: 49,33%+47,90%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=5,6, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=5,6 ,1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,47-5,45 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87

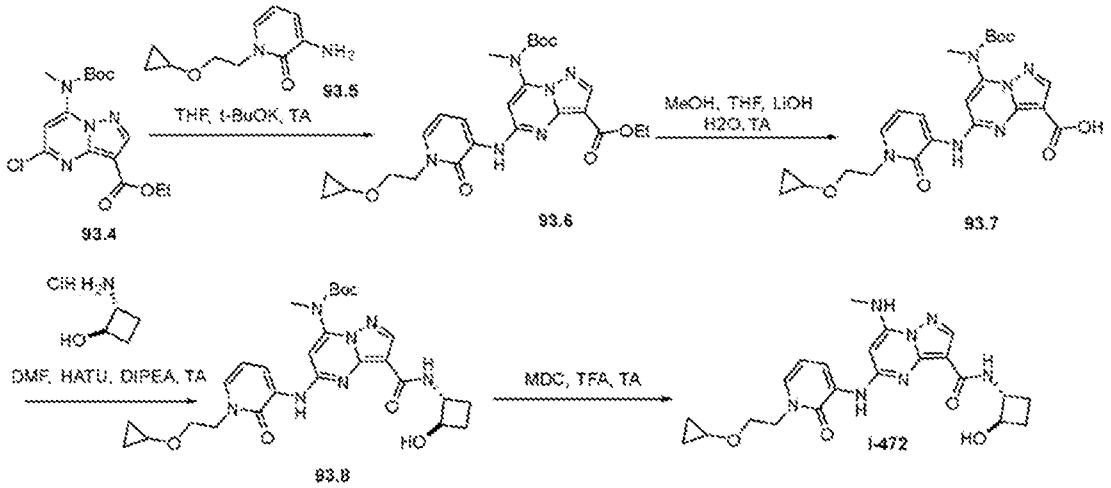
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		(m, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).
I-776 I-777		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-675 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,0% HPLC quiral: 97,%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,93-3,85, (m, 1H), 2,91-2,89, (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,05% HPLC quiral: 98,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, *J*=8,0Hz, 1H),4,27-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87, (m, 1H), 2,91-2,89, (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H).
I-705		MS (ES): *m/z* 447,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,43%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,49-6,45 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 1H).
I-971 I-972		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-705 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 447,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,36%, HPLC quiral: 97,98%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,49-6,47(t, *J*=8Hz, 1H) 6,26 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, J=6Hz, 1H), 4,26-4,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,91-3,89 (t, *J*=7,9Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,5Hz, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,52-1,50 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 447,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 95,14%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,49-6,47(t, *J*=8Hz, 1H) 6,26 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, J=6Hz, 1H), 4,26-4,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,91-3,89 (t, *J*=7,9Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,5Hz, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,52-1,50 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H).
I-698		MS (ES): *m/z* 454,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,44%, HPLC quiral: 50,39%, 48,75%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H),8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=7,6Hz, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d,

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		J=4,8Hz, 3H), 1,77 (bs, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 3H).
I-726 I-727		I-698 se separó en isómeros: CHIRAL PAK (AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,02%, pureza por HPLC: 95,43%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,02 (d, *J*=6Hz, 5H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,96%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 3H), 3,60-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,03 (d, *J*=6Hz, 5H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H).
I-1070 I-1071		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 467,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,83%, HPLC quiral: 98,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,73-6,69 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,60-4,57 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 467,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,83%, pureza por HPLC: 97,74%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,73-6,69 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60-4,57 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H).
I-658		MS(ES): *m/z* 451,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,78%, pureza por HPLC quiral: 49,79%, 49,91%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,63-8,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,53-6,49 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=0,8Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).
I-768 I-769		I-658 se separó en isómeros: CHIRAL PAK (AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,60%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47-46 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,19-17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (s,

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		2H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,76 (s, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,32%, pureza por HPLC: 98,53%, pureza por HPLC quiral: 98,38%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,60-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,93-2,92 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,79-1,76 (d, *J*=9,6Hz, 2H).
I-943		MS (ES): *m/z* 452,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,56%, pureza por HPLC: 94,86%, HPLC quiral: 49,03%, 50,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 3H), 1,57-1,42 (m, 3H), 1,23 (bs, 3H).
I-1002 I-1003		El compuesto intermedio correspondiente a 93.3 en la ruta a I-943 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,43%, pureza por HPLC: 96,74%, HPLC quiral: 98,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 4H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 99,05%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 4H).
I-918		MS (ES): *m/z* 412,20 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 96,03%, pureza por HPLC quiral: 48,49%, 50,57%, RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,04-8,80 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,29-1,19 (m, 1H).
I-981 I-982		I-918 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 412,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,47%, pureza por HPLC: 98,30%, HPLC quiral: 97,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=8,3Hz, 1H), 6,36-6,34 (t, *J*=8,6Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 2,07-2,05 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (d, *J*=8Hz, 6H). FR-b: MS (ES): *m/z* 412,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 9, 6,57%, pureza por HPLC: 99,53%, HPLC quiral: 98,80%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (t, *J*=8,3Hz, 1H), 6,38-6,37

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		(t, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 2,07-2,05 (d, *J*=8Hz, H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (d, *J*=8Hz, 6H).
I-697		MS (ES): *m/z* 454,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,56%, HPLC quiral: 50,29%, 49,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,82 (bs, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,55 (bs, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H).
I-724 I-725		I-697 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 454,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,82%, pureza por HPLC quiral: 97,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,17-3,16 (*J*=4Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-2,03 (m, 5H), 1,77-1,71 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,63%, pureza por HPLC quiral: 97,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-43 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=8Hz, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,03 (m, 5H), 1,77-1,71 (m, 2H).
I-1390	 **91l**	MS (ES): 460,42 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,78%, pureza por HPLC: 95,66%, HPLC quiral: 48,80%, 50,33%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,39-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91 (bs, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H).

Síntesis de 5-((1-(2-ciclopropoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-472**).



Síntesis del compuesto **93.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **93.4.** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93.5**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-453** para obtener **93.5**. (Rendimiento: 82,45%). MS (ES): *m/z* 195,1 $[M+H]^+$.

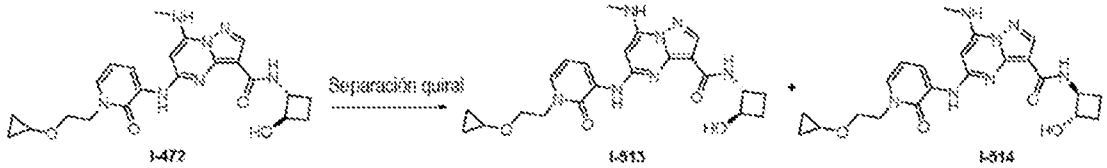
Síntesis del compuesto **93.6**. A una solución enfriada de **93.4** (0,5 g, 1,41 mmol, 1,0 eq), y **93.5** (0,273 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **93.6** puro. (0,450 g, 62,30%). MS (ES): *m/z* 513,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93.7**. A una solución de **93.6** (0,450 g, 0,87 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,365 g, 8,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **93.7** (0,380 g, 89,33%). MS (ES): *m/z* 485,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **93.8.** (0,152 g, 70,01%), MS (ES): 554,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-472**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-472** (0,132 g, 96,38%), MS (ES): *m/z* 454,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,20%, pureza por HPLC: 95,86%, pureza por HPLC quiral: 48,09%, 47,56% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (s, *J*=4,8Hz, 1H), 7,35-7,33 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,45-5,43(d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 3H), 3,87-3,83 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,75 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,51-1,46 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 0,40 (bs, 3H).

Síntesis de 5-((1-(2-ciclopropoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-515**) y 5-((1-(2-ciclopropoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-514**).



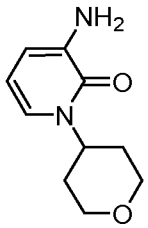
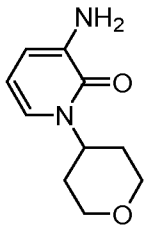
Síntesis del compuesto **I-513** e **I-514**. Los isómeros de **I-472** (0,100 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK IB 250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras.

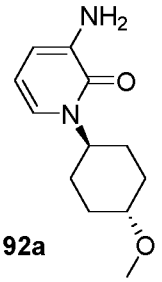
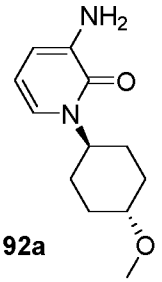
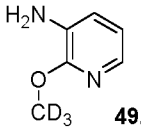
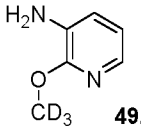
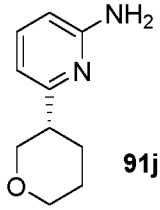
La fracción-1 se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,040 g. MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$. pureza por LCMS: 95,95%, pureza por HPLC: 96,49%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,85-3,83 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,77-3,74 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,90-2,90 (d, *J*=2,8Hz, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,29-1,14 (m, 3H), 0,41-0,40 (m, 2H).

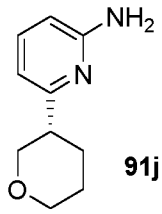
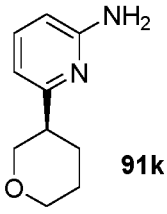
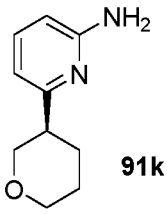
La fracción-2 se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,025 g. MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,72%, pureza por HPLC quiral: 98,37%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,43-5,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,77-3,74 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 3H), 0,41-0,40 (m, 2H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 24 a continuación. Los compuestos de la Tabla 24 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-472**, donde **93.5** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 24.

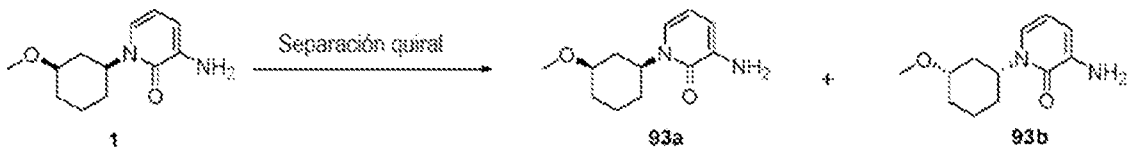
Tabla 24

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-528		MS(ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 47,90%, 48,93%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,44-5,42 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,07-5,01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H) 4,02-4,00 (d, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,54-3,49 (t, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,03-1,93 (m, 5H), 1,77-1,74 (d, *J*=11,2 Hz, 2H).
I-596 I-597		I-528 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=12Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,1,94 (m, 2H), 1,78-1,76 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 99,58%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=11Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,1,97 (m, 4H), 1,78-1,75 (d, *J*=12,4,4Hz, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-540	 **92a**	MS (ES): *m/z* 482,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,18%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,45-7,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,44-5,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,79 (bs, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14 (bs, 2H), 2,04-2,02 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 1,78 (bs, 4H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 4H).
I-635 I-636	 **92a**	I-540 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 482,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,85-3,82 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,22 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,13 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 2,03-2,01 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,50-1,46 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 1,34-1,18 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 97,89%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 2,06-2,02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,52-1,47 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,35-1,19 (m, 4H).
I-373	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 387,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 49,35%, 50,64%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,34 (d, *J*=7,2Hz, 1H) 4,20-4,15 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,68-3,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,13-1,06 (m, 1H).
I-410 I-411	 **49.2**	I-373 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 385,51 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,35-5,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,68-3,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 3H), 1,45-1,41 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,11-1,06 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 385,34 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,27%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (t, *J*=4,4Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,35-5,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,00-1,91 (m, 3H), 1,45-1,40 (t, *J*=9,6Hz, 1H) 1,11-1,06 (m, 1H).
I-602	 **91j**	MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,69%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21-8,076 (m, 3H), 7,72-7,68 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 4H), 4,55-4,50 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-42,89 (m, *J*=10,8Hz, 4H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,45 (d, *J*=9,2Hz 1H), 1,31-1,24 (m, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-666 I-667	 **91j**	I-602 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 3H).
I-603	 **91k**	MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,99%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,162-140 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,67 (bs, 2H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H).
I-664 I-665	 **91k**	I-603 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21-8,08 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,97 (s, 4H), 2,01-1,91 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,214 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,31-1,23 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,84%, pureza por HPLC quiral: 96,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,13 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,45 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,34-1,11 (m, 2H).

Síntesis del compuesto intermedio **93a** y **93b**.



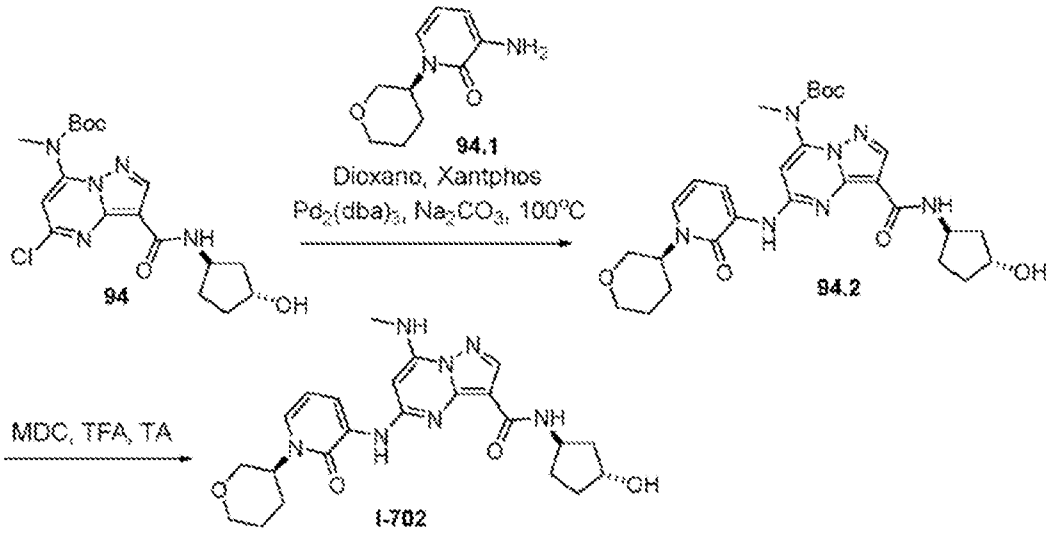
Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-568** para obtener **1.** (Rendimiento: 94,28%), MS (ES): *m/z* 223,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **93a** y **93b**. Los isómeros de **1** (0,855 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 pura (FR-a) y fracción-2 pura (FR-b). La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para dar 0,233 g. MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para dar 0,246 g. MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(*trans*)-(3-hidroxiciclopentil)carboxamida, R^6 es

hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de N-(3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-702**).



Síntesis del compuesto **94**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 105 **(I-701)** para obtener **94.** (Rendimiento: 59,79%), MS (ES): *m/z* 410,1 $[M+H]^+$.

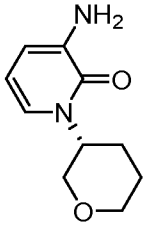
Síntesis del compuesto **94.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-696** para obtener **94.1**. MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$.

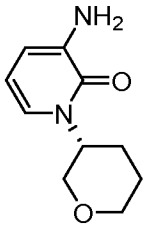
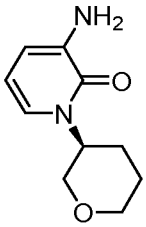
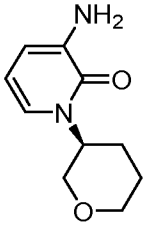
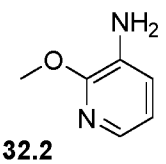
Síntesis del compuesto **94.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **94.2**. (0,140 g, 67,39%), MS (ES): 568,28 $[M+H]^+$.

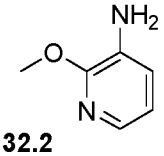
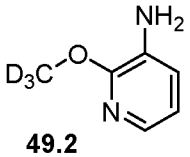
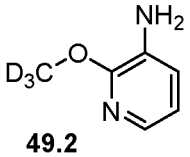
Síntesis del compuesto **I-702**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-702** (0,105 g, 91,06%), MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 50,85%, 49,14%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,72-1,64 (m, 6H), 1,11-1,07 (t, *J*=6,8Hz, 2H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 25 a continuación. Los compuestos de la Tabla 25 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-702**, donde **94.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 25.

Tabla 25

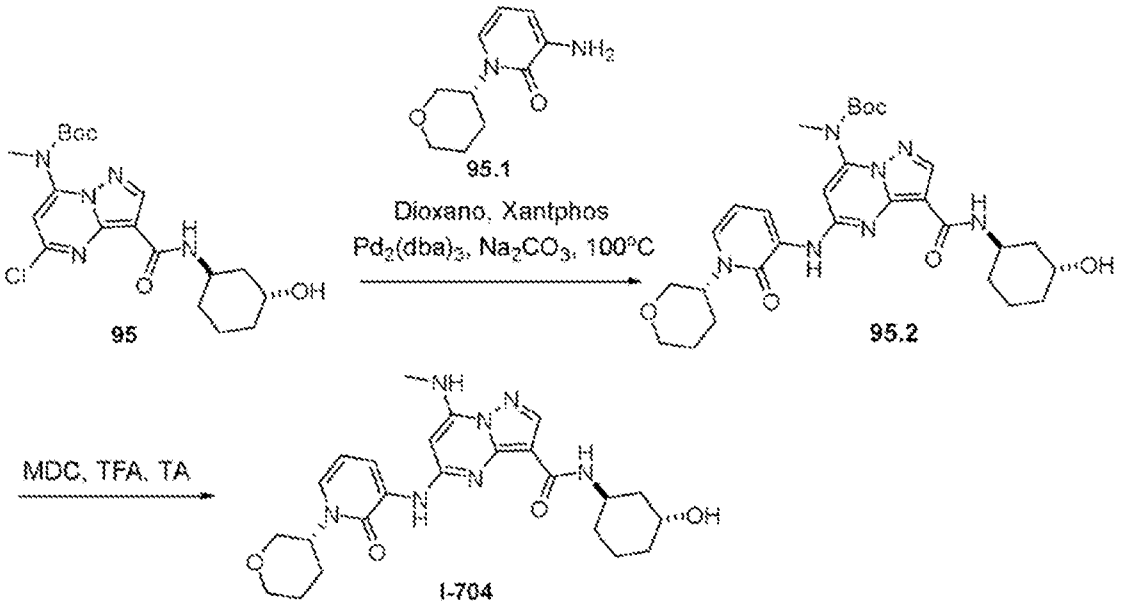
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-701		MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,78%, pureza por HPLC: 97,41%, pureza por HPLC quiral: 49,80%, 50,19%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,74-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,76-1,62 (m, 5H), 1,19-1,16 (d, *J*=7,2Hz, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-728 I-729		I-701 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol. FR-a: MS(ES): *m/z* 468,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,38%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 5H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,87-0,83 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 468,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,44%, pureza por HPLC quiral: 98,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,4Hz 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 5H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,87-0,83 (m, 1H).
I-702		MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 50,85%, 49,14%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,72-1,64 (m, 6H), 1,11-1,07 (t, *J*=6,8Hz, 2H).
I-738 I-739		I-702 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1% en metanol, FR-a: MS(ES): *m/z* 468,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,03%, pureza por HPLC: 99,90%, pureza por HPLC quiral: 99,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 4,28-4,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,64 (bs, 6H), 1,24 (bs, 1H), 1,18-1,14 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,85 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 468,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,75%, pureza por HPLC quiral: 98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,28-4,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,60 (bs, 6H), 1,24 (bs, 1H), 1,18-1,14 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,85 (bs, 1H).
I-467	 **32.2**	MS (ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 49,73%, 50,26%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,56 (bs, 1H), 1,45 (bs, 1H), 1,36-1,33 (m, 1H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-487 I-488	 **32.2**	I-467 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,65-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 398,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,36%, pureza por HPLC quiral: 96,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91(d, *J*=4Hz, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,92-2,90 (bs, 3H), 2,69-2,67 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H).
I-462	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 401,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, HPLC quiral: (50,04%, 49,95%) RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,92-2,90 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).
I-500 I-501	 **49.2**	I-462 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 401,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65-7,63 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55-4,54 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 401,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,64%, pureza por HPLC quiral: 96,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 95: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(*trans*)-(3-hidroxiciclohexil)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de N-(3-hidroxiciclohexil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-704**).



Síntesis del compuesto **95**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **95**. (Rendimiento: 46,25%). MS (ES): *m/z* 424,17 $[M+H]^+$.

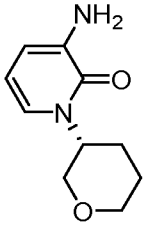
Síntesis del compuesto **95.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-696** para obtener **95.1**. MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$.

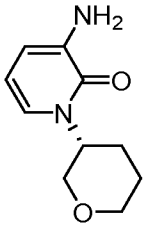
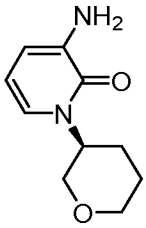
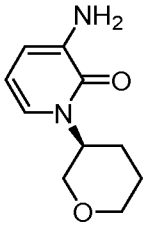
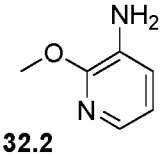
Síntesis del compuesto **95.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **95.2**. (0,130, 63,16%), MS (ES): 582,3 $[M+H]^+$.

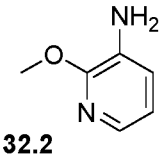
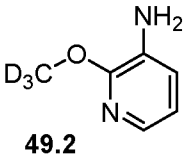
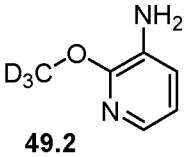
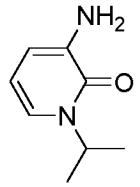
Síntesis del compuesto **I-704**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-704** (0,110 g, 97,56%), MS (ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,83%, HPLC quiral: 52,32%, 47,67%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55-4,54 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,49-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,40-1,37 (d, *J*=12,4Hz, 4H), 1,24-1,19 (m, 2H).

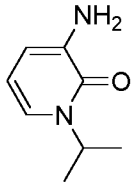
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 26 a continuación. Los compuestos de la Tabla 26 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-702**, donde **I-696** se sustituyó con el reactivo indicado en la Tabla 26.

Tabla 26

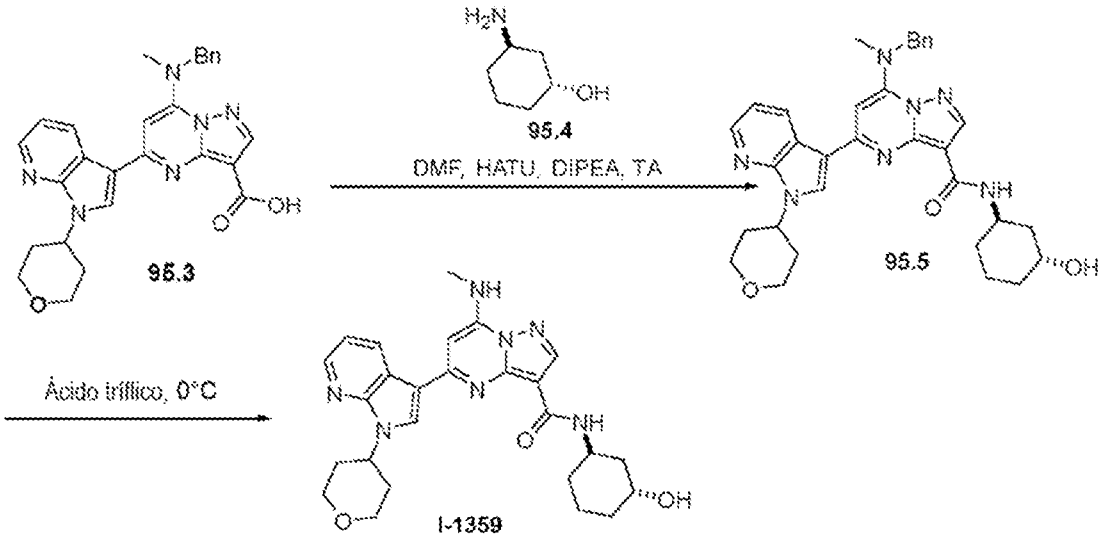
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-704		MS (ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,83%, HPLC quiral: 52,32%, 47,67%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55-4,54 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,49-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,40-1,37 (d, *J*=12,4Hz, 4H), 1,24-1,19 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-780 I-781		I-704 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol. FR-a: MS(ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,97%, pureza por HPLC: 98,34%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,88 (bs, 3H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 96,94%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,88 (bs, 3H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,12-1,08 (t, *J*=6,8Hz, 2H).
I-703		MS (ES): *m/z* 482,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,44%, HPLC quiral: 48,94%, 49,35%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 2,69 (bs, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 3H), 1,49-1,48 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24-1,19 (m, 2H), 1,09 (s, 1H).
I-734 I-735		I-703 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1% en metanol. FR-a: MS(ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,61-3,56 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,08 (bs, 1H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,24-1,19 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,79%, pureza por HPLC: 96,00%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,59-3,54 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06 (bs, 1H), 1,76-1,71 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 2H).
I-459	 **32.2**	MS (ES): *m/z* 412,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,51%, pureza por HPLC: 95,08%, HPLC quiral: 50,01% y 48,68%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,59-7,57 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,90 (bs, 4H), 2,92-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-496 I-497	 **32.2**	I-459 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 412,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,45%, pureza por HPLC: 99,04%, pureza por HPLC quiral: 99,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz: 8,89 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,58-7,55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,95(s, 1H), 3,90-3,88 (m, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,38-1,00 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 412,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,58%, pureza por HPLC: 97,29%, pureza por HPLC quiral: 99,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,58-7,55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H) 4,47 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 4H).
I-460	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 415,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,87%, pureza por HPLC: 98,20%, HPLC quiral: 49,57% + 48,61%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,91-7,90 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,48 (s ,1H), 4,15 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,05-1,02 (m, 1H).
I-500 I-501	 **49.2**	I-460 se separó en isómeros: CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5u) en DEA al 0,1% en MEOH al 25% a 3 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 414,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,52%, pureza por HPLC: 98,48%, HPLC quiral: 100% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, *J*=6,4Hz, 7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 414,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, HPLC quiral: 99,52% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, *J*=6,0Hz ,7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,4, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47-4,46(m ,1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H).
I-919		MS (ES): *m/z* 440,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 98,24%, pureza por HPLC quiral: 46,35%, 50,58%, RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,96 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=7,6Hz 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,8 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 1,89-1,86 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,40-1,35 (d, *J*=18Hz, 6H), 1,22-1,15 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1078 I-1079		I-919 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_MEOH (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 440,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 97,41%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 2H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*= 4,2Hz, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 440,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,81%, pureza por HPLC: 98,24%, pureza por HPLC quiral: 95,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 2H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*= 4,2Hz, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H).

Síntesis de N-(3-hidroxiciclohexil)-7-(metilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1359**).



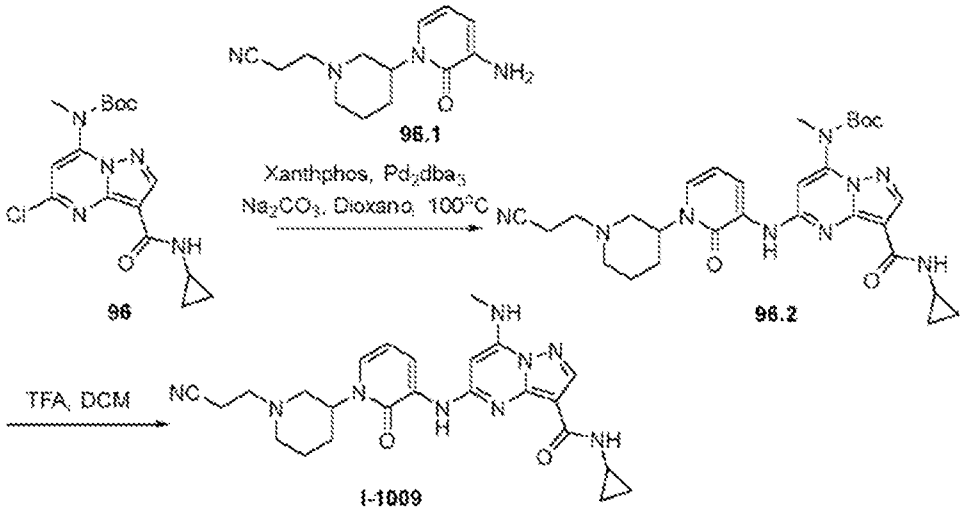
Síntesis del compuesto **95.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-1048** utilizando **95.4** para obtener **95.3.** (Rendimiento: 98,76%). MS (ES): *m/z* 493,54 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **95.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **95.5**. (0,15 g, 62,64%), MS (ES): 590,70 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1359**. Una solución de **95.5** (0,040 g, 0,067 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **95.5** (0,025 g, 75,28%), MS (ES): *m/z* 490,18 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,65%, HPLC quiral: 50,40%, 47,94%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H) 6,79 (s, 1H), 5,12-5,06 (t, *J*=11,6Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,08-4,01 (m, 3H), 3,65-3,59 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,21-2,18 (m, 3H), 2,01-1,92 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 3H).

Ejemplo 96: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(ciclopropil)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de 5-((1-(1-(2-cianoetil)piperidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1009**).



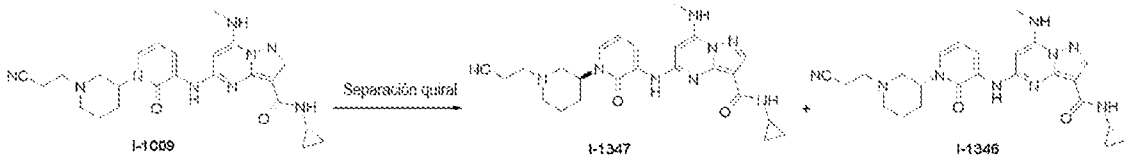
Síntesis del compuesto **96**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 27 (**I-127**) para obtener **96**. (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 108 (**I-912**) para obtener **96.1.** (Rendimiento: 42,59%), MS (ES): *m/z* 247,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **96.2**. (0,092 g, 48,72%), MS (ES): 576,30 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1009**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1009** (0,078 g, 98,68%), MS (ES): 476,32 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,34%, HPLC quiral: 46,67%, 51,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,37-8,36 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,41 (bs, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,88-2,86 (m, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,57 (bs, 1H), 1,97-1,85 (m, 4H), 1,69 (bs, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,29 (s, 1H), 0,94-0,91 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).

Síntesis de (S)-5-((1-(1-(2-cianoetil)piperidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1347**) y (R)-5-((1-(1-(2-cianoetil)piperidin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1346**).



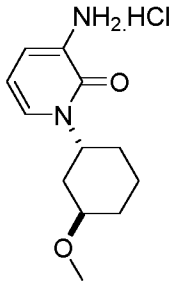
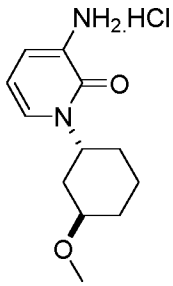
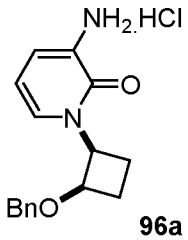
Síntesis del compuesto **I-1347** y **I1346**. Los isómeros de **I-1009** (0,078 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK OX-H_250x4,6 mm, 5u) y DEA_HEX_IPA-MeOH (50-50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,028 g. MS (ES): *m/z* 476,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,91%, pureza por HPLC: 95,11%, pureza por HPLC quiral: 96,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,60 (bs, 1H), 6,32 (bs, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,82 (bs, 3H), 1,65 (bs, 1H), 1,24 (s, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H).

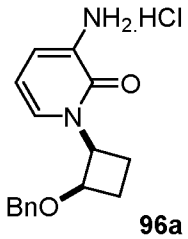
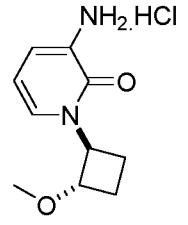
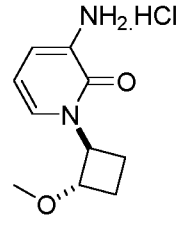
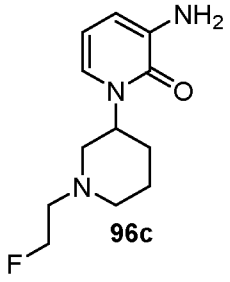
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,030 g. MS (ES): *m/z* 476,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,44%, pureza por HPLC: 95,07%, pureza por HPLC quiral: 95,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H),

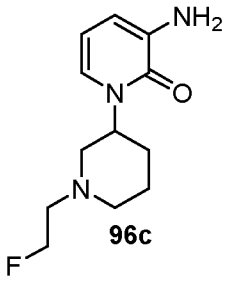
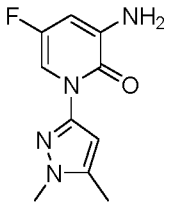
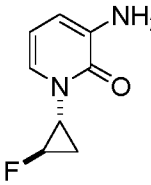
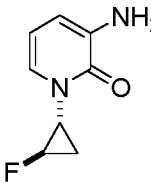
7,56 (bs, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,86-2,84 (m, 3H), 1,85 (bs, 4H), 1,33-1,32 (m, 1H), 1,23 (bs, 3H), 0,85 (bs, 1H), 0,79-0,77 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,49 (bs, 2H).

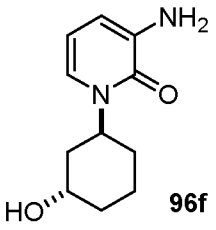
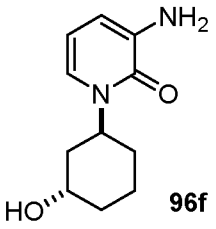
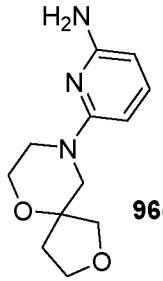
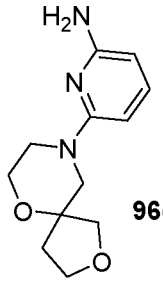
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 27 a continuación. Los compuestos de la Tabla 27 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-1009**, donde el compuesto **96.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 27.

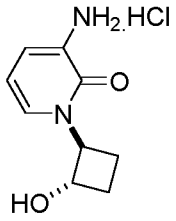
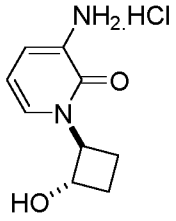
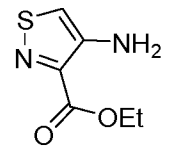
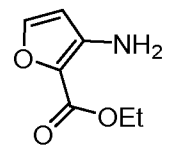
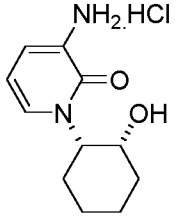
Tabla 27

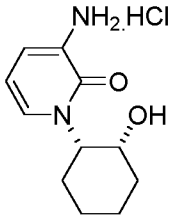
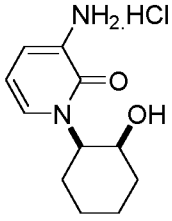
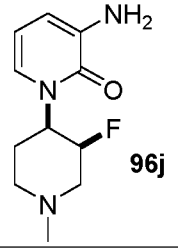
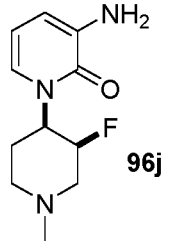
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-957		MS (ES): 452,52 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,36%, HPLC quiral: 50,02%, 49,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,47-8,45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,11 (bs, 1H), 3,70 (bs, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,37 (bs, 3H), 1,23 (bs, 4H), 0,87-0,84 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,47 (bs, 2H).
I-1025 I-1026		El compuesto intermedio correspondiente a 96.2 en la ruta a I-957 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 452,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,71%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,48-8,46 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 3,72 (bs, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 4H), 1,37 (bs, 3H), 1,23 (bs, 4H), 0,87-0,84 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52-0,49 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 452,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,48-8,46 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 3,72 (bs, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 4H), 1,37 (bs, 3H), 1,23 (bs, 4H), 0,87-0,84 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52-0,49 (m, 2H).
I-956	 **96a**	Se eliminó el grupo bencilo utilizando Pd/C, formato de amonio, MeOH, a reflujo para dar I-956: MS(ES): *m/z* 410,25 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 94,87%, pureza por HPLC: 95,01%, HPLC quiral: 48,63%, 49,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,21-5,17 (m, 2H), 4,53 (bs, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,75 (bs, 1H), 1,24 (bs, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,53-0,51 (m, 2H).

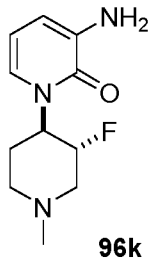
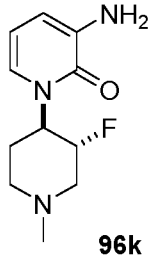
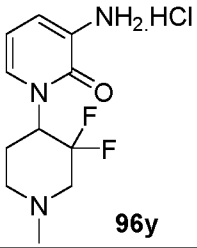
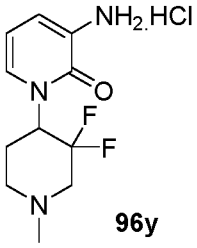
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1103 I-1104	 **96a**	I-956 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_MEOH (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 410,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,91%, pureza por HPLC: 95,67%, pureza por HPLC quiral: 99,03%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,49-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 0,83-0,74 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 410,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,18%, pureza por HPLC quiral: 99,15%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,49-7,47 (d, J=6,0Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 0,87-0,78 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H).
I-936	 **96b**	MS (ES): *m/z* 424,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,83%, pureza por HPLC quiral: 49,65%, 49,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,89-2,88 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,34 (bs, 1H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,51-0,48 (m, 2H).
I-1019 I-1020	 **96b**	I-936 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-MEOH (50-50). FR-a: MS(ES): *m/z* 424,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,31%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,58-7,60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,35-6,37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,14-5,21 (m, 1H), 4,21-4,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,17-3,18 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,82-1,84 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,64-1,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 0,80-0,82 (m, 1H), 0,50-0,52 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 424,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,33%, pureza por HPLC quiral: 99,71%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,58-7,60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,35-6,37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,14-5,21 (m, 1H), 4,21-4,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,17-3,18 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,82-1,84 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,64-1,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 0,80-0,82 (m, 1H), 0,50-0,52 (m, 2H).
I-848	 **96c**	MS (ES): 469,46 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,34%, HPLC quiral: 56,31% 43,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,63-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,51-4,49 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,84 (m, 3H), 2,75-2,72 (t, *J*=4,4Hz, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,22-2,16 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 1,81 (bs, 1H), 1,77 (bs, 1H), 1,66 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H).

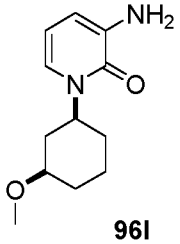
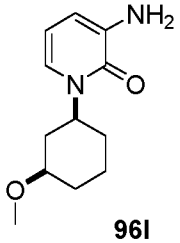
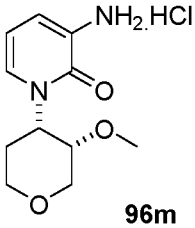
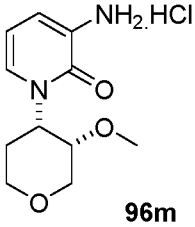
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-880 I-881	 **96c**	I-848 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 469,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,32%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,97-2,84 (m, 6H), 2,75-2,73 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,68-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,22-2,17 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 1,81-1,78 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 0,82-1,77 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 469,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,09%, pureza por HPLC quiral: 99,80%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,60-7,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 6H), 2,75-2,73 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,68-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,22-2,17 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 1,81-1,78 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52-0,89 (m, 2H).
I-384	 **96d**	MS (ES): *m/z* 452,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,40%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 0,75-0,74 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 0,57 (bs, 2H).
I-788	 **96e**	MS (ES): *m/z* 398,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 49,13%, 50,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,94-7,942 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,21-7,19 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,28-6,24 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,94 (bs, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 0,80-0,77 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H).
I-866 I-867	 **96e**	I-788 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 398,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,74%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,21-7,19 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,28-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,94 (bs, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,50-0,47 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 398,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,80%, pureza por HPLC quiral: 98,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,21-7,19 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,28-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,94 (bs, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,50-0,47 (m, 2H).

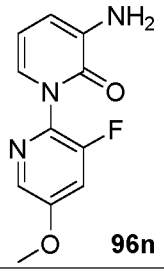
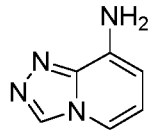
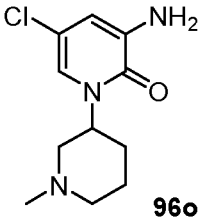
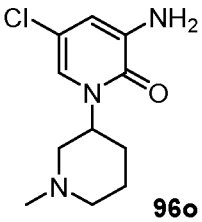
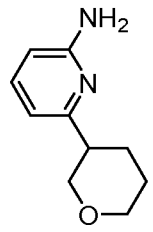
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-760	 **96f**	MS (ES): 438,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,20%, pureza por HPLC: 97,60%, HPLC quiral: 47,98% 49,91%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H),6,20 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,87-2,86 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,94-1,87 (m, 3H), 1,62 (bs, 3H), 1,47-1,41(t, *J*=12,8Hz, 1H), 0,80-0,79 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-821 I-822	 **96f**	I-760 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30). FR-a: MS(ES): *m/z* 438,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,39%, pureza por HPLC quiral: 99,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,31-5,25 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,93-1,83 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 3H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,60%, pureza por HPLC: 98,69%, pureza por HPLC quiral: 95,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,31-5,25 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,88-2,84 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,76 (bs, 2H), 1,66-1,47 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-744	 **96g**	MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,94%, pureza por HPLC: 96,91%, HPLC quiral: 49,07%, 49,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57-7,53 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,93-6,91 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,65 (s, 1H), 3,55 (bs, 3H), 3,02-3,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,68 (bs, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 0,77-0,76 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 0,56 (bs, 2H).
I-827 I-828	 **96g**	El compuesto intermedio correspondiente a 96.1 en la ruta a I-744 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALPAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,20%, pureza por HPLC: 99,19%, HPLC quiral: 99,22 RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,03 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57-7,55 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,93-6,91 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,54-6,52 (d, J=8Hz, 2H), 3,82-3,64 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94-2,93 (d, J=4Hz, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,05-2,03 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,68%, pureza por HPLC: 99,25% HPLC quiral: 98,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,03 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,57-7,55 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,93-6,91 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, J=8Hz, 2H), 3,82-3,64 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94-2,93 (d, J=4Hz, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,05-2,03 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H).

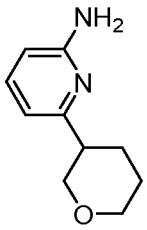
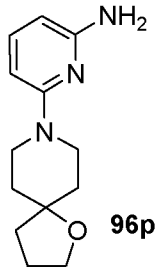
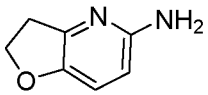
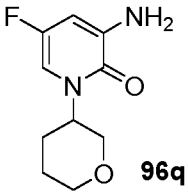
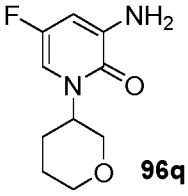
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-742	 **96h**	MS(ES): *m/z* 410,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,55%, pureza por HPLC: 95,40%, pureza por HPLC quiral: 49,57%, 49,78%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95-93 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,14-2,13 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,66-1,63 (d, *J*=12,8Hz, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,51(bs, 2H).
I-801 I-802	 **96h**	I-742 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 410,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,23%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,95-4,93 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,14-2,13 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 1,63-1,61 (d, *J*=8Hz, 2H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 410,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,95%, pureza por HPLC: 95,10%, pureza por HPLC quiral: 99%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 4,96-4,92 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,90-2,88 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,85 (m, 1H), 2,13-2,11 (d, *J*=6,4Hz, 2H) 1,65-1,62 (d, *J*=13,2Hz, 2H), 0,79-0,78 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-913		El éster de etilo se convirtió en la N-metil-carboxamida (THF, TMA, $MeNH_2$, 70ºC, DIPEA) antes de la eliminación final de BOC: MS (ES): *m/z* 387,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,96%, pureza por HPLC: 98,60%, HPLC quiral: 98,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,29 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,76-0,53 (m, 4H).
I-887		El éster de etilo se convirtió en la N-metil-carboxamida (THF, TMA, $MeNH_2$, 70ºC, DIPEA) antes de la eliminación final de BOC: MS (ES): *m/z* 370,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,36%, pureza por HPLC: 98,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,35 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,79-2,78 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,79-0,72 (m, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H).
I-671	 **96i**	MS (ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,11%, pureza por HPLC: 95,03%, HPLC quiral: 48,07: 48,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,84-4,81 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 5H), 0,80-0,79 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).

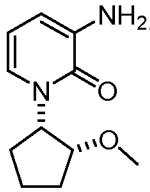
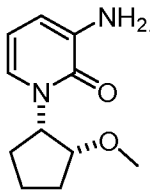
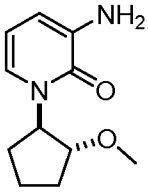
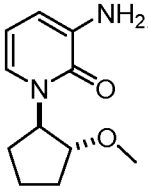
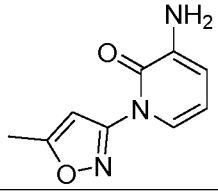
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-878 I-879	 **96i**	I-671 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,70%, pureza por HPLC: 95,00%, pureza por HPLC quiral: 98,76%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,84-4,81 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 3H), 1,62-1,45 (m, 4H), 0,81-0,79 (m, 2H), 0,51 (s, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,00%, pureza por HPLC quiral: 95,00%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 4,84-4,81 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,66-1,46 (m, 4H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,53 (bs, 2H).
I-989	 **96bb**	MS (ES): *m/z* 452,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,43%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,32-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,90-4,87 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,10 (bs, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,59 (bs, 1H), 1,47 (bs, 4H), 0,81-0,80 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 0,48 (bs, 2H).
I-627	 **96j**	MS(ES): *m/z* 455,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,54%, pureza por HPLC quiral: 49,64%, 49,66%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20-8,17 (t, *J*=6Hz, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,83 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,86-2,74 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 1,88 (bs, 1H), 1,27-1,18 (m, 3H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 0,50 (bs, 2H).
I-687 I-688	 **96j**	I-627 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 455,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,37%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20-8,17 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 7,94-93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,28 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,88 (bs, 1H), 1,24 (bs, 1H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,52 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 455,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,21%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20-8,17 (t, *J*=6Hz, 2H), 7,93-92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,28 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,88 (bs, 1H), 1,24 (bs, 1H), 0,81-0,77 (m, 1H), 0,52 (bs, 2H).

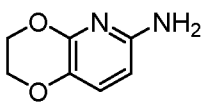
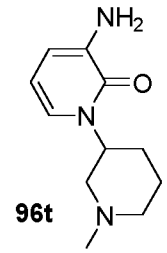
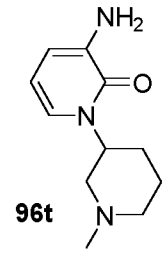
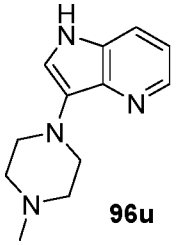
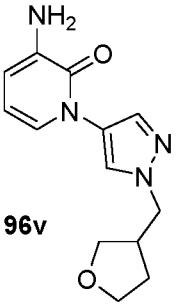
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-608	 **96k**	MS(ES): m/z 455,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,35%, pureza por HPLC: 99,27%, pureza por HPLC quiral: 49,00%, 49,74%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,30-3,27 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,87 (bs, 1H), 0,82-0,77 (m, *J*=5,6Hz, 1H), 0,52-0,49 (s, 2H).
I-685 I-686	 **96k**	I-608 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% a 4 ml/min, FR-a: MS(ES): m/z 455,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,13%, pureza por HPLC: 99,82%, pureza por HPLC quiral: 98,90%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93(d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,80-3,76 (m, *J*=4,4Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,86-2,85 (t, *J*=4Hz, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,16-2,13 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 1,86 (bs, 1H), 1,05-1,04 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 0,80-0,77 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 0,51 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): m/z 455,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92(d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,85-2,84 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,85 (bs, 1H), 1,23-1,04 (s, 1H), 0,81-076 (m, 2H), 0,51-0,50 (d, *J*=6,8 Hz, 2H).
I-761	 **96y**	MS(ES): m/z 473,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40%, pureza por HPLC quiral: 49,74%, 50,02%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17-8,15(d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 3,24-19 (t, *J*=10Hz, 1H) 2,96 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,86-2,86 (m, 2H), 2,35-2,33 (d, *J*=8 Hz, 6H), 1,93 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 0,51 (bs, 1H).
I-823 I-824	 **96y**	I-761 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm* 4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): m/z 473,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,08%, pureza por HPLC quiral: 99,36%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,22-3,17 (t, *J*=11,2Hz, 1H) 2,95 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,33-2,31 (m, 5H), 1,91 (s, 1H), 0,79-0,77 (d, *J*=6Hz, 2H), 0,49 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): MS(ES): m/z 473,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,65%, pureza por HPLC quiral: 98,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,23-3,18 (t, *J*=11,6Hz, 1H) 2,96 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=6Hz, 3H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 5H), 1,92(s, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,51(bs, 2H),

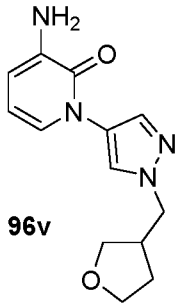
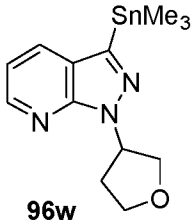
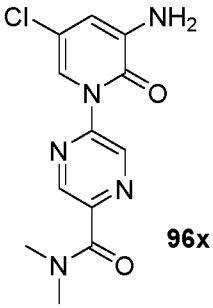
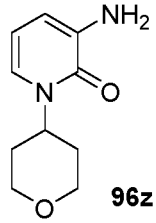
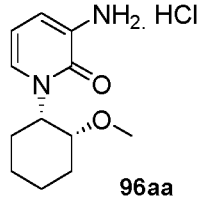
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-568	 **96l**	MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,57%, HPLC quiral: 49,81%, 49,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,87-4,80 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,20-2,17 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,07-2,04 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,88-1,85 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 2H), 0,79-0,77 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-621 I-622	 **96l**	I-568 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,07%, pureza por HPLC quiral: 95,68%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,35-6,31 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,83 (bs, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,19-2,17(d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,06-2,04 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,88-1,85 (d, *J*=13,Hz, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,60-1,14 (m, 4H), 0,82-0,77 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 990,7%, pureza por HPLC quiral: 95,68%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,85-4,79 (t, *J*=12Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,18-2,15 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,05-2,02 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 1,87-1,83 (d, *J*=16Hz, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,60-1,14 (m, 4H), 0,82-0,77 (m, 2H).
I-567	 **96m**	MS (ES): *m/z* 454,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,80%, HPLC quiral: 49,82%, 50,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,44 (bs, 1H), 6,29 (bs, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,14 (bs, 1H), 4,15 (bs, 2H), 3,25 (bs, 3H), 2,91(bs, 4H), 2,01 (bs, 2H), 1,83 (bs, 1H), 1,11(bs, 1H), 0,80 (bs, 3H), 0,51 (bs, 2H).
I-594 I-595	 **96m**	I-567 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,32% HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,92-7,91(d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,07-4,02 (s, (d, *J*=10,4Hz, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,73-3,71 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,90 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,01-2,1,99 (m, 1H), 1,83-10,82 (d, *J*=6Hz, 1H), 1,41 (bs, 1H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 454,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40% HPLC quiral: 97,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91(d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,14-5,12 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 4,07-4,02 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,01-2,1,99 (m, 1H), 1,83-10,82 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,06-1,04 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,87-0,84 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H).

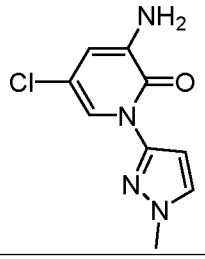
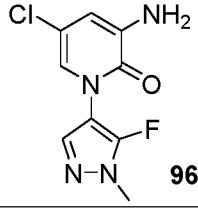
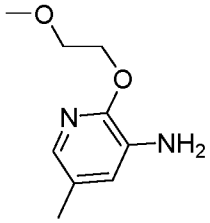
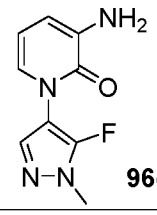
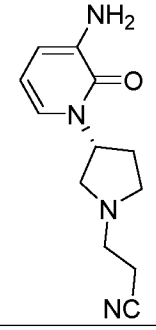
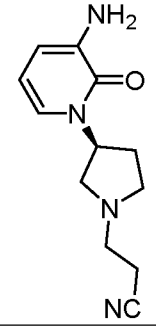
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-672	 **96n**	MS (ES): *m/z* 465,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,02%, pureza por HPLC: 98,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 3H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,41-7,39 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,46-6,42 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,90-2,88 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 0,80-0,79 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 0,53 (bs, 2H).
I-659		MS (ES): *m/z* 364,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,85 (bs, 1H), 8,69-8,67 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (bs, 2H), 8,05-8,03 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,19-7,15 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,82 (bs, 1H), 0,75-0,74 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,42 (bs, 2H).
I-740	 **96o**	MS(ES): *m/z* 471,99 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,56%, pureza por HPLC quiral: 50,45%, 49,55%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,24-8,22 (t, *J*=3,6Hz, 2H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,66-6,65 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93-92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,81-2,63 (m, 3H), 2,34-2,31 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 3H), 1,63 (bs, 1H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,57 (s, 2H).
I-819 I-820	 **96o**	I-740 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 471,99 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,13%, pureza por HPLC quiral: 99,50%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,23-8,22 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,64 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,92-90 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,65-2,62 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 2,33-2,8 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,63(bs, 1H), 0,86-0,73 (m, 2H), 0,58-0,55 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 471,99 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,19% HPLC quiral: 99,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,24-8,22 (t, *J*=4Hz, 2H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,65 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 6,31(s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,65-2,63 (d, *J*=10Hz, 2H), 2,33-2,28 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,63-1,60 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).
I-508		MS(ES): *m/z* 408,40 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,99%, pureza por HPLC: 99,76%, pureza por HPLC quiral: 49,78%, 50,2%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,97-7,96 (t, *J*=3,6Hz, 1H), 7,70-7,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,91-3,88 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,88-2,80 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,19-1,16 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 0,79-0,75 (m, 2H), 0,56-0,56 (m, 2H).

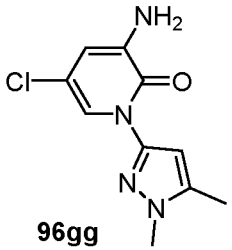
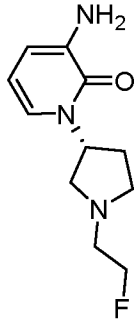
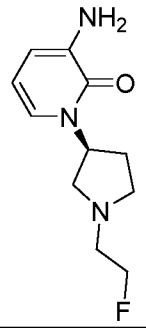
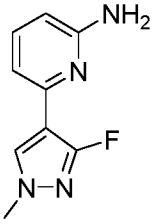
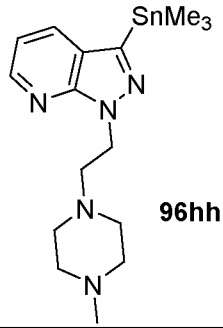
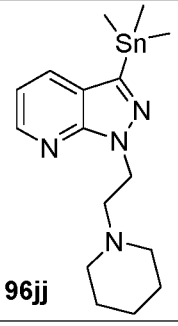
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-548 I-549		I-508 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 408,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,88%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,89 (s, 1H), 8,21-08 (s, 1H), 8,085 (s, 1H), 7,690 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,81 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,91-3,88 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,67 (bs, 2H), 1,33 b(s, 2H), 0,78-0,76 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 0,56 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 408,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100, pureza por HPLC quiral: 99,5%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,89 (s, 1H), 8,21-08 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,67 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,41-4,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,96-6,946 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,91-3,88 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,08-1,89 (m, 3H), 1,67 (bs, 2H), 1,23 (bs, 2H), 0,78-0,76 (d, *J*=6Hz, 2H), 0,55 (bs, 2H).
I-655	 **96p**	MS(ES): *m/z* 463,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 97,28%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,51-7,47 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47-6,45 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,78-3,71(m, 4H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,73-1,69 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 1,61-1,59 (d, *J*=5,2Hz, 4H), 0,88-0,87 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 0,57 (m, 2H).
I-631		MS (ES): *m/z* 366,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (bs, 2H), 7,52-7,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 6,06 (bs, 1H), 4,67-4,63 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 3,29-3,24 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 0,89-0,87 (d, *J*=8Hz, 2H), 0,48 (bs, 2H).
I-494	 **96q**	MS (ES): *m/z* 442,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,95%, pureza por HPLC: 96,51%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,08-2,07 (d, *J*=4Hz, 1H), 1,11-1,07 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 0,74-0,72 (d, *J*=5,6Hz 2H), 0,54 (bs, 2H).
I-533 I-534	 **96q**	I-494 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 442,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,19%, pureza por HPLC: 97,47%, pureza por HPLC quiral: 98,99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 3H), 1,24 (bs, 1H), 0,73-0,72 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 0,53 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 442,22 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 95,16%, pureza por HPLC: 92,86%, pureza por HPLC quiral: 98,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,62-3,57 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,95 (bs, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 0,74-0,72 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,54 (bs, 2H).

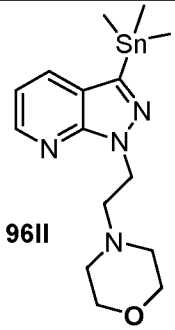
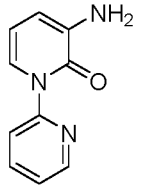
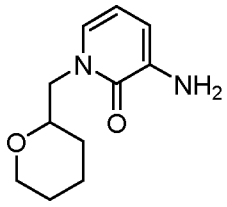
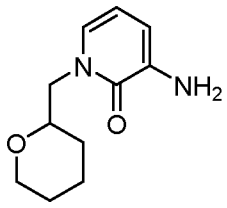
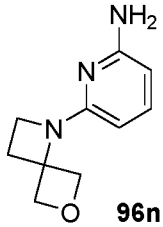
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-491	 **96r**	MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 49,78%, 50,2%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 3,91 (s, 1H) 3,04 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,66-1,64 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 0,81-0,78 (d, *J*=5,2Hz, 2H) 0,52-0,48 (s, 2H).
I-524 I-525	 **96r**	I-491 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,83%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,40-7,39 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,29-6,26 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 3,91 (s, 1H) 3,03 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 4H), 1,65-1,63 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 0,80-0,77 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, pureza por HPLC quiral: 99,43%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,40-7,39 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 3,90 (s, 1H) 3,03 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,63 (bs, 1H), 0,79-0,78 (m, 2H) 0,50-0,46 (m, 2H).
I-403	 **96ff**	MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,37%, pureza por HPLC: 98,81%, pureza por HPLC quiral: 46,95%, 47,54%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H) 3,19 (s, 3H), 2,89-2,88 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,52-0,48 (bs, 2H).
I-436 I-437	 **96ff**	I-403 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,30%, pureza por HPLC: 99,02%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz 1H), 6,20 (s, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,07-4,06 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 4H), 2,11-2,10 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H), 0,81-0,78 (s, 2H), 0,50 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,29%, pureza por HPLC quiral: 95,21%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91(s, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,35(s, 1H), 6,33(s, 1H) 6,20 (s, 1H), 5,03-5,00 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 4H), 2,13-2,08 (m, 2H), , 1,73-1,67 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-162		MS(ES): *m/z* 421,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H) ,7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,62-7,60 (d, *J*=6,8Hz 1H), 6,89 (s, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,86 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,51 (bs, 2H).

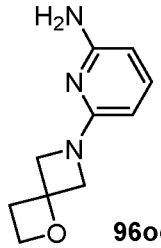
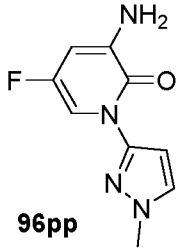
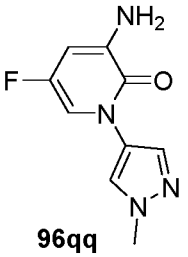
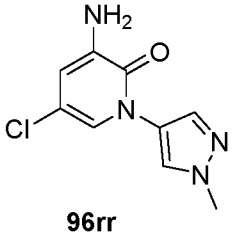
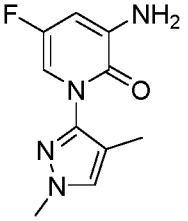
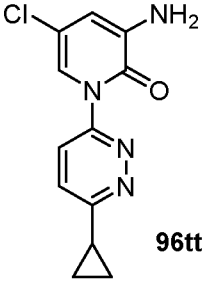
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-531	 **96s**	MS (ES): *m/z* 382,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,797 (s, 1H), 8,180 (s, 1H), 7,971-7,929 (m, 2H), 7,298 (s, 2H), 6,162 (s, 1H), 4,426-4,421 (bs, 2H), 4,254-4,245 (bs, 2H), 2,904-2,892 (d, J=4,8Hz, 3H), 2,848-2,803 (m, 1H), 0,796-0,749 (m, 2H), 0,528-0,490 (m, 2H).
I-471	 **96t**	MS (ES): *m/z* 437,07$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,45%, HPLC quiral: 48,39%, 51,60% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz 2H), 2,09 (s, 4H), 1,79-1,73 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 0,86 (s, 1H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-511 I-512	 **96t**	I-471 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 437,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,26%, pureza por HPLC: 99,21%, pureza por HPLC quiral: 95,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,90-2,87 (d, *J*=11,2Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,81-2,79 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,75-1,73 (d, *J*=9,6Hz, 3H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,20-1,17 (t, *J*=7,2Hz, 1H) 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,81-0,80 (d, *J*=6,8Hz, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 437,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40%, pureza por HPLC quiral: 98,98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,44 (bs, 2H), 2,90-2,87 (d, *J*=11,2Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,81-2,79 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,75-1,73 (d, *J*=9,6Hz, 3H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,20-1,17 (t, *J*=7,2Hz, 1H) 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,81-0,80 (d, *J*=6,8Hz, 2H).
I-574	 **96u**	MS (ES): *m/z* 446,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,81%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86- 8,84 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,49- 8,48 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,85-7,83 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,44 (bs, 4H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,59 (bs, 3H), 1,56 (s, 1H), 0,83-0,79 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).
I-444	 **96v**	MS (ES): m/z 490,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,96%, pureza por HPLC: 96,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,84-7,83 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,42-6,38 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,18-4,16 (d, J=7,6Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,79-0,78 (d, J=5,2Hz, 2H), 0,51 (bs, 2H).

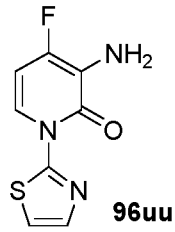
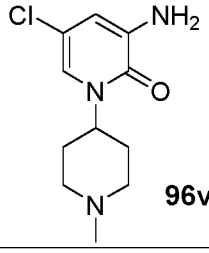
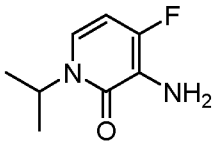
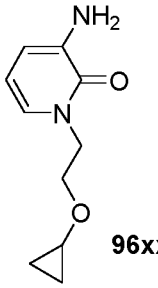
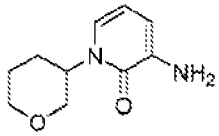
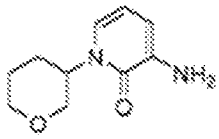
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-600 I-601	 **96v**	I-444 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 490,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,04%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,43-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,20-4,18 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 0,87-0,80 (m, 2H), 0,53 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 490,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,69%, pureza por HPLC: 95,40%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,60-7,59 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,18-4,17 (*J*=7,6Hz, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).
I-443	 **96w**	MS (ES): *m/z* 419,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,57%, HPLC quiral: 50,15: 49,85%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,99-3,97 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 1,22 (bs, 2H), 0,85 (bs, 2H), 0,601 (bs, 2H).
I-318	 **96x**	MS (ES): *m/z* 523,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,18%, pureza por HPLC quiral: 97,18%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,24-9,23 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06-8,05 (d, *J* =4,8Hz, 1H), 7,84-7,84 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,70-7,70 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,09-3,05 (m, 6H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,83-2,81 (m, 1H), 0,78-0,76 (m, 2H), 0,59 (bs, 2H).
I-329	 **96z**	MS (ES): *m/z* 424,20 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,35-6,33 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,54-3,51 (t, *J*=12Hz, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).
I-1044	 **96aa**	MS(ES): *m/z* 452,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 -8,12 (d, *J*= 7,6Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*= 4,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*= 6,4Hz, 1H), 6,32-6,28 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,91-4,87 (d, *J*= 13,2Hz, 1H), 3,58 (bs, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 4H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 4H), 0,84-0,76 (m, 2H), 0,54-0,47 (m, 2H).

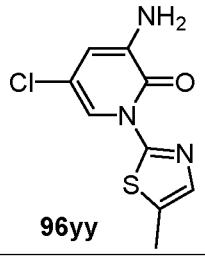
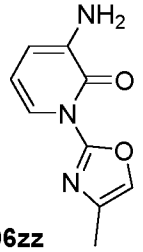
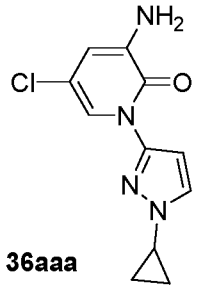
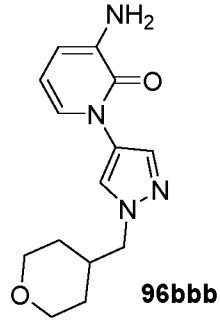
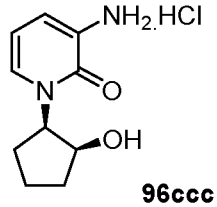
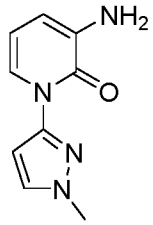
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-311		MS (ES): *m/z* 454,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,30-8,30 (d, *J*=2Hz, 2H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 7,80-7,79 (d, *J*=2,4Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, J=4,8Hz, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 0,77-0,75 (m, 4H).
I-955	 **96cc**	MS (ES): *m/z* 472,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15 (bs, 1H), 8,51-8,32 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,31(bs, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,56 (bs, 1H), 0,77-0,75 (d, *J*=6Hz, 2H), 0,58 (bs, 2H).
I-281		MS (ES): *m/z* 412,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,46-4,44 (t, *J*=8Hz, 2H), 3,68-3,67 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,26-0,22 (m, 2H).
I-808	 **96dd**	MS (ES): *m/z* 438,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,42-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-1012		MS (ES): *m/z* 462,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99%, HPLC quiral, 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,19-3,02 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,68-2,46 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,24 (bs, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,80-0,79 (m, 1H).
I-1011		MS (ES): *m/z* 462,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,26%, pureza por HPLC: 96,64%, pureza por HPLC quiral: 95,76%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38-2,36 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,56 (bs, 1H), 1,25 (bs, 2H), 0,86 (bs, 2H).

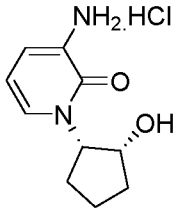
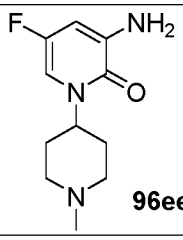
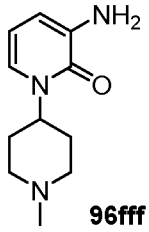
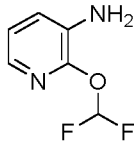
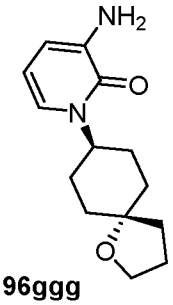
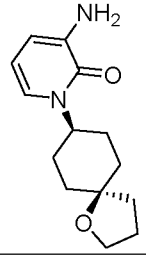
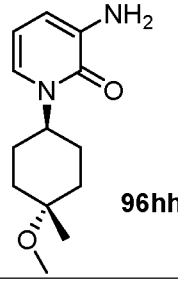
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-314	 **96gg**	MS (ES): *m/z* 468,92 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,69%, pureza por HPLC: 98,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73-7,74 (d, *J*=2Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,89 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 0,76 (bs, 2H), 0,55 (bs, 2H).
I-933		MS (ES): *m/z* 455,64 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,44%, pureza por HPLC: 95,52%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=6Hz 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,84 (d, *J*=3,6Hz 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,40-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 4,67-4,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,55-4,53 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,00-2,98 (d, *J*=8,8Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,25-1,24 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 0,87-0,87 (d, *J*=2Hz, 2H).
I-932		MS (ES): *m/z* 455,64 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,23%, pureza por HPLC: 95,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,40-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 4,67-4,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,55-4,53 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,00-2,98 (d, *J*=8,8Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,25-1,24 (d, J=3,2Hz, 2H), 0,87-0,87 (d, *J*=2Hz, 2H).
I-859		MS (ES): *m/z* 422,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,51%, pureza por HPLC: 95,98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,92 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,39-7,36 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,86 (bs, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,24 (s, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H).
I-479	 **96hh**	MS (ES): *m/z* 475,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,72 (bs, 2H), 8,56-8,54 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,73-4,70 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,94-2,88 (m, 3H), 2,26 (bs, 4H), 2,12 (s, 4H), 0,85-0,83 (d, *J*=6,4Hz, 3H), 0,62 (bs, 2H).
I-457	 **96jj**	MS (ES): *m/z* 460,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (bs, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,71 (bs, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,92-2,86 (bs, 3H), 2,36 (bs, 4H), 1,41-1,35 (m, 6H), 0,87-0,85 (m, 2H) 0,64-0,60 (m, 2H).

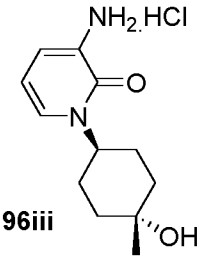
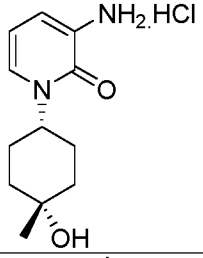
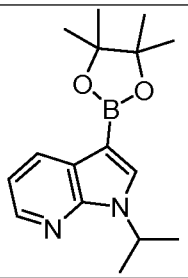
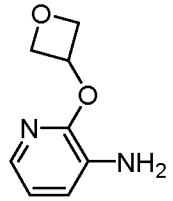
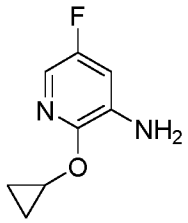
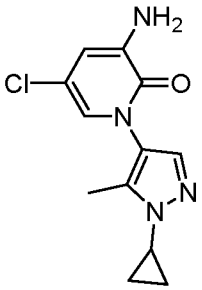
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-455	 **96ll**	MS (ES): *m/z* 462,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69-8,67 (d, *J*=5,6Hz 2H), 8,55-8,54 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,44-7,41 (t, *J*=12Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,75-4,71 (t, *J*=12,8Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,80 (t, *J*=12,4Hz, 3H), 1,11,1,08 (m, 1H), 0,91-0,90 (m, 2H) 0,76-0,74 (m, 2H).
I-680		MS (ES): *m/z* 417,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 99,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4,0Hz, 1H) 8,21 (s, 2H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,86-7,84 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 6,46-6,42 (t, *J*=8,0, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 0,80-0,79 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H).
I-364	 **96mm**	MS (ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67%, pureza por HPLC quiral: 49,58%+50,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d *J*=3,6Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,67-3,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,27-3,25 (bs, 1H), 2,90-2,83 (m, 4H), 1,79 (bs, 1H), 1,62-1,59 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 1,46 (bs, 2H), 1,28-1,23 (t, *J*=12Hz, 2H), 0,81-0,78 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 0,31-0,47 (m, 2H).
I-412 I-413	 **96mm**	I-364 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,30-7,29 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,67-3,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 4H), 1,79 (bs, 1H), 1,62-1,59 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 1,45 (bs, 3H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,81-0,78 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 97,8%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,30-7,29 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 4H), 1,79 (bs, 1H), 1,62-1,59 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 1,46 (bs, 3H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,80-0,76 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).
I-708	 **96nn**	MS (ES): *m/z* 421,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,66%, pureza por HPLC: 99,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,58-7,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,75 (bs, 1H), 6,35-6,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,26-5,25 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 4,67-4,65 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 3,88-3,84 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,95-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,69 (bs, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,57 (bs, 2H).

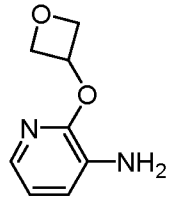
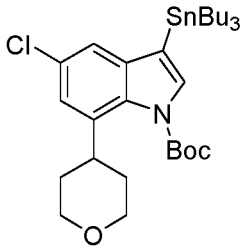
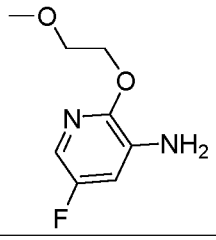
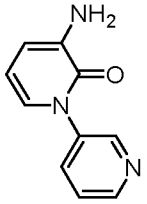
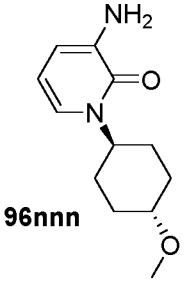
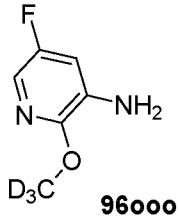
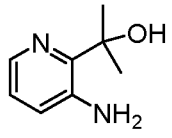
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-618	 **96oo**	MS(ES): *m/z* 421,48 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,50-7,46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,03-6,01 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,47-4,44 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 4,24-4,22 (d, *J*=9,2Hz, 2H), 2,97-2,82 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,77-0,75 (d, *J*=14Hz, 2H), 0,56 (bs, 2H).
I-378	 **96pp**	MS (ES): *m/z* 438,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,61%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 1H), 8,36-8,33 (dd, *J*=2,8Hz, 9,6Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,66-7,65 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 6,82-6,81 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 0,75-0,73 (m, 2H), 0,56 (s, 2H).
I-380	 **96qq**	MS (ES): *m/z* 438,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,03-8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68-7,68 (d, *J*=3,2Hz 1H), 6,36 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 3H), 2,51 (s, 1H), 0,75-0,74 (d, *J*=5,6Hz ,2H), 0,57 (bs, 2H).
I-310	 **96rr**	MS (ES): *m/z* 454,89 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,64%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29-8,28 (m, 2H), 8,06-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 3H), 2,89-2,87 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 1H), 1,06-1,05 (m, 1H).
I-431	 **96ss**	MS (ES): *m/z* 452,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,83%, pureza por HPLC: 96,58%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81-8,79 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,04-3,03 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,76-0,75 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,53 (bs, 2H).
I-333	 **96tt**	MS (ES): *m/z* 492,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,69%, pureza por HPLC: 97,92%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,82-7,781 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,91 (bs, 3H), 2,81 (bs, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,19-1,15 (m, 4H), 0,77-0,76 (m, 2H), 0,59 (bs, 2H).

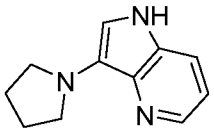
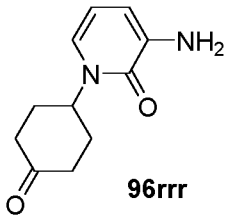
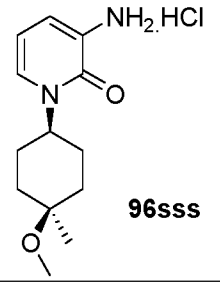
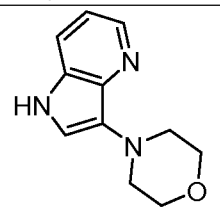
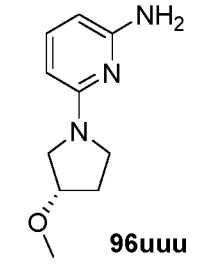
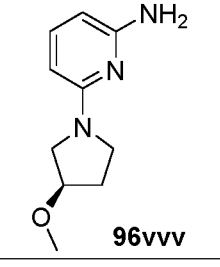
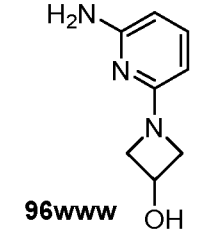
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-581	 **96uu**	MS (ES): *m/z* 441,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,09%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,91-8,86 (t, *J*= 8,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,71-7,70 (d, *J*= 3,2Hz, 1H), 6,93-6,89 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,12 (bs, 2H).
I-883	 **96vv**	MS (ES): *m/z* 471,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,30%, pureza por HPLC: 98,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,95 (bs, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,77 (bs, 2H), 0,78-0,77 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).
I-623	 **96ww**	MS (ES): *m/z* 400,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,27%, pureza por HPLC: 97,95%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 3H), 6,55-6,50 (t, *J*= 7,6Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,10-5,07 (t, *J*= 6,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*= 4,4Hz, 3H), 2,73 (bs, 1H), 1,37-1,35 (d, *J*= 6,4Hz, 6H), 0,66 (bs, 2H), 0,22 (bs, 2H).
I-453	 **96xx**	MS (ES): *m/z* 424,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,92%, pureza por HPLC: 95,02%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 6,29-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,17-4,14 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 3,76-3,73 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,89-2,84 (m, 4H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H), 0,41 (bs, 4H).
I-313	 Cpto. intermedio A	MS (ES): *m/z* 424,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,21%, pureza por HPLC: 97,58%, HPLC quiral: (50%), (40%), RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, J=4,4Hz, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 0,80-0,078 (d, J=6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-351 I-352	 Cpto. intermedio A	I-313 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol a 4 ml/min. FR-a: MS (ES): *m/z* 424,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,84% HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 3H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,10-1,07 (t, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,76 (bs, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 424,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,90%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 3H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,10-1,07 (t, *J*=12Hz, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,76 (bs, 1H).

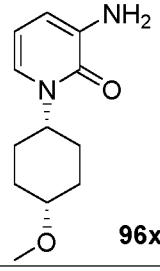
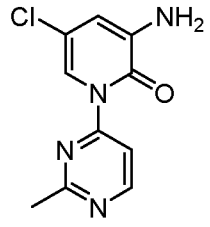
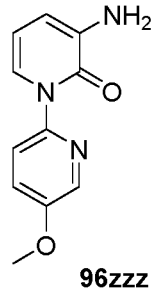
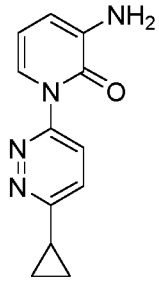
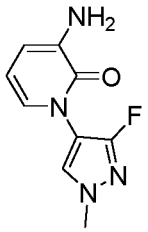
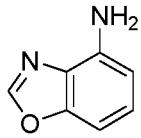
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-322	 **96yy**	MS (ES): *m/z* 471,94 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (CDCl3, 400 MHz): 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (s, 1H) 5,81(s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,83(s, 1H), 2,64(s, 3H), 0,97-0,95 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 0,74 (bs, 2H).
I-368	 **96zz**	MS (ES): *m/z* 421,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,48-7,46 (dd, *J*=1,6Hz, *J*=5,2Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H).
I-331	 **36aaa**	MS (ES): *m/z* 480,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,956-7,951 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,67-7,66 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,77-6,76 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,82-2,78 (m, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).
I-406	 **96bbb**	MS (ES): *m/z* 504,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 93,37%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,41-6,38 (t, 1H), 6,21(s, 1H), 4,08-4,07 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 3,85-3,83 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,09-2,08 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 1,45-1,42 (d, *J*=12,0Hz, 2H), 1,31-1,22(m, 2H), 0,81-,077 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).
I-964	 **96ccc**	MS (ES): *m/z* 424,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,94%, pureza por HPLC: 97,99%, HPLC quiral: 98,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 2H).
I-294		MS (ES): *m/z* 420,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,69-7,67 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,756-6,751 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,42-6,41 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,87 (m, 1H), 0,80-0,79 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).

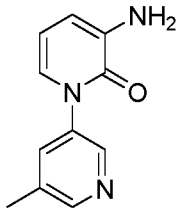
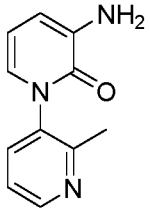
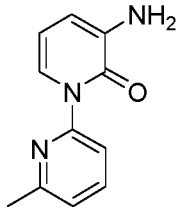
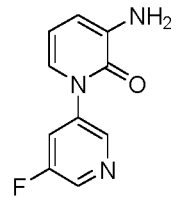
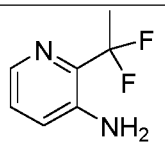
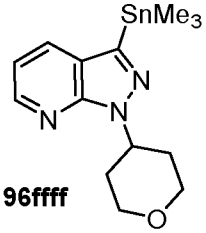
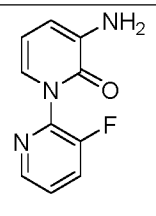
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-963	 **96ddd**	MS (ES): *m/z* 424,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,35%, pureza por HPLC: 97,78%, HPLC quiral: 97,73%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J* =6,0Hz, 1H), 6,29-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 2H).
I-625	 **96eee**	MS (ES): *m/z* 455,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,77%, pureza por HPLC: 98,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,07 (d, *J*=11,6Hz, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,12-1,09 (t, *J*=6,85Hz, 1H), 0,75-0,74 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,55 (bs, 2H).
I-348	 **96fff**	MS(ES): *m/z* 437,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,68%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J* =6,8Hz, 1H) , 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,78-4,75 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 2,93-2,84 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,76-1,73 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 0,79-0,77 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,49 (bs, 1H).
I-154		MS(ES): *m/z* 390,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J* =8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,71 (d, *J*=3,6Hz 1H), 7,32-7,29 (m, 1H) , 5,87 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,76-2,76 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 0,69-0,682 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 0,30 (bs, 2H).
I-910	 **96ggg**	MS (ES): *m/z* 478,87 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,27%, HPLC quiral: 99,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,39-7,38 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (bs, 1H), 4,86-4,80 (t, *J*=12Hz, 1H), 3,79-3,75 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,91-2,84 (m, 4H), 2,19-1,23 (m, 10H), 0,88-0,85 (t, *J*=13,6Hz, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H).
I-1109		MS (ES): 478,52 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,86%, %, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,38-7,37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,77-3,74 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,75 (bs, 2H), 1,58 (bs, 1H), 1,23 (bs, 4H), 0,87-0,84 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).
I-361	 **96hhh**	MS (ES): *m/z* 466,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,98%, pureza por HPLC: 95,08%, pureza por HPLC quiral: 97,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 4H), 2,09 (s, 1H), 1,94-1,75 (m, 6H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,26 (s, 4H), 0,52 (bs, 2H).

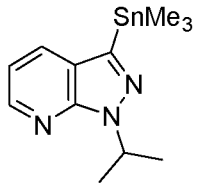
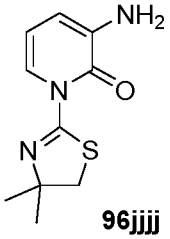
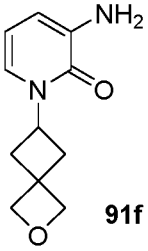
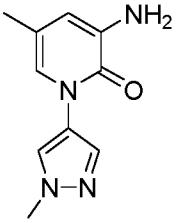
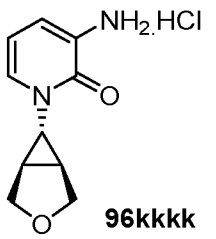
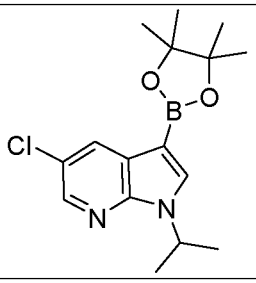
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-371	 **96iii**	MS (ES): *m/z* 452,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,89%, pureza por HPLC: 95,45%, pureza por HPLC quiral: 96,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,27 (bs, 4H), 0,79-0,78 (d, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-414		MS (ES): *m/z* 452,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,28 (t, *J*=14Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,90-2,84 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 0,78-0,77 (m, 2H), 0,55-0,45 (m, 2H).
I-223		MS (ES): *m/z* 390,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,23-6,22 (t, *J*=4Hz, 1H), 3,13-3,11 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,96-2,93 (m, 1H), 1,60-1,58 (d, *J*=8Hz, 6H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).
I-228	 **96jjj**	MS (ES): *m/z* 396,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,50%, pureza por HPLC: 95,0%, RMN ^1H (MEOD-d_6, 400 MHz): 8,92-8,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,18-4,15 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,96-3,93 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 0,88-0,80 (m, 2H), 0,60-0,52 (m, 2H).
I-274	 **96kkk**	MS (ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,75%, pureza por HPLC: 97,55%, RMN ^1H ($CDCL_3$-d_6, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,36-6,35 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,14-3,13 (d, *J*=4Hz, 3H), 3,00-2,96 (m, 1H), 0,96-0,65 (m, 6H), 0,71-0,67 (m, 2H).
I-325		MS (ES): *m/z* 494,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,73%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 1,08-1,04 (m, 4H), 0,76-0,75 (m, 2H), 0,58 (bs, 2H).

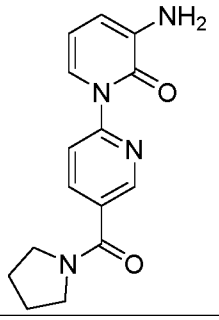
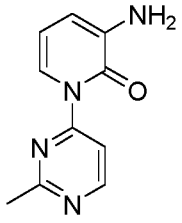
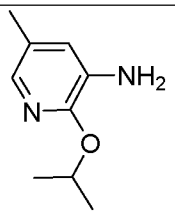
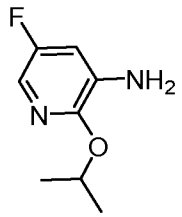
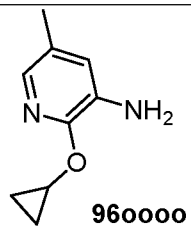
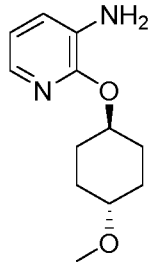
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-199		MS (ES): *m/z* 414,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,07%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,30-3,28 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,02-5,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,80-4,78 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,84-3,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,56 (s, 1H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,51 (bs, 2H).
I-197	 **96lll**	MS (ES): *m/z* 465,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,36%, pureza por HPLC: 95,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 12,07 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,03-4,01 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,09-3,08 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,91-2,90 (m, 2H), 1,81 (bs, 4H), 0,83-0,81 (d, *J*=4Hz, 2H), 0,64 (bs, 2H).
I-286		MS (ES): *m/z* 416,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (bs, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,79-2,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 0,69-0,68 (m, 2H), 0,40 (bs, 2H).
I-747	 **96mmm**	MS(ES): *m/z* 417,55 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,75-8,74 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,0Hz, 1H) 8,21 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0, 3H), 2,86 (s, 1H), 0,83-0,80 (m, 2H), 0,54 (bs, 2H).
I-343	 **96nnn**	MS (ES): *m/z* 452,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,84%, HPLC quiral: 99,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,79-4,78 (m, 1H), 3,22 (s, 4H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,16-2,13 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,80-1,77 (m, 4H), 1,33-1,23 (m, 5H), 0,79-0,77 (d, *J*=5,6Hz, 1H).
I-284	 **96ooo**	MS (ES): *m/z* 375,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,81-2,80 (m, 1H), 0,71-0,70 (m, 2H), 0,44 (bs, 2H).
I-306	 **96ppp**	MS (ES): *m/z* 382,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,15%, pureza por HPLC: 98,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,34-8,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 2H).

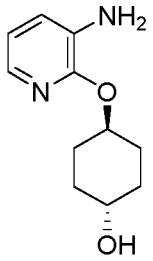
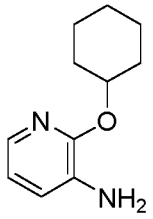
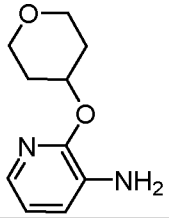
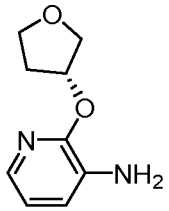
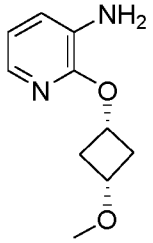
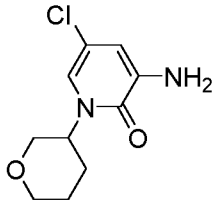
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-552	 **96qqq**	MS (ES): *m/z* 417,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,03%, pureza por HPLC: 98,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82-8,81 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,50 (bs, 4H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 4H), 1,23 (s, 1H), 0,83-0,78 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).
I-393	 **96rrr**	El producto se hizo reaccionar con etilenglicol, PTSA y tamices moleculares en tolueno a reflujo después de la eliminación de BOC: MS (ES) *m/z* 480,91 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,61%, pureza por HPLC: 98,50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,92-7,91(d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,89-4,83 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 3,92-3,89 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 8H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).
I-359	 **96sss**	MS (ES): *m/z* 466,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,29%, pureza por HPLC: 97,82%, pureza por HPLC quiral: 98,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,35-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,79 (bs, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,90-2,89 (m, 4H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 0,80-0,78 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-554	 **96ttt**	MS (ES): *m/z* 433,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,47%, pureza por HPLC: 98,84%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85-8,83 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,49-8,46 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,85 (bs, 4H), 3,41 (bs, 4H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 0,79-0,77 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).
I-481	 **96uuu**	MS(ES): *m/z* 423,49 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,92%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 7,47-7,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,08-6,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,43-3,41 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,95 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 2,83(s, 2H), 2,08 (s, 2H), 0,77-0,76 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 0,58 (bs, 2H).
I-482	 **96vvv**	MS(ES): *m/z* 423,49 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,73%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 7,47-7,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64-6,62 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,07-6,05 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,45-3,43 (d, *J*=8,Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 0,78- 0,77 (m, 2H), 0,58 (d, *J*=2Hz, 2H).
I-620	 **96www**	MS (ES): *m/z* 395,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,48 (bs, 1H), 8,33 (bs, 1H), 7,53 (bs, 1H), 6,66 (bs, 1H), 6,18 (bs, 1H), 4,61-4,59 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,31 (bs, 2H), 3,78 (bs, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,98-2,97 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,89-2,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,58 (bs, 2H), 0,49 (bs, 1H).

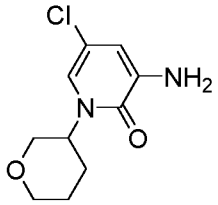
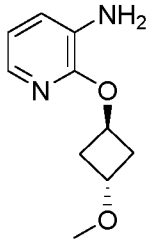
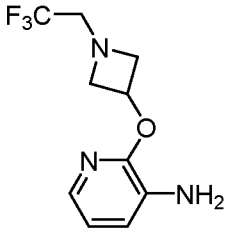
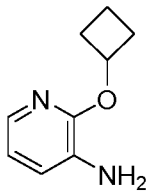
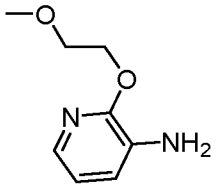
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-356	 **96xxx**	MS (ES): *m/z* 452,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,32 (t, *J*=2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,85-4,82 (t, *J*=12Hz, 1H), 3,48 (bs, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 4H) 0,81-0,56 (m, 2H) 0,50 (bs, 2H).
I-316	 **96yyy**	MS (ES): *m/z* 466,90 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 98,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,94-8,92 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,35-8,35 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05-8,35 (m, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,94-7,94 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,69-7,68 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 0,76-0,74 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 0,59-0,56 (m, 2H).
I-264	 **96zzz**	MS (ES): *m/z* 447,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,77-7,75 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,53-7,52 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,43-6,42 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90-3,86 (m, 4H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,54-0,53 (m, 2H).
I-241		MS (ES): *m/z* 458,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,00 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79-7,76 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,51-6,49 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,87 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 4H), 0,81-0,80 (m, 2H), 0,54 (bs, 2H).
I-606	 **96aaaa**	MS (ES): *m/z* 438,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,74%, pureza por HPLC: 97,64%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,20-8,19 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,40-6,36 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 4H), 0,79-0,78 (m, 2H), 0,51-0,50 (m, 2H).
I-591	 **96bbbb**	MS (ES): *m/z* 364,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,66%, pureza por HPLC: 98,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,45-7,41 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,93 (s,, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).

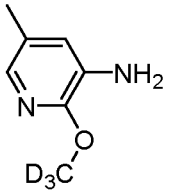
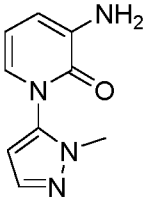
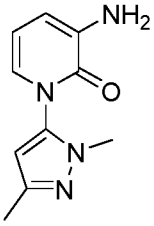
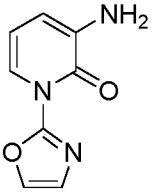
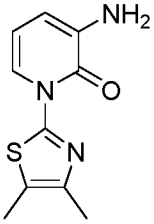
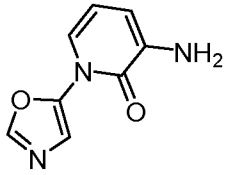
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-301	 **96cccc**	MS (ES): *m/z* 431,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,85%, pureza por HPLC: 97,47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,56-8,56 (d, *J*=2Hz, 2H), 8,26-8,21 (m, 2H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,43-7,41 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,73-3,72 (s, 1H), 2,90-2,87 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 0,81-0,79 (m, 2H).
I-812		MS (ES): *m/z* 431,80 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,80%, pureza por HPLC: 99,32%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,46-6,42 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 0,82-0,81 (d, *J*=6Hz, 2H), 0,55 (bs, 2H).
I-237		MS (ES): *m/z* 431,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 4H), 2,55 (s, 3H), 0,81-0,80 (m, 2H), 0,53 (bs, 2H).
I-967	 **96dddd**	MS (ES): *m/z* 435,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,16 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,48-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,56 (bs, 1H), 0,82-0,81 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,54 (bs, 2H).
I-297	 **96eeee**	MS (ES): *m/z* 388,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,30%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,09 (bs, 2H).
I-441	 **96ffff**	MS (ES): *m/z* 433,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81-8,78 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (bs, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,28- 4,24 (m, 2H), 3,78-3,72 (t, *J*= 11,2 Hz, 2H), 3,34-3,32 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,01-,96 (m, 2H), 0,76 (bs, 2H).
I-143	 **96gggg**	MS (ES): *m/z* 435,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,87%, pureza por HPLC: 95,11%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80-8,79 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,61-8,59 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,78-7,77 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 7,73-7,03 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57-6,52 (t, *J*=14,4Hz, 1H) 3,04 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,80-2,77 (m, 1H), 1,29-1,23 (bs, 3H), 0,88-0,84 (m, 1H).

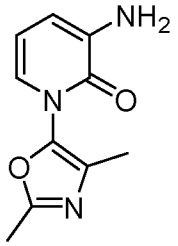
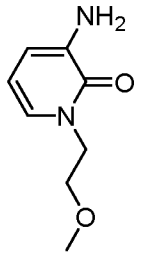
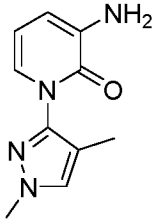
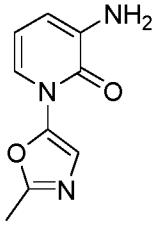
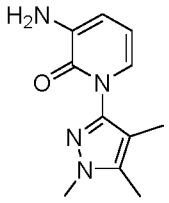
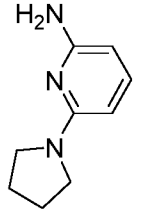
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-440	 **96hhhh**	MS (ES): *m/z* 391,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,88%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73-8,70 (m, 2H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,39-5,38 (d, *J*= 6,6Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 1H), 1,71-1,58 (d, *J*= 6,4Hz, 6H), 0,87-0,85 (m, 2H), 0,63-0,61 (m, 2H).
I-523	**96iiii**	MS (ES): *m/z* 488,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,82%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,44 (bs, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,02 (bs, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (bs, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,68 (bs, 1H), 0,69-0,68 (d, *J*=6Hz, 2H), 0,45 (bs, 2H).
I-502	 **96jjjj**	MS (ES): *m/z* 453,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,23 (bs, 2H), 8,06 (bs, 2H), 7,87 (bs, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,32 (bs, 3H), 2,99 (bs, 4H), 1,47 (s, 4H), 0,88 (bs, 3H), 0,58 (bs, 2H).
I-550	 **91f**	MS(ES): *m/z* 436,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=8,0Hz, 1H) 7,47-7,45 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 2,86-2,85 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 0,81-0,78 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-233		MS (ES): *m/z* 434,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,55%, pureza por HPLC: 99,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,78-0,74 (m, 2H), 0,53-0,50 (m, 2H).
I-810	 **96kkkk**	MS (ES): *m/z* 422,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,42%, pureza por HPLC: 97,92%, pureza por HPLC quiral: 99,10, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,31-7,30 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,00-3,98 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,89-2,88 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H).
I-252		MS (ES): *m/z* 404,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,44%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19-8,18 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,58-1,57 (d, *J*=4Hz, 6H), 0,87-0,83 (m, 2H), 0,62 (bs, 2H).

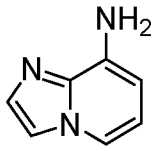
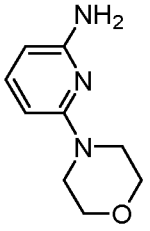
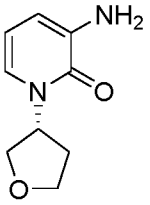
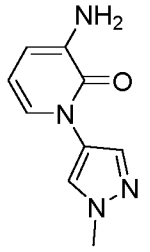
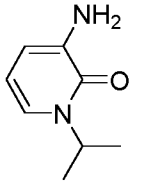
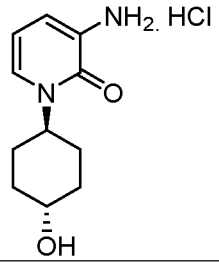
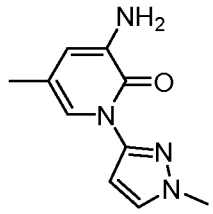
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-129		MS (ES): *m/z* 514,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,69%, pureza por HPLC: 99,10%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26-8,19 (m, 3H), 7,97-7,95 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz 1H), 7,67-7,65 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,92-2,87 (m, 4H), 1,89 (s, 4H), 0,81-0,80 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,53 (bs, 2H).
I-125	 **96llll**	MS(ES): *m/z* 432,24 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,43%, pureza por HPLC: 95,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,92-8,91 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,96-7,95 (d, *J*=5,6Hz, 2H) 7,84 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,52-6,49 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,86-0,85 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,54-0,52 (m, 2H).
I-212	 **96mmmm**	MS (ES): *m/z* 396,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,82%, RMN ^1H (MEOD-d_6, 400 MHz): 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,29-1,28 (d, *J*=4Hz, 6H), 0,66-0,65 (m, 2H), 0,24 (bs, 2H).
I-209	 **96nnnn**	MS (ES): *m/z* 400,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,50%, pureza por HPLC: 95,0%, RMN ^1H (MEOD-d_6, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,34-5,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,80-2,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 1,37-1,36 (d, *J*=4Hz, 6H), 0,71-0,69 (m, 2H), 0,42 (bs, 2H).
I-277	 **96oooo**	MS (ES): *m/z* 394,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,78-0,64 (m, 6H), 0,28-0,24 (m, 2H).
I-247	 **96pppp**	MS (ES): *m/z* 452,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,03%, pureza por HPLC: 97,73%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14-8,012 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H), 0,32-0,29 (m, 2H).

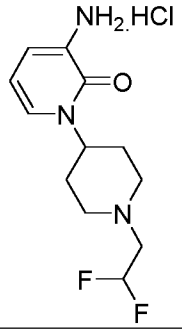
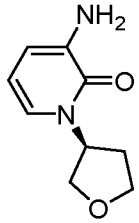
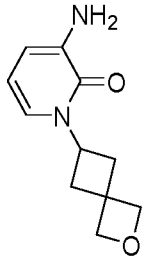
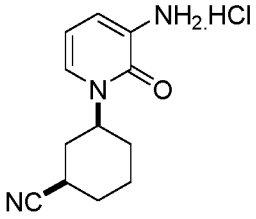
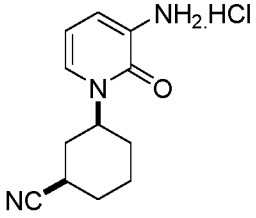
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-231	 **96qqqq**	MS (ES): *m/z* 438,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,70%, pureza por HPLC: 97,38%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,92-7,91 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,60-4,59 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,31 (bs, 2H).
I-221	 **96rrrr**	MS (ES): *m/z* 422,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,76%, pureza por HPLC: 99,59%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 3H), 1,37-1,24 (m, 4H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,31 (bs, 2H).
I-173		MS (ES): *m/z* 424,24 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,00%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93-7,92 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,78-7,77 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,31,5,17 (m, 1H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,50-3,48 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,32-0,28 (m, 2H).
I-172		MS (ES): *m/z* 410,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 99,38%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H), 0,34 (bs, 2H).
I-184		MS (ES): *m/z* 424,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,98%, pureza por HPLC: 95,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,02-7,01 (t, *J*=4Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 3,68-3,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,84-2,78 (m, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 0,71-0,70 (m, 2H), 0,35 (bs, 2H).
I-711	 **96ssss**	MS (ES): *m/z* 458,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,50%, HPLC quiral: 49,77% y 49,80% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4Hz, 2H), 8,01-8,00 (d, 4Hz, 1H), 7,71-7,65 (dd, *J*=2,4 y 2,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,88-4,83 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,85-3,80 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51-3,48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,58-0,57 (t, *J*=4,8 Hz 2H).

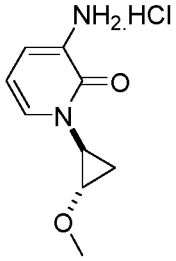
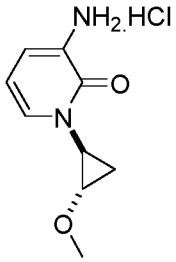
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-782 I-783	 **96ssss**	I-711 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en IPA:Metanol (50:50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 458,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,71%, pureza por HPLC: 98,98%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4Hz, 2H), 8,01-8,00 (d, 4Hz, 1H), 7,71-7,65 (dd, *J*=2,4 y 2,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,88-4,83 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,85-3,80 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51-3,48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,58-0,57 (t, *J*=4,8 Hz 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 458,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4Hz, 2H), 8,01-8,00 (d, 4Hz, 1H), 7,71-7,65 (dd, *J*=2,4 y 2,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,88-4,83 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,85-3,80 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51-3,48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,58-0,57 (t, *J*=4,8 Hz 2H).
I-188		MS (ES): *m/z* 424,19 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,20%, pureza por HPLC: 95,00%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,789-7,780 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,02-7,00 (t, *J*=8Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 4H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).
I-367	 **96tttt**	MS(ES): *m/z* 477,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,59%, pureza por HPLC: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,00-3,98 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,53-5,50 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 3H) 3,07 (s, 3H), 2,85-2,83 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,85-0,80 (d, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-169		MS (ES): *m/z* 394,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,26-5,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,14-2,12 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 0,71-0,68 (m, 2H), 0,36-0,32 (m, 2H).
I-218	 **96uuuu**	MS (ES): *m/z* 398,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 98,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,919-7,911 (m, 2H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,49-4,48 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,69-3,68 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,78-2,76 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,33 (bs, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-258	 **96wwww**	MS (ES): *m/z* 371,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,87%, pureza por HPLC: 99,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,69-0,65 (m, 2H), 0,29-0,26 (m, 2H).
I-327	 **96vvvv**	MS (ES): *m/z* 420,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,34%, pureza por HPLC: 96,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,30-7,29 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,49-6,49 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 0,81-0,79 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 2H).
I-340	 **96xxxx**	MS (ES): *m/z* 434,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,48%, pureza por HPLC: 99,71%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27-6,24 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (bs, 1H), 0,86-0,74 (m, 2H), 0,54-0,51 (m, 2H).
I-715	 **96yyyy**	MS (ES): *m/z* 407,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 93,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,49 (bs, 2H), 6,47-6,45 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 0,79-0,77 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,51 (bs, 2H).
I-291	 **96zzzz**	MS (ES): *m/z* 451,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,85%, pureza por HPLC: 99,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,28 (s, 1H), 8,44-8,43 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,37-8,36 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,63-6,61 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).
I-714	 **96aaaaa**	MS (ES): *m/z* 407,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,06%, pureza por HPLC: 95,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24-8,21 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,98 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,57 (bs, 2H), 6,83 (bs, 1H), 6,51-6,48 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,55 (bs, 2H), 0,51 (bs, 2H).

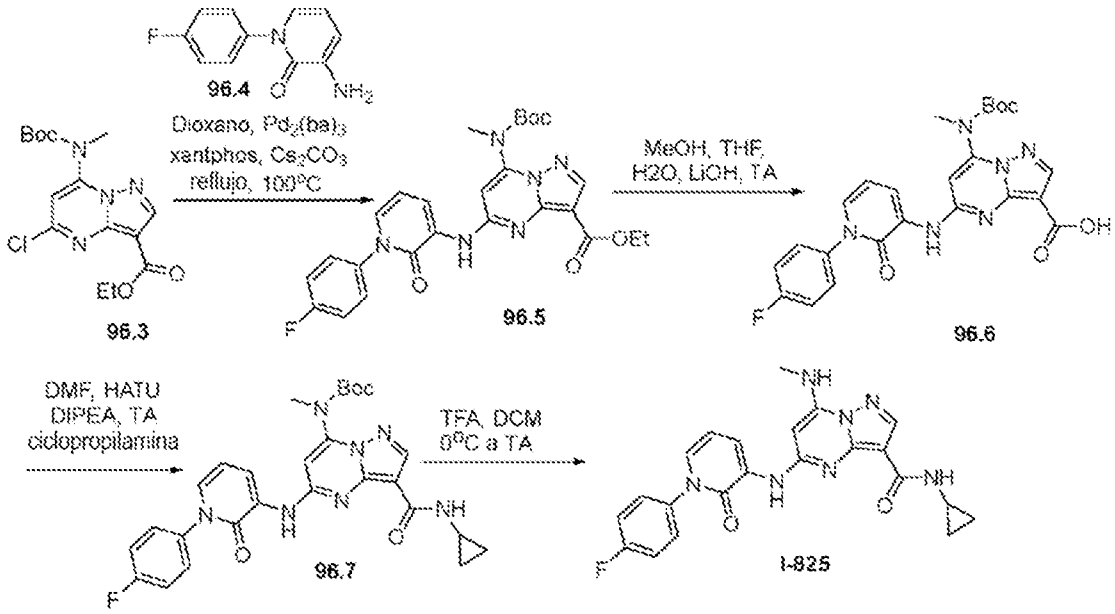
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-937	 **96bbbbb**	MS (ES): *m/z* 435,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,58%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-267	 **96ccccc**	MS(ES): *m/z* 398,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,13 (d, *J* =1,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,35-7,35 (d, *J*=1,6Hz, 1H) , 7,01 (s, 1H), 6,29-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,19-4,16 (t, 2H), 3,66-3,63 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 4H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,50-0,48 (m, 2H).
I-404	 **96eeeee**	MS (ES): *m/z* 434,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,57%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,23-8,20 (t, *J*=12Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 1,91 (s, 3H), 0,80-0,79 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-717	 **96fffff**	MS (ES): *m/z* 421,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,36%, pureza por HPLC: 98,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,98 (bs, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,24 (bs, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-504	 **96ggggg**	MS (ES): *m/z* 448,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,81%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,23-7,22 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-382	 **96hhhhh**	MS (ES): *m/z* 393,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,71%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,61-6,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,06-6,04 (d, *J*=8,4Hz 1H), 3,45 (s, 4H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 1,96 (s, 4H), 0,79-0,75 (m, 2H), 0,59 (bs, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-891		MS (ES): *m/z* 363,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,10%, pureza por HPLC: 99,14%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,57 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,91-6,87 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24 (bs, 1H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H).
I-589	 **96iiiii**	MS (ES): *m/z* 409,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,55-7,51 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,84-6,82 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,46-6,44 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,72 (s ,4H), 3,84 (s, 4H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,83-2,82 (m, 1H), 0,77-0,76 (m, 2H), 0,56 (bs, 2H).
I-203		MS (ES): *m/z* 410,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,32-7,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,37-6,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,91-3,90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).
I-295	 **96jjjjj**	MS (ES): *m/z* 420,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,78%, pureza por HPLC: 97,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,40-6,39 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,84 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,53-0,49 (m, 2H).
I-394	 **96kkkkk**	MS (ES): *m/z* 382,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 3,18-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 4H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 0,81 (bs, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).
I-167		MS (ES): *m/z* 438,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,67%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,33-6,31 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,71-4,70 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,54-3,53 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 1H), 1,24 (bs, 4H), 0,86-0,84 (m, 1H), 0,81-0,78 (m, 1H), 0,49 (bs, 1H).
I-271		MS (ES): *m/z* 434,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 96,98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13-8,012 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,76-6,75 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,76-0,75 (m, 2H), 0,52-0,51 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-191		MS (ES): *m/z* 487,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,32-6,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=12Hz, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,95-1,92 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,49 (bs, 2H).
I-202		MS (ES): *m/z* 410,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,57%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,32-7,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,37-6,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,91-3,90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).
I-550	 **96IIIII**	MS(ES): *m/z* 436,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=8,0Hz, 1H) 7,47-7,45 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 2,86-2,85 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 0,81-0,78 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-1361	 **96mmmmm**	MS (ES): *m/z* 447,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 50,35%, 48,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20-8,11 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,50-7,48 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,20 (m, 2H), 4,86 (bs, 1H), 3,17 (bs, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 3H), 1,89 (bs, 2H), 1,76-1,71 (d, *J*=21,2Hz, 2H), 1,54 (bs, 2H), 0,80-0,79 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-1244 I-1245	 **96mmmmm**	El compuesto intermedio correspondiente a 96.1 en la ruta a I-1361 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): 447,61 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 99,22%, HPLC quiral: 98,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,06 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 1,76 (bs, 3H), 1,56 (bs, 3H), 1,23 (bs, 2H), 0,87-0,84 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): 447,66 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,65%, HPLC quiral: 97,34%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,85 (bs, 1H), 3,07 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,76 (bs, 3H), 1,56 (bs, 3H), 1,24 (bs, 2H), 0,86 (bs, 1H), 0,79-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,49 (bs, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1275		MS (ES): *m/z* 438,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,34%, pureza por HPLC: 95,44%, , RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,36-7,35 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 6,40 (bs, 1H), 6,21(bs, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,23 (bs, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,52 (bs, 2H).
I-1271	 **96nnnnn**	MS (ES): 410,32 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,33%, pureza por HPLC quiral: 49,64%, 50,35%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,54-3,53 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 1,33 (bs, 1H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-1228 I-1227	 **96nnnnn**	El compuesto intermedio correspondiente a 96.1 en la ruta a I-1271 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): 410,70 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,75%, HPLC quiral: 95,92%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,33 (bs, 1H), 1,27-1,21 (m, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): 410,75 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,60%, HPLC quiral: 96,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,34 (bs, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,80-0,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).

Síntesis de N-ciclopropil-5-((1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-107**).



Síntesis del compuesto **96.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **96.3** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.4**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-25** para obtener **96.4.**

Síntesis del compuesto **96.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **96.5** (0,370 g, 50,24%). MS (ES): *m/z* 523,54 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.6**. A una solución de **96.5** (0,370 g, 0,708 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,297 g, 7,08 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **96.6** puro (0,260 g, 74,26%). MS (ES): *m/z* 495,48 $[M+H]^+$.

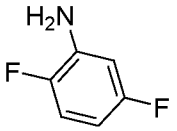
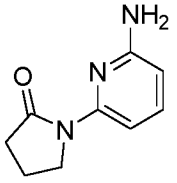
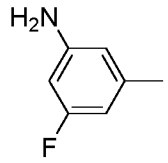
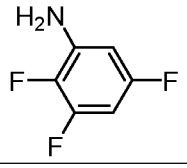
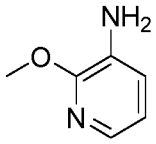
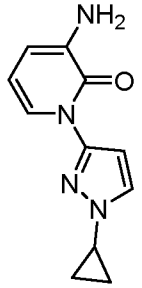
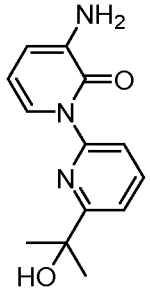
Síntesis del compuesto **96.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **96.7** (0,100 g, 71,29%). MS (ES): *m/z* 534,56 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-107**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-107** (0,060 g, 73,86%), MS (ES): *m/z* 434,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,32%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,41-6,39 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,91-2,88 (m, 4H), 0,82-0,80 (d, *J*=8Hz, 2H), 0,54 (bs, 2H).

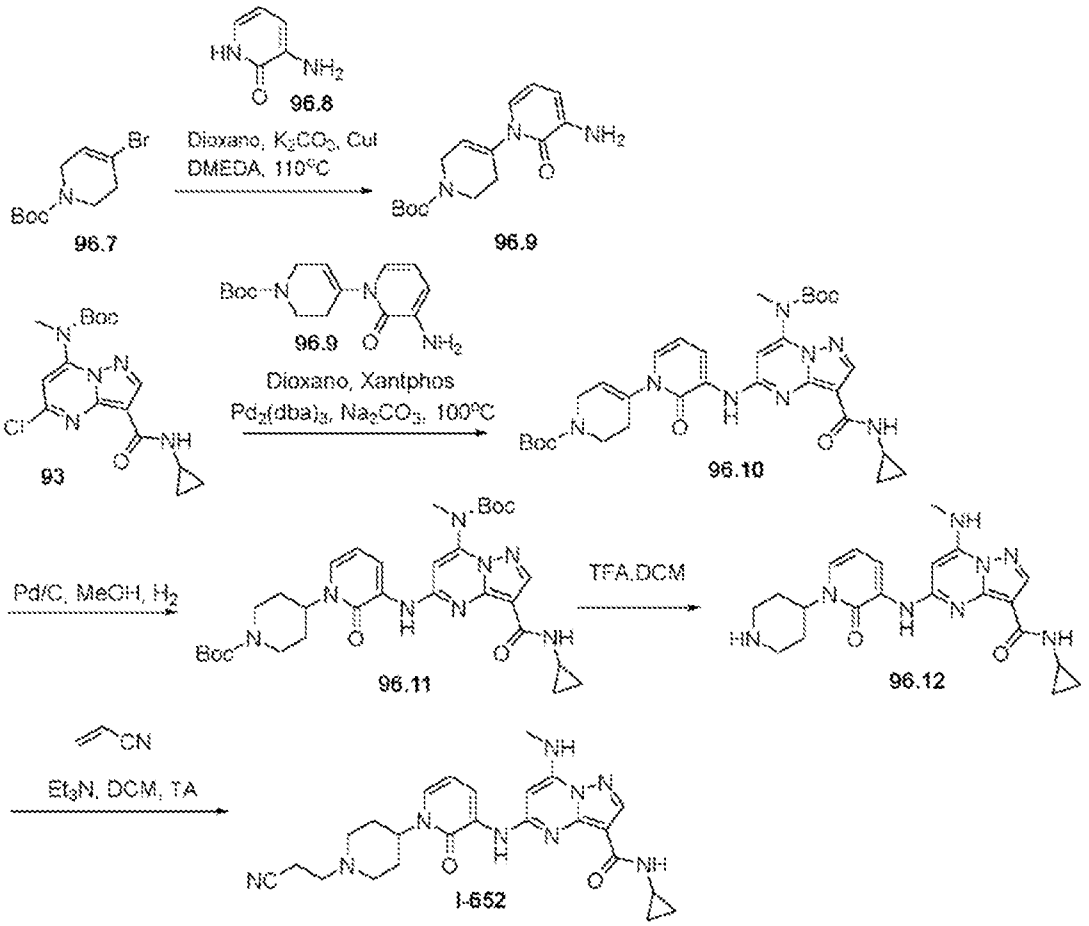
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 28 a continuación. Los compuestos de la Tabla 28 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-825**, donde el compuesto **96.4** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 28.

Tabla 28

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-3	 **96ii**	MS (ES): *m/z* 359,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,12%, pureza por HPLC: 96,01%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 2,79-2,67 (m, 1H), 0,69-0,65 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).
I-7	 **96kk**	MS (ES): *m/z* 407,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,35%, pureza por HPLC: 97,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,22 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,99-7,99 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,79-7,75 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,24-7,22 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,77 (bs, 1H), 4,14-4,10 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 3,19-3,18 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,98-2,97 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,62-2,58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,10-2,06 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H), 0,56 (bs, 2H).
I-6		MS (ES): m/z 355,3 [M+H]+, pureza por LCMS: 96,35%, pureza por HPLC: 95,23%, RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz): 9,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,80Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,42-7,39 (d, *J*=11,2Hz 1H), 7,02 (s, 1H), 6,73-6,71(d, *J*=9,2, 1H), 5,54 (S, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,74-0,70 (m, 2H), 0,48-0,45 (m, 2H).
I-5		MS (ES): *m/z* 377,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,61%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,70 (t, *J*=5,6Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,94-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H), 0,71-0,66 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).
I-8		MS (ES): *m/z* 354,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,92%, pureza por HPLC: 97,7%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).
I-98		MS (ES): *m/z* 446,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,75-6,74 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 1,11-1,05 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,80-0,78 (d, *J*=8Hz, 2H), 0,51 (s, 2H).
I-155		MS(ES): *m/z* 475,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,17%, pureza por HPLC: 98,66%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,76-7,74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,91-2,89 (m, 3H),1,48 (s, 6H), 0,80-0,78 (m, 2H), 0,53 (bs, 2H).

Síntesis de 5-((1-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-652**).



Síntesis del compuesto **96.9**. A una solución de **96.7** (1,0 g, 3,81 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (50 ml), se añadió **96.8** (0,545 g, 4,95 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,31 g, 9,52 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,083 g, 0,95 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,108 g, 0,57 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96.9**. (0,450 g, Rendimiento: 40,49%). MS (ES): *m/z* 292,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **93**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 27 (**I-127**) utilizando el compuesto **96.9** para obtener **93**. (Rendimiento: 57,16%), MS (ES): *m/z* 366,82 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **96.10**. (0,240 g, Rendimiento: 70,72%). MS (ES): *m/z* 621,3 $[M+H]^+$

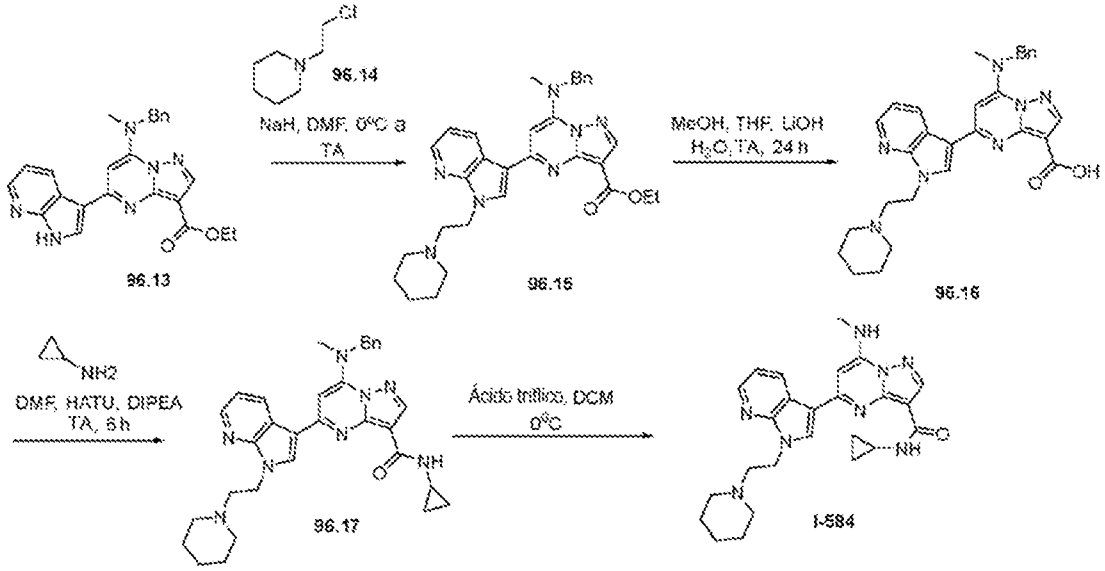
Síntesis del compuesto **96.11.** A una solución de **96.10** (0,240 g, 0,38 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,070 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 92% para obtener **96.11** puro. (0,190 g, 78,91%). MS (ES): *m/z* 623,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.12**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **96.12**. (0,160 g, rendimiento: 93,09%). MS (ES): *m/z* 423,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-652**. A una solución de **96.12** (0,160 g, 0,37 mmol, 1 eq) y acrilonitrilo (0,022 g, 0,43 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,074 g, 0,74 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida

para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **I-652** puro (0,035 g, 19,43%). MS (ES): *m/z* 476,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,34,6,30 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=10,5Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 4,72-2,66 (m, 4H), 2,25-2,19 (t, *J*=11,2Hz, 3H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 0,80-0,79 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,50 (bs, 2H).

Síntesis de N-ciclopropil-7-(metilamino)-5-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1, 5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-584**).



Síntesis del compuesto **96.13**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-582** utilizando el compuesto **96.14** para obtener **96.13** (Rendimiento: 99,41%). MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.15**. Se añadió hidruro de sodio (0,225 g, 5,6 mmol, 4,0 eq) a una solución de **96.13** (0,600 g, 1,4 mmol, 1,0 eq) en N-N-dimetilformamida (12 ml) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, se añadió **96.14** (0,780 g, 4,22 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en metanol en diclorometano al 2-3% para obtener **96.15** puro (0,420 g, 54,23%). MS (ES): *m/z* 538,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.16**. A una solución de **96.15** (0,400 g, 0,744 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,315 g, 7,44 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se filtró y se secó al vacío para obtener **96.16** puro (370 mg, 97,37%). MS (ES): *m/z* 510,2 $[M+H]^+$.

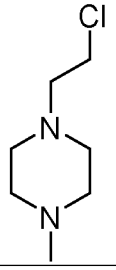
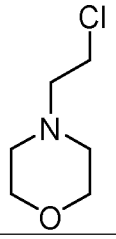
Síntesis del compuesto **96.17**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **96.17** (0,130 g, 67,01%). MS (ES): *m/z* 549 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-584**. Una mezcla de **96.17** (0,130 g, 0,236 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se le añadió ácido tríflico (1 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-584** (0,045 g, 41,67%), MS (ES): *m/z* 459,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67-8,63 (m, 2H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,26 (bs, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,49-4,46 (t, *J*=13,6Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,79-2,76 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 2,52-2,46 (m, 4H), 1,48-

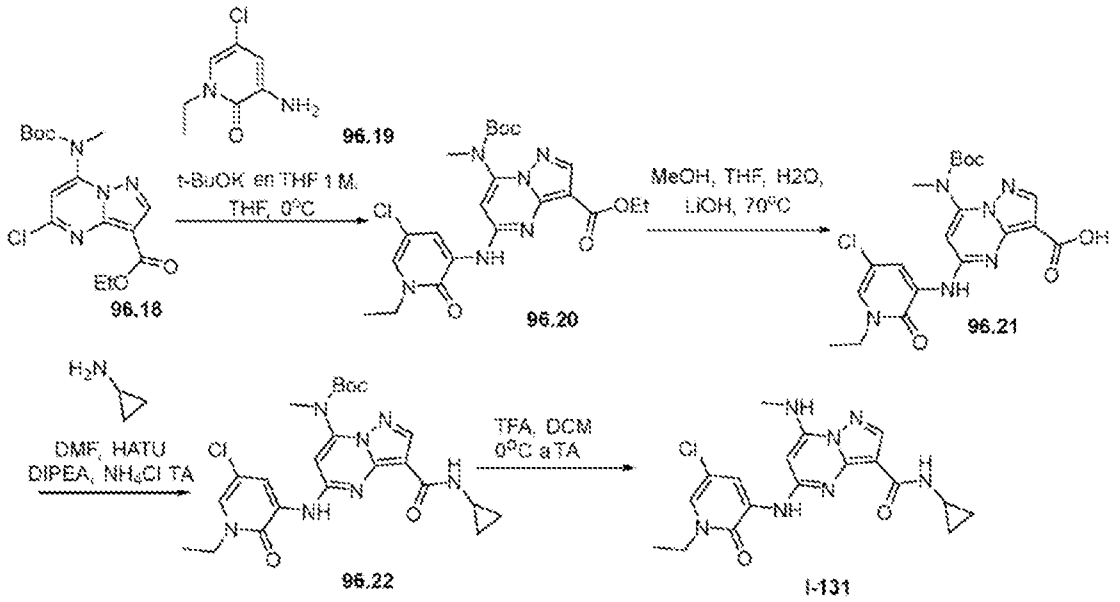
1,46 (m, 4H), 1,40-1,37 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 29 a continuación. Los compuestos de la Tabla 29 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-584**, donde el compuesto **96.14** se reemplazó con el reactivo indicado en la **Tabla 29**.

Tabla 29

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-616		MS(ES): *m/z* 474,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68-8,63 (m, 2H), 8,41-8,27 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,34-2,30 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 0,88-0,86 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 0,63 (bs, 2H).
I-582		MS (ES): *m/z* 461,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,08%, pureza por HPLC: 96,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,63-8,61 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,50-4,47 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,10-3,07 (m, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 4H) 0,85-0,83 (m, 2H), 0,56-0,54 (m, 2H).
I-477	4-yodobutano	MS (ES): *m/z* 404,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,66%, pureza por HPLC: 97,27%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37-8,24 (m, 3H), 7,30 (bs, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,94 (bs, 1H), 1,92-1,88 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H) 0,96-0,86 (m, 5H), 0,63 (bs, 2H).

Síntesis de 5-((5-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-133**).



Síntesis del compuesto **96.18**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **96.18**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.19**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el **Ejem**plo 103 (**I-35**).

Síntesis del compuesto **96.20**. A una solución de **96.18** (0,20 g, 0,56 mmol, 1,0 eq) y **96.19** (0,11 g, 0,67 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,1 ml, 1,12 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **96.20** puro (0,11 g, 39,75%). MS (ES): *m/z* 491,95 $[M+H]^+$

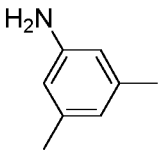
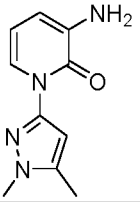
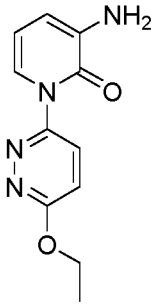
Síntesis del compuesto **96.21**. A una solución de **96.20** (0,11 g, 0,22 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,09 g, 2,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 70°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **96.21** (0,06 g, 62,67%). MS (ES): *m/z* 463,89 $[M+H]^+$.

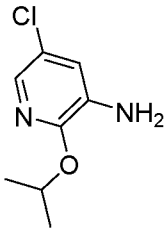
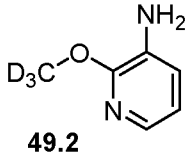
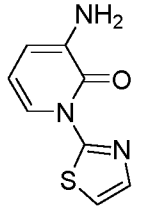
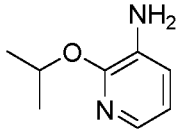
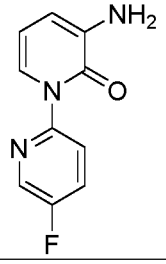
Síntesis del compuesto **96.22**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **96.22** (Rendimiento: 70,97%). MS (ES): *m/z* 402,86 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-133**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-133**. (Rendimiento: 52,36%). MS (ES): *m/z* 401,86 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,85%, pureza por HPLC: 96,35%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,66-7,65 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,79-2,78 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 0,75-0,74 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 0,56 (bs, 2H).

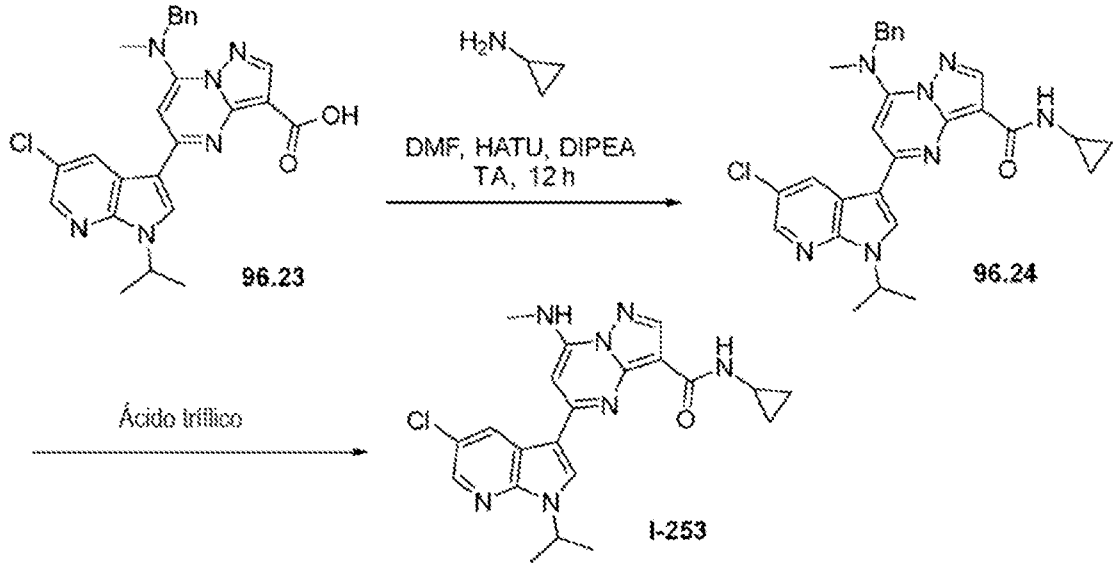
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 30 a continuación. Los compuestos de la Tabla 30 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-133**, donde el compuesto **96.19** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 30.

Tabla 30

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1		MS(ES): *m/z* 351,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,68%, pureza por HPLC: 96,09%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).
I-138		MS (ES): *m/z* 434,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,67%, pureza por HPLC: 97,12%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 0,78-0,76 (d, *J*=4,8Hz, 2H).
I-118		MS (ES): *m/z* 462,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,33%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 6,49-6,48 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,90-2,86 (m, 4H), 1,45-1,43 (t, *J*=8Hz, 3H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-150		MS (ES): *m/z* 416,88 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,22%, pureza por HPLC: 98,41%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,33-8,33 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,76-7,69 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,35-1,23 (m, 6H), 1,23-1,97 (m, 1H), 0,714-0,69 (m, 1H).
I-90	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 408,09 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,41%, pureza por HPLC: 98,52%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29 (s, 1H), 8,41-8,39 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,47-7,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,67 (s, 1H), 0,66-0,65 (d, *J*=4Hz, 2H), 0,25 (s, 2H).
I-157		MS (ES): *m/z* 423,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,45%, pureza por HPLC: 96,95%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,78 (bs, 2H).
I-146		MS (ES): *m/z* 382,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,12%, pureza por HPLC: 96,13%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,66 (s, 1H), 8,17-8,17 (d, *J*=1,2Hz, 2H), 7,91-7,91 (m, 2H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,78-2,76 (m, 1H), 1,33-1,31 (m, 6H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,35-0,312 (m, 2H).
I-116		MS (ES): *m/z* 435,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,20%, pureza por HPLC: 95,44%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15 (s, 1H), 8,678-8,672 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,47-6,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,91-2,87 (m, 4H), 0,81-0,80 (d, *J*=4Hz, 2H), 0,53 (m, 2H).

Síntesis de 5-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3 carboxamida (**I-253**).

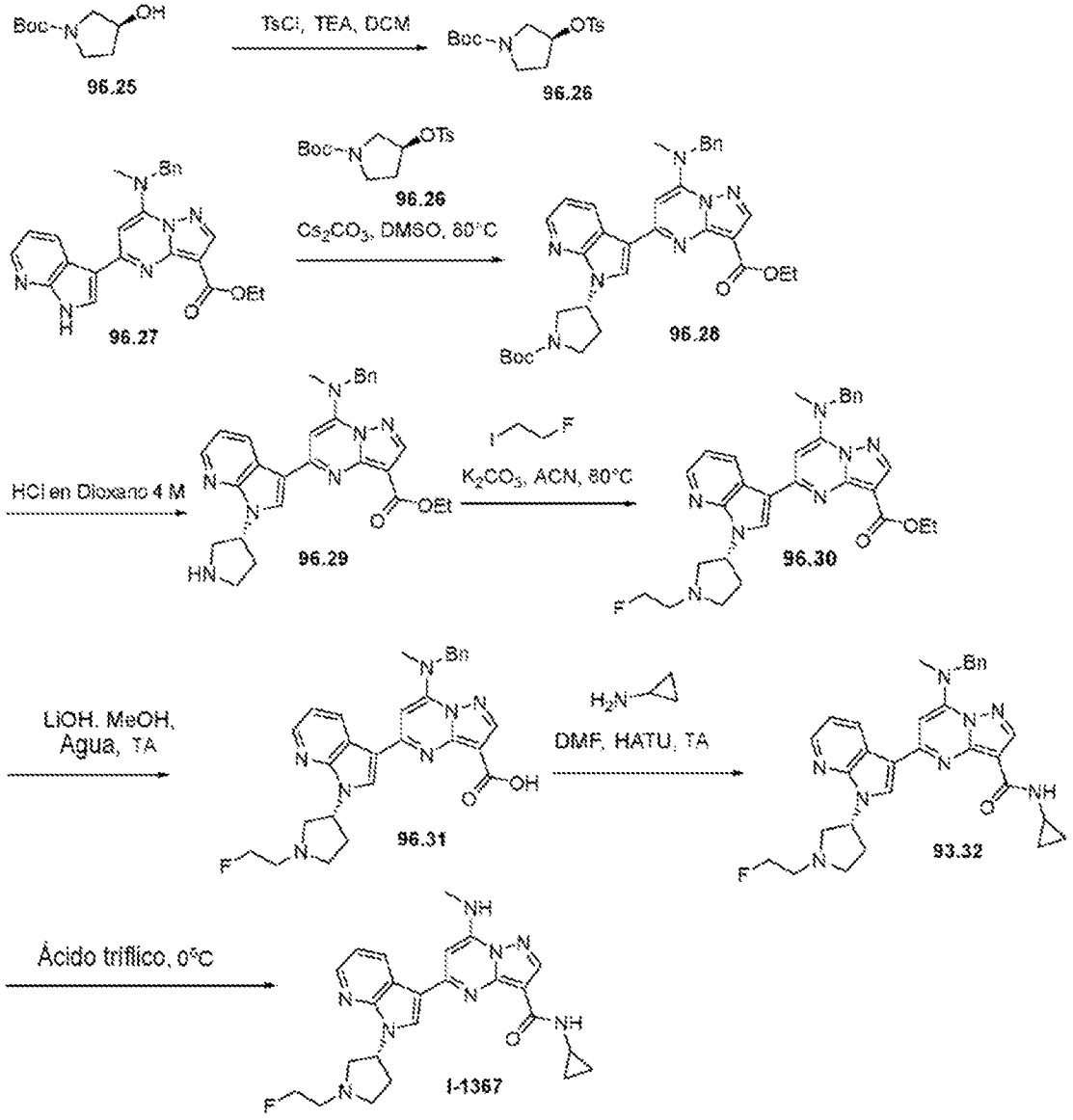


Síntesis del compuesto **96.23**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103 (**I-272**) para obtener **96.23.**

Síntesis del compuesto **96.24**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **96.24** (0,063 g, 58,21%). MS (ES): *m/z* 515,03 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-253**. La mezcla de **96.24** (0,063 g, 0,122 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-253** (0,025 g, 50,04%), MS (ES): *m/z* 424,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,47%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40-8,37 (d, *J*=12Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,15 (bs, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,90 (bs, 1H), 1,57 (s, 6H), 0,83 (bs, 2H), 0,64 (bs, 2H) .

Síntesis de (R)-N-ciclopropil-5-(1-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1367**).



Síntesis del compuesto **96.26**. A una solución de **96.25** (1,0 g, 5,34 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml) se añadieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,0 g, 5,34 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,646 g, 6,40 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la

mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **96.26** puro (0,8 g, 43,87%). MS (ES): *m/z* 342,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.27**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-960** para obtener **96.27**. (Rendimiento: 83,64%), MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **96.28**. A una solución de **96.27** (1,0 g, 2,34 mmol, 1,0 eq) y **96.26** (1,5 g, 4,68 mmol, 2,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,52 g, 4,68 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **96.28** puro. (0,6 g, 42,96%). MS (ES): *m/z* 596,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.29**. A **96.28** (0,6 g, 1,00 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **96.29** (0,450 g, rendimiento: 90,15%), MS (ES): *m/z* 596,24 $[M+H]^+$.

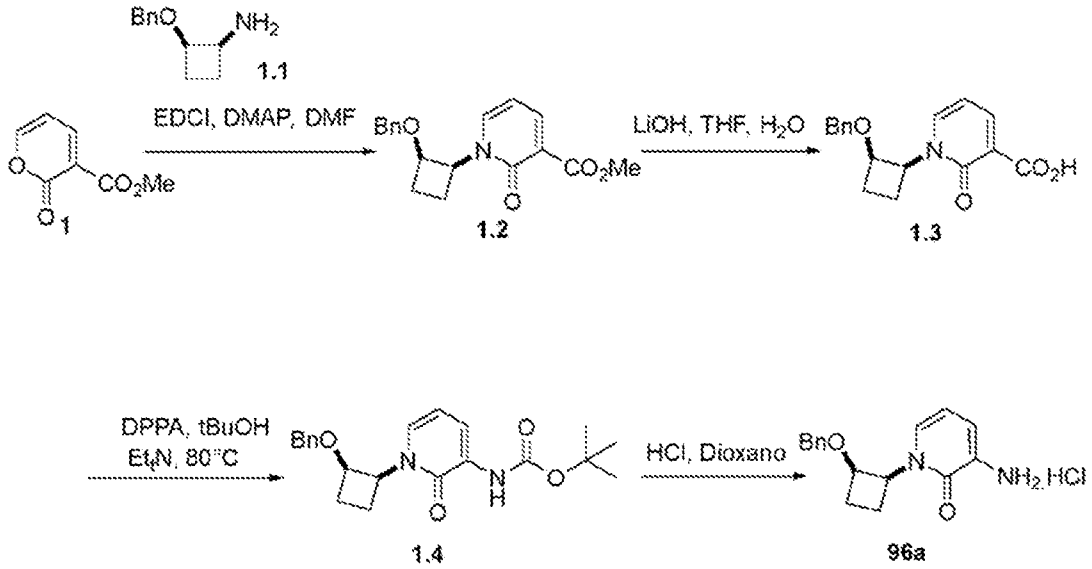
Síntesis del compuesto **96.30**. A una solución de **96.29**. (0,4 g, 0,80 mmol, 1 eq) y 2-fluoroyodoetano (0,167 g, 0,96 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,220 g, 1,6 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96.30** puro. (0,310 g, 70,91%). MS (ES): *m/z* 542,26 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **96.31**. A una solución de **96.30** (0,310 g, 0,57 mmol, 1,0 eq), en metanol: agua (6 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,136 g, 5,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **96.31** puro. (0,262 g, 89,63%). MS (ES): *m/z* 514,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96.32**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **96.32**. (0,090 g, 64,34%), MS (ES): 553,28 $[M+H]^+$

Síntesis de **I-1367**. Una solución de **96.32** (0,090 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1367** (0,058 g, 77,00%), MS (ES): *m/z* 463,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,14%, pureza por HPLC: 98,39% , HPLC quiral: 96,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,55 (bs, 1H), 4,68-4,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,56-4,53 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,94-2,91(m, 4H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 0,87-0,83 (m, 2H), 0,59 (bs, 2H).

Síntesis del compuesto intermedio **96a**



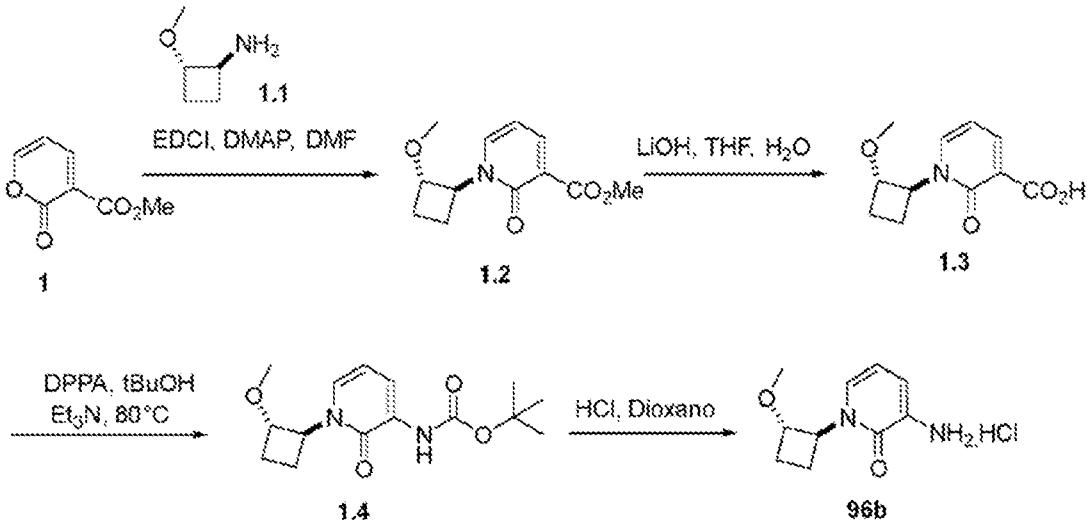
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.** (1,0 g, 6,48 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió **1.1** (1,14 g, 6,48 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,3 g, 8,42 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,157 g, 1,29 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,680 g, 33,45%). MS (ES): *m/z* 314,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,680 g, 2,17 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,520 g, 21,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,490 g, 75,44%). MS (ES): *m/z* 300,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3**. (0,490 g, 1,63 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,279 g, 2,77 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,582 g, 2,11 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,4 g, 65,96%). MS (ES): *m/z* 371,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96a**. A una solución enfriada de **1.4** (0,4 g, 1,07 mmol, 1 eq) en dioxano (8 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96a** puro (0,3 g, 90, 56%). MS (ES): *m/z* 307,12 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96b**



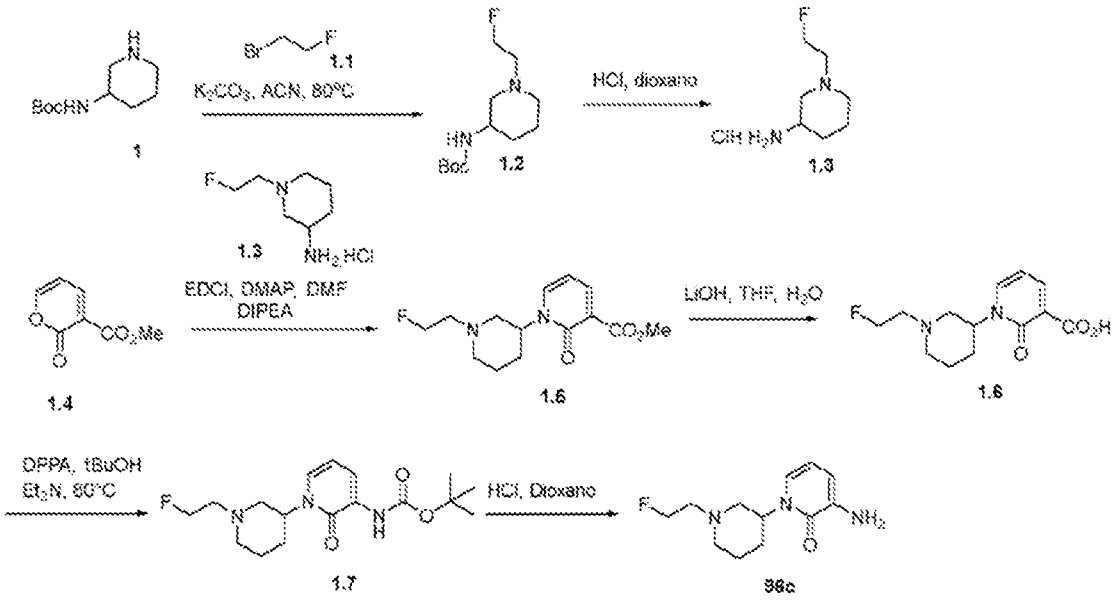
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.** (0,5 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió **1.1** (0,327 g, 3,24 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,653 g, 4,21 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,078 g, 0,64 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,390 g, 50,67%). MS (ES): *m/z* 238,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (0,390 g, 1,64 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (5 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,393 g, 16,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,3 g, 81,76%). MS (ES): *m/z* 224,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,3 g, 1,34 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,229 g, 2,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,478 g, 1,74 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,275 g, 69,52%). MS (ES): *m/z* 295,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96b**. A una solución enfriada de **1.4** (0,275 g, 0,93 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96b** puro (0,2 g, 92,80%). MS (ES): *m/z* 231,09 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96c**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2,0 g, 10,0 mmol, 1,0 eq), y **1.1** (1,5 g, 12,0 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (60 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (3,4 g, 25 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro. (2,0 g, 81,31%). MS (ES): *m/z* 247,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.2** (2,0 g, 8,11 mmol, 1 eq) en dioxano (40 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.3** puro (1,5 g, 97,77%). MS (ES): *m/z* 183,10 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.4** (1,5 g, 9,73 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió **1.3** (1,7 g, 9,73 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,9 g, 12,64 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,236 g, 1,94 mmoles, 0,2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,878 g, 6,81 mmol, 0,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.5.** (0,6 g, 21,84%). MS (ES): *m/z* 283,14 $[M+H]^+$.

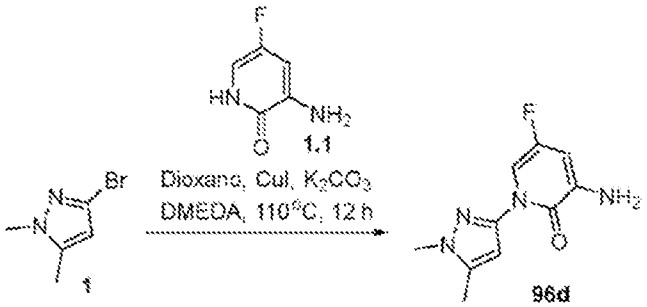
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,670 g, 2,37 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,568 g, 23,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro. (0,580 g, 91,09%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,580 g, 2,16 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,370 g, 3,67 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,77 g, 2,80 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,470 g, 64,05%). MS (ES): *m/z* 340,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96c.** A **1.7** (0,470 g, 1,38 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-

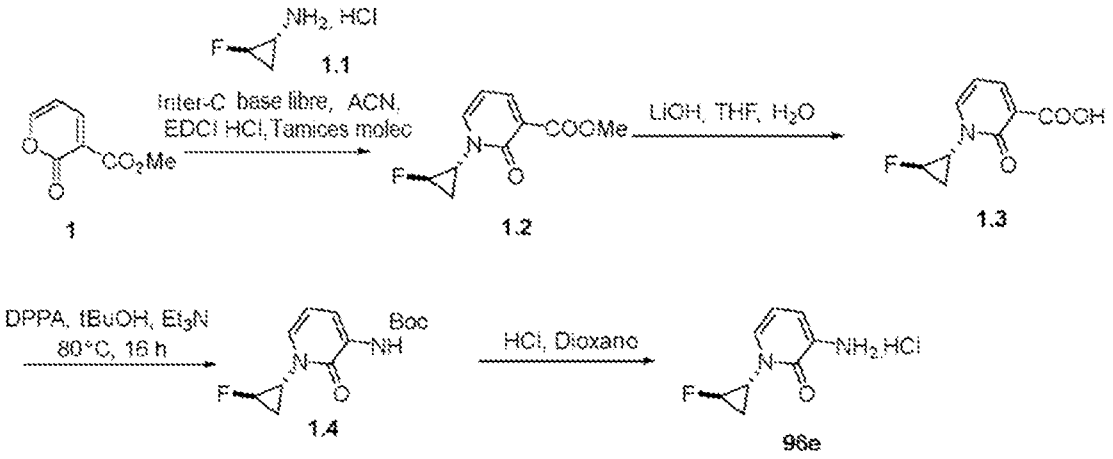
dioxano 4 M (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **96c**. (Rendimiento: 90,54%), MS (ES): *m/z* 240,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96d.**



Síntesis del compuesto intermedio **96d**. A una solución de **1** (1 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,8 g, 8,57 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,57 g, 11,42 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,20 g, 2,28 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,216 g, 1,14 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96d** (0,550 g, Rendimiento: 43,32%). MS (ES): *m/z* 223,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96e**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,5 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (10 ml) se añadió **1.1** (0,395 g, 3,56 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,652 g, 4,21 mmol, 1,3 eq) y tamices moleculares. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2.** (0,320 g, 46,71%). MS (ES): *m/z* 212,07 $[M+H]^+$.

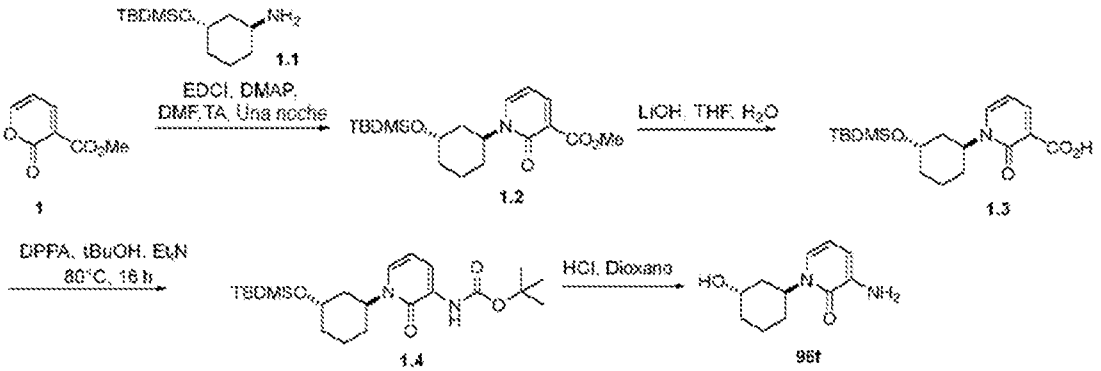
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,320 g, 1,51 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,362 g, 15,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El

producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,265 g, 88,70%). MS (ES): *m/z* 198,05 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,265 g, 1,34 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,230 g, 2,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,478 g, 1,74 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,160 g, 44,37%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96e.** A una solución enfriada de **1.4** (0,160 g, 0,59 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96e** puro (0,125 g, 98,33%). MS (ES): *m/z* 205,05 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96f**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,5 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió **1.1** (0,816 g, 3,56 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,652 g, 4,21 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,078 g, 0,64 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,360 g, 30,36%). MS (ES): *m/z* 366,21 $[M+H]^+$.

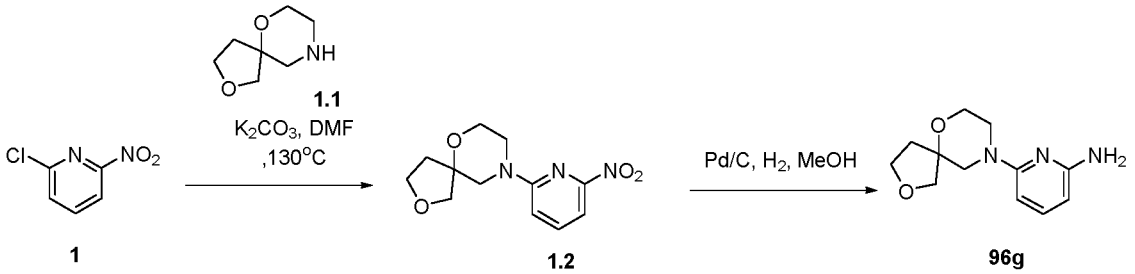
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,360 g, 0,98 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,235 g, 9,8 mmoles, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,262 g, 75,68%). MS (ES): *m/z* 352,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,262 g, 0,74 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,126 g, 1,25 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,264 g, 0,96 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,160 g, 50,79%). MS (ES): *m/z* 423,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96f**. A **1.4** (0,160 g, 0,37 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-

dioxano 4 M (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **96f**. (0,100 g, Rendimiento: 95,13%), MS (ES): *m/z* 209,12 $[M+H]^+$.

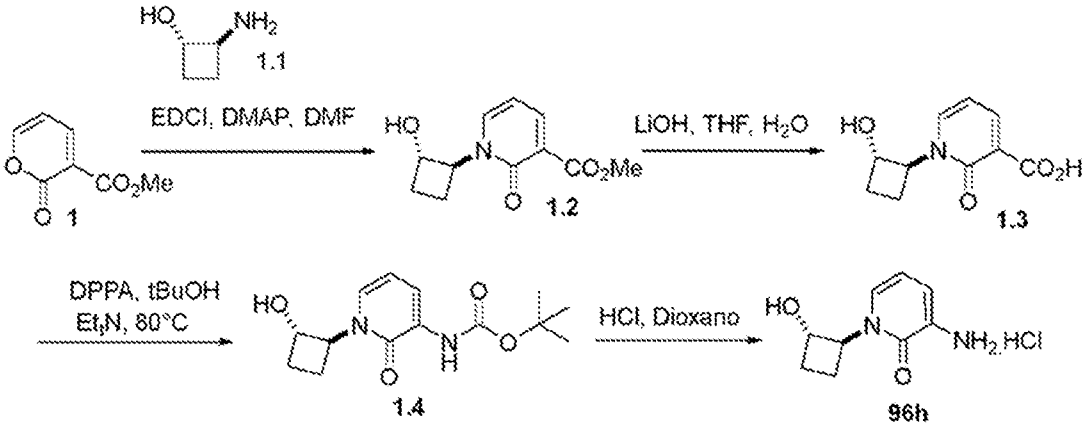
Síntesis del compuesto intermedio **96 g**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución del compuesto **1** (0,300 g, 1,89 mmol, 1,0 eq) y el compuesto **1.1** (0,270 g, 1,89 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (3 ml) se añadió carbonato de potasio (0,782 g, 5,67 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min y se calentó a 130°C durante 8 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** (0,230 g, Rendimiento: 45,82%). MS (ES): *m/z* 266,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96g**. A una solución de **1.2** (0,230 g, 0,86 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,104 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **196g** puro (0,200 g, 98,04%). MS (ES): *m/z* 236,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96h**



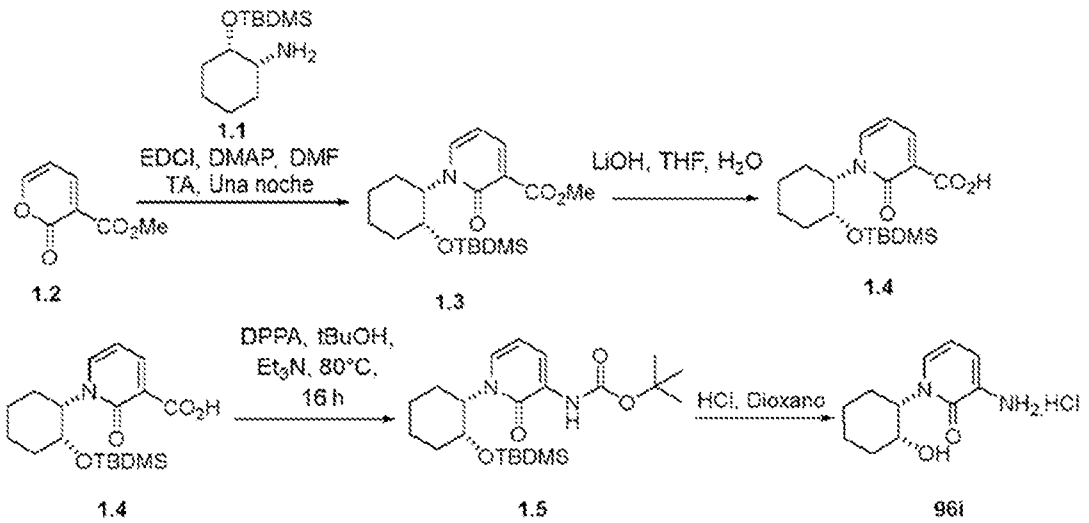
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,8 g, 5,19 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.1** (0,451 g, 5,19 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,28 g, 6,747 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,158 g, 1,29 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (0,520 g, 44,88%). MS (ES): *m/z* 224,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución de **1.2** (0,520 g, 2,33 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,979 g, 23,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.5** puro (0,410 g, 84,5%). MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución de **1.3** (0,41 g, 1,96 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,333 g, 3,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,700 g, 2,54 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,230 g, 41,86%). MS (ES): *m/z* 281,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96h**: A una solución enfriada de **1.4** (0,230 g, 0,820 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96h** puro (0,150 g, 84,38%). MS (ES): *m/z* 217,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96i**



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (2,0 g, 1,31 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió imidazol (1,5 g, 6,55 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Además se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,98 g, 1,96 mmol, 1,5 eq) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto **1.1** (1,2 g, 39,65%). MS (ES): *m/z* 230,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución enfriada de **1.2** (0,65 g, 6,49 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (1,0 g, 6,49 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,65 g, 8,43 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,62 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.3** (0,6 g, 38,92%). MS (ES): *m/z* 366,55 $[M+H]^+$.

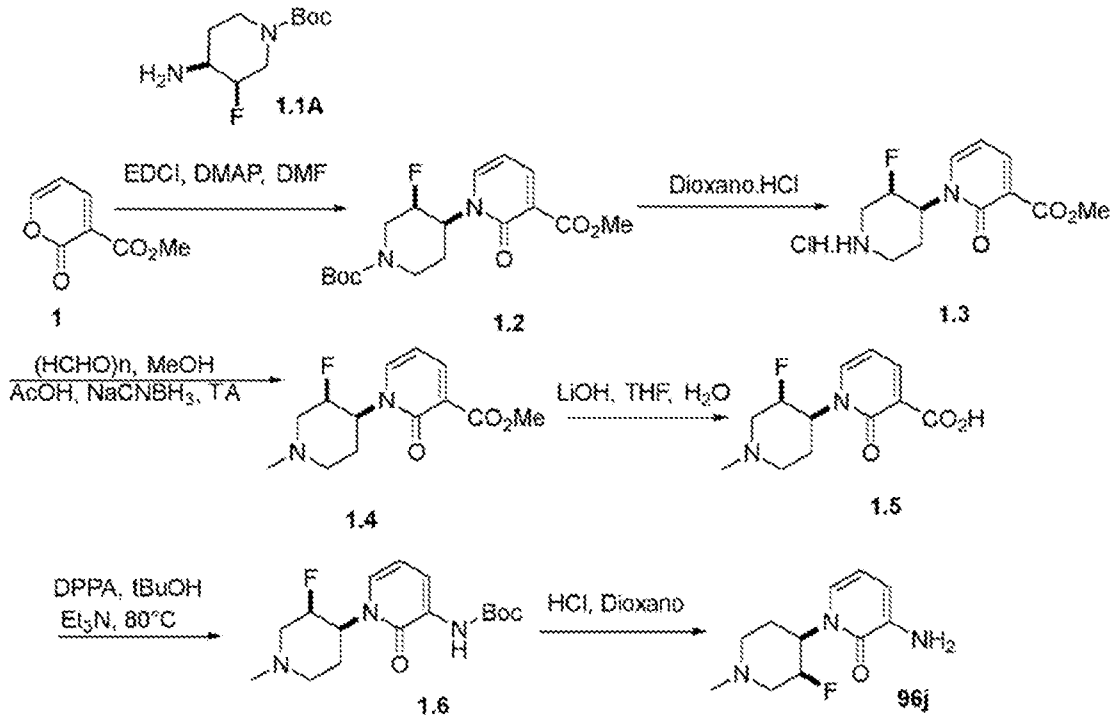
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,6 g, 1,64 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol:

agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,69 g, 1,64 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.4** puro (0,5 g, 86,66%). MS (ES): *m/z* 352,52 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,50 g, 1,42 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,25 g, 2,41 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,51 g, 1,85 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.5** puro (0,3 g, 49,90%). MS (ES): *m/z* 423,64 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96i**. A una solución enfriada de **1.5** (0,3 g, 0,709 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96i** puro (0,12 g, 94,70%). MS (ES): *m/z* 209,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96j**



Síntesis del compuesto **1.1A:** El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-608** para obtener **1.1A**.

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución enfriada de **1** (2 g, 12,98 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.1** (2,83 g, 12,98 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,22 g, 16,88 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,39 g, 3,5 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (1,6 g, 34,94%). MS (ES): *m/z* 355,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: El compuesto **1.2** (1,6 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.3** (1,6 g, 76,19%). MS (ES): *m/z* 290 $[M+H]^+$.

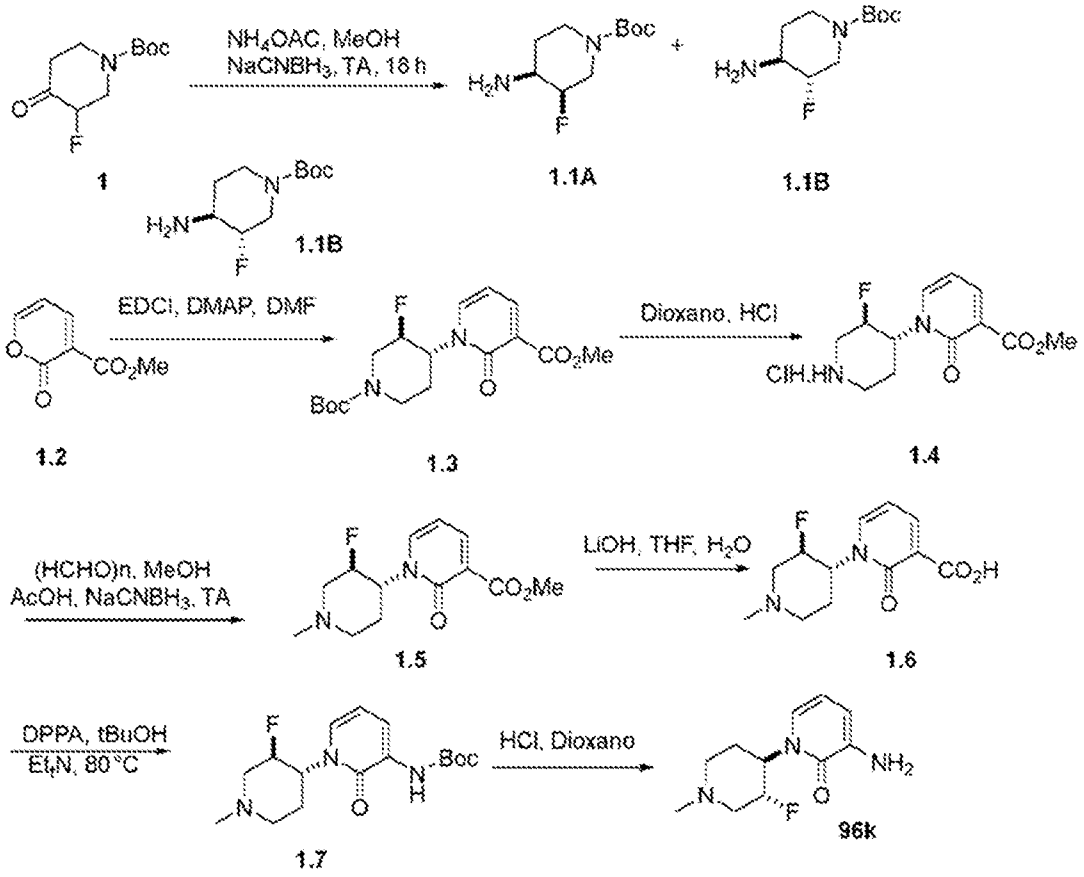
Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución enfriada de **1.3** (1,6 g, 5,55 mmol, 1,0 eq), en metanol (20 ml) se añadieron formaldehído (0,827g, 27,58 mmol, 5,0 eq) y ácido acético (1,9 g, 33 mmoles, 6 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 min y se añadió cianoborohidruro de sodio (1,02 g, 16,88 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.4** (0,8 g, 54,18%). MS (ES): *m/z* 269,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución de **1.4** (0,5 g, 1,86 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,78 g, 18,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.5** puro (0,350 g, 73,86%). MS (ES): *m/z* 255,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución de **1.5** (0,350 g, 1,33 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,236 g, 2,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,475 g, 1,72 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.6** puro (0,220 g, 49,12%). MS (ES): *m/z* 326,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96j**: A una solución enfriada de **1.6** (0,220 g, 0,670 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96j** puro (0,150 g, 98,48%). MS (ES): *m/z* 226,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96k**



Síntesis del compuesto **1.1A** y **1.1B**: A una solución enfriada de **1** (0,2 g, 0,92 mmol, 1,0 eq), en metanol (20 ml) se añadió acetato de amonio (0,499 g, 6,48 mmol, 7,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,085 g, 1,3 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.1A** (0,02 g, 19,91%) MS (ES): *m/z* 219,35 $[M+H]^+$ y **1.1B** (0,02 g, 19,91%) MS (ES): *m/z* 219,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución enfriada de **1.2** (2 g, 12,98 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.1B** (2,83 g, 12,98 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,22 g, 16,88 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,39 g, 3,5 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.3** (1,6 g, 34,94%). MS (ES): *m/z* 355,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4:** El compuesto **1.3** (1,6 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.4** (1,6 g, 76,19%). MS (ES): *m/z* 290 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución enfriada de **1.4** (1,6 g, 5,55 mmol, 1,0 eq), en metanol (20 ml) se añadieron formaldehído (0,827 g, 27,58 mmol, 5,0 eq) y ácido acético (1,9 g, 33 mmoles, 6 eq) a 0°C. La

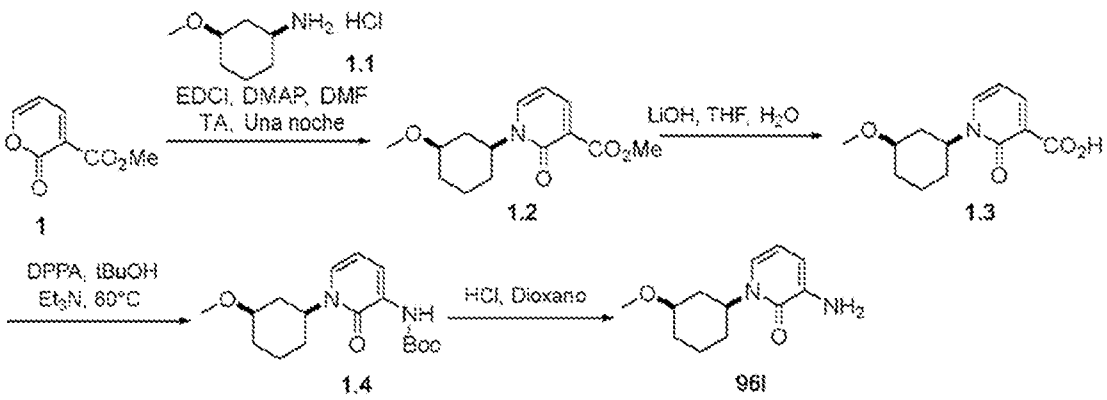
mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió cianoborohidruro de sodio (1,02 g, 16,88 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.5** (0,8 g, 54,18%). MS (ES): *m/z* 269,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución de **1.5** (0,5 g, 1,86 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,78 g, 18,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro (0,350 g, 73,86%). MS (ES): *m/z* 255,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución de **1.6** (0,350 g, 1,33 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,236 g, 2,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,475 g, 1,72 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,220 g, 49,12%). MS (ES): *m/z* 326,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96k**: A una solución enfriada de **1.7** (0,220 g, 0,670 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96k** puro (0,150 g, 98,48%). MS (ES): *m/z* 226,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96l**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,5 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió **1.1** (0,536 g, 3,24 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,807 g, 4,21 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,078 g, 0,64 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **1.2**. (0,420 g, 48,80%). MS (ES): *m/z* 266,1 $[M+H]^+$.

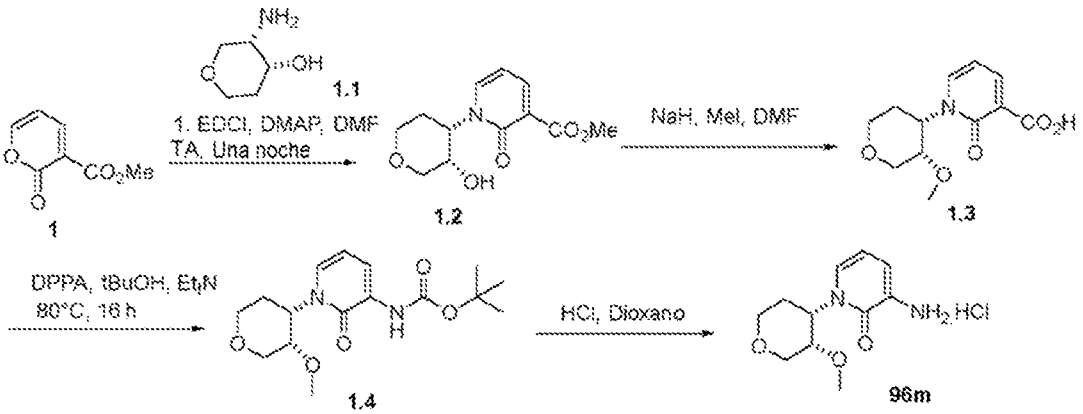
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,420 g, 1,58 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,379 g, 15,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,240 g, 60,33%). MS (ES): *m/z* 252,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,240 g, 0,95 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,162 g, 1,61 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,338 g, 1,23 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.4** puro. (0,2 g, 64,95%). MS (ES): *m/z* 323,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96l**. A **1.4** (0,2 g, 0,62 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **96l**. (0,140 g, 94,28%). MS (ES): *m/z* 223,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96m**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,6 g, 3,89 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió **1.1** (0,455 g, 3,89 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,968 g, 5,05 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,093 g, 0,77 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **1.2.** (0,450 g, 45,64%). MS (ES): *m/z* 254,1 $[M+H]^+$.

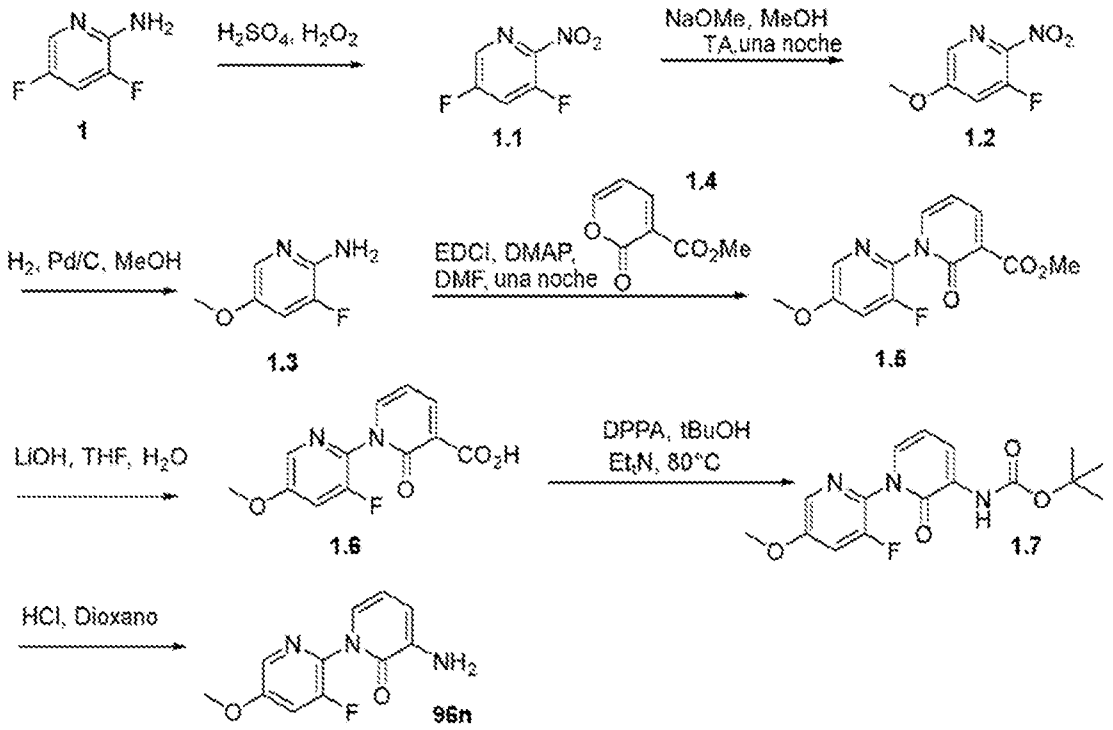
Síntesis del compuesto **1.3**. A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,055 g, 2,30 mmol, 1,3 eq, dispersión al 60%) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota una solución de **1.2** (0,450 g, 1,77 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 20 min en las mismas condiciones y se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,301 g, 2,12 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **1.3** puro (0,340 g, 75,56%). MS (ES): *m/z* 254,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,340 g, 1,34 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,229 g, 2,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,478 g, 1,74 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó

adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.4** puro (0,280 g, 64,30%). MS (ES): *m/z* 325,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96m.** A **1.4** (0,280 g, 0,86 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **96m**. (0,190 g, 84,43%). MS (ES): *m/z* 261,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96n**



Síntesis del compuesto **1.1**. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30%) (60 ml) en H_2SO_4 concentrado (120 ml). Se añadió gota a gota una solución de **1** (10 g, 76,92 mmol, 1,0 eq) en H_2SO_4 concentrado (180 ml) a 0°C en la primera solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se basificó con bicarbonato de sodio. Las sales insolubles resultantes se filtraron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.1**. (4,4 g, 35,76%), MS (ES): *m/z* 161,01 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1.1** (4,4 g, 27,5 mmol, 1,0 eq) en metanol (95 ml) se añadió gota a gota metóxido de sodio (1,63 g, 30,25 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a TA durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 24% para obtener **1.2** (0,670 g, 14,16%), MS (ES): *m/z* 173,03 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,670 g, 3,89 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 92% para obtener **1.3** puro (0,520 g, 93,98%). MS (ES): *m/z* 143,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.4** (0,180 g, 1,16 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.3** (0,164 g, 1,16 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C

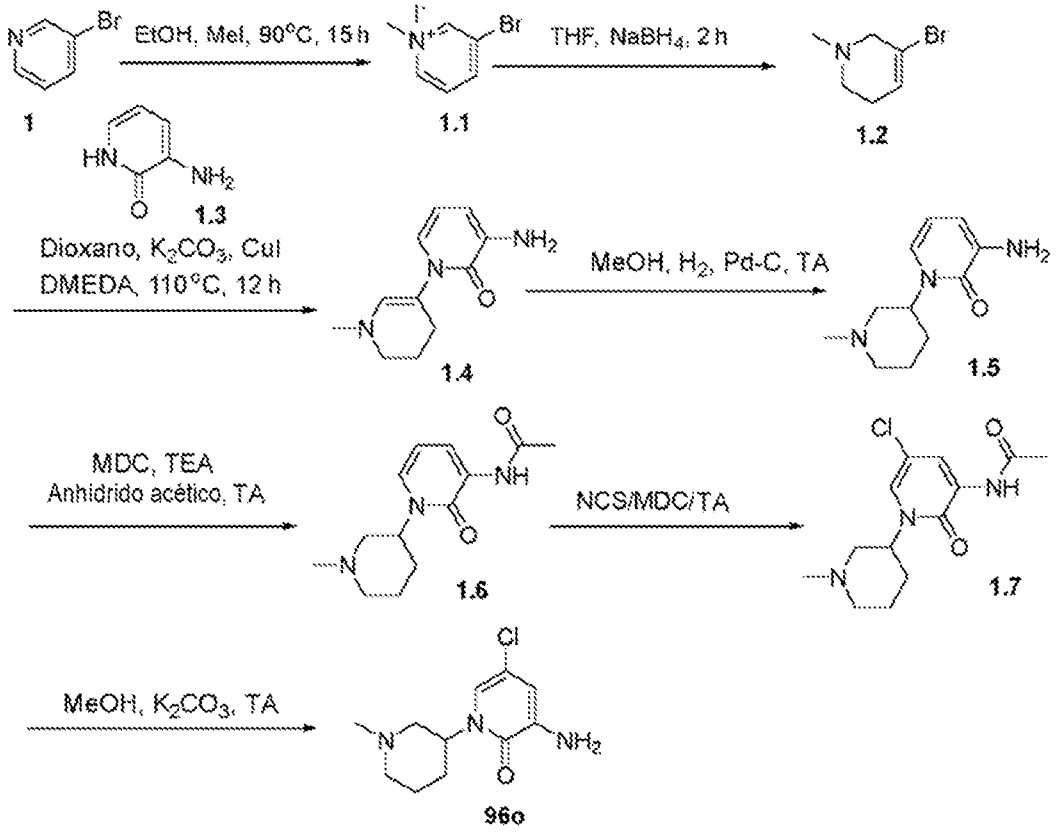
durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,288 g, 1,50 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,028 g, 0,23 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **1.5**. (0,210 g, 64,62%). MS (ES): *m/z* 279,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,210 g, 0,75 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,125 g, 3,0 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.6** puro (0,180 g, 90,26%). MS (ES): *m/z* 265,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6.** (0,180 g, 0,68 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (4 ml) se añadió trietilamina (0,116 g, 1,15 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,242 g, 0,88 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.7** puro (0,125 g, 54,72%). MS (ES): *m/z* 336,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96n.** A una solución enfriada de **1.7** (0,125 g, 0,37 mmol, 1 eq) en dioxano (1 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96n** puro. (0,070 g, 79,84%). MS (ES): *m/z* 236,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96o**



Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución de **1** (12 g, 75,94 mmol, 1,0 eq) en etanol (120 ml) se añadió yoduro de metilo (54 g, 379 mmol, 5 eq) a temperatura ambiente en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se separó por filtración para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.1** puro (12 g, 91,31%). MS (ES): *m/z* 174,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1.1** (12 g, 69,36 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (120 ml), se añadió borohidruro de sodio (5,12 g, 138,64 mmol, 2 eq) a -0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido que se. Este se purificó adicionalmente por destilación para obtener **1.2** puro (8,0 g, rendimiento: 65,52%). MS (ES): *m/z* 177,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución de **1.2** (8,0 g, 45,45 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (80 ml), se añadió **1.3** (12,0 g, 113,62 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (18,8 g, 136,35 mmol, 3,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (1,5 g, 18,18 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (1,7 g , 9,09 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.4** (4,45 g, Rendimiento: 47,71%). MS (ES): *m/z* 206,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución de **1.4** (2 g, 9,75 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,511 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.5** puro (1,4 g, 69,32%). MS (ES): *m/z* 208 $[M+H]^+$

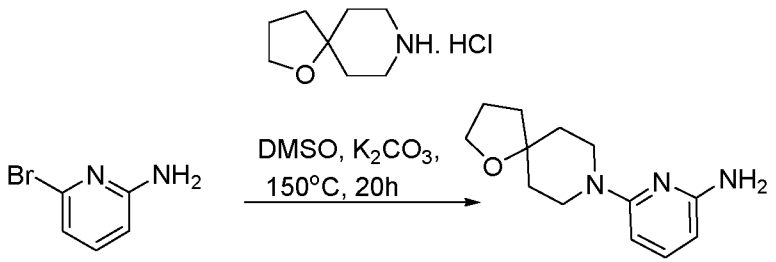
Síntesis del compuesto **1.6***:* A una solución de **1.5** (1,5 g, 7,23 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml), se

añadieron trietilamina (1,4 g, 14,46 mmol, 2 eq) y anhídrido acético (3,6 g, 36,15 mmol, 5,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.6** (0,8 g, rendimiento: 51,16%). MS (ES): *m/z* 250,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución de **1.6** (0,1 g, 403 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml), se añadió N-yodo-succinimida (0,064 g, 0,48 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.7** (0,02 g, Rendimiento: 17,18%). MS (ES): *m/z* 284,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96o**: A una solución de **1.7** (0,31 g, 1,095 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió carbonato de potasio (0,301 g, 2,18 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96o** puro. (0,120 g, 45,44%). MS (ES): *m/z* 242,5 $[M+H]^+$

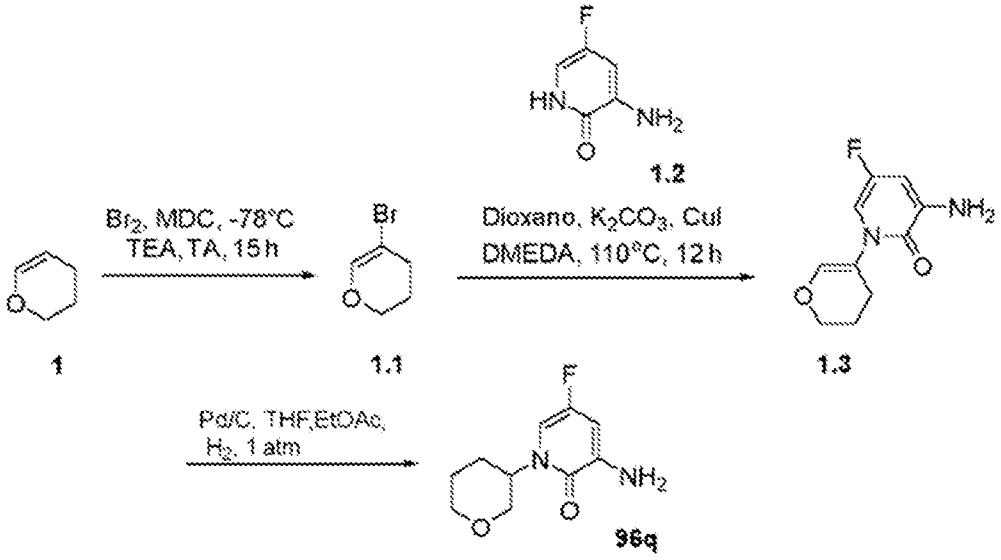
Síntesis del compuesto intermedio **96p**



1 **96p**

Síntesis del compuesto intermedio **96p**. A una solución de **1.** (0,5 g, 2,8 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,797 g, 5,78 mmol, 2,0 eq) e hidrocloruro de 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,772 g, 4,2 mmol, 1,5 eq) seguido de calentamiento a 150°C durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96p** puro (0,280 g, 41,53%). MS (ES): *m/z* 234,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96q**

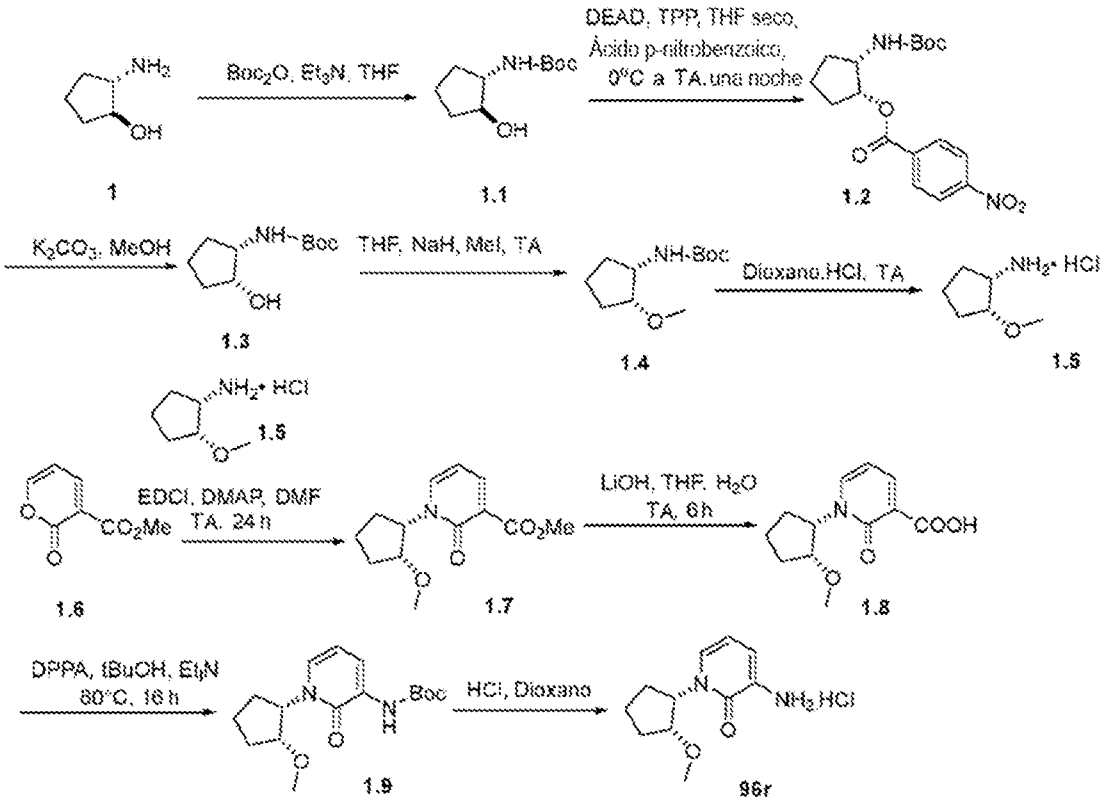


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (10,0 g, 119,04 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota bromo (19,04 g, 119,04 mmol, 1,0 eq) a -78°C y trietilamina (24,0 g, 238,08 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto se lavó con metanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **1.1** puro. (4,5 g, 23,22%). MS (ES): *m/z* 162 [M-H]+

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.1** (2,0 g, 12,26 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadió **1.2** (1,88 g, 14,71 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (3,38 g, 24,52 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,107 g, 1,22 mmol, 0,1 eq) y yoduro de cobre (0,465 g, 2,45 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.3**. (1,3 g, rendimiento: 22,40%). MS (ES): *m/z* 211,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96q**. A una solución de **1.3**. (0,5 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,2 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96q** puro (0,300 g, 59,43%). MS (ES): *m/z* 213,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96r**



Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución enfriada de **1.** (20 g, 198,01 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron trietilamina (60 g, 594,01 mmol, 3 eq) y di-terc-butilo (64,74 g, 297,05 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto precipitado se filtró y se secó bien para obtener **1.1** (14,7 g, 36,94%). MS (ES): *m/z* 202,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución enfriada de **1.1** (14,7 g, 73,13 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron azocarboxilato de dietilo (19,4 g, 109,5 mmol, 1,5 eq), trifenilfosfina (28,7 g, 109 mmol, 1,50 eq) y finalmente ácido nitrobenzoico (18,31 g, 109 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (12 g, 46,89%). MS (ES): *m/z* 351,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución de **1.2** (12 g, 34,18 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió carbonato de potasio (14.15 g, 102 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.3** puro (6,2 g, 89,94%). MS (ES): *m/z* 202,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución enfriada de **1.3** (6 g, 29,85 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (2,3 gg, 59,70 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (6,35 g 44,77 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.4** (3,4 g, 51,27%). MS (ES): *m/z* 216,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución enfriada de **1.4** (3,4 g, 15,84 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida

para obtener **1.5** puro (1,6 g, 66,82%). MS (ES): *m/z* 152,63 $[M+H]^+$.

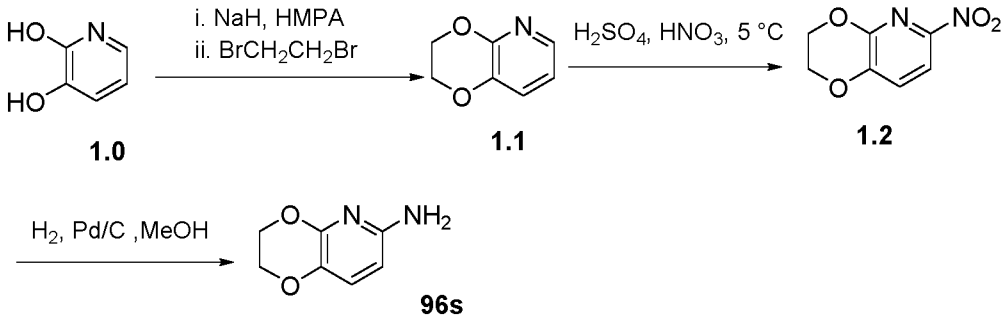
Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución enfriada de **1.6** (1 g, 6,4 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.5** (0,98 g, 6,4 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,59 g, 8,32 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,192 g, 1,6 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.7** (0,650 g, 39,87%). MS (ES): *m/z* 252,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**: A una solución de **1.7** (0,650 g, 2,58 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1 g, 25,79 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.8** puro (0,4 g, 65,18%). MS (ES): *m/z* 238,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**: A una solución de **1.8** (0,40 g, 1,68 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,29 g, 2,86 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,6 g, 2,18 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.9** puro (0,190 g, 36,54%). MS (ES): *m/z* 309,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96r**: A una solución enfriada de **1.9** (0,190 g, 0,61 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96r** puro (0,1 g, 77,93%). MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96s**

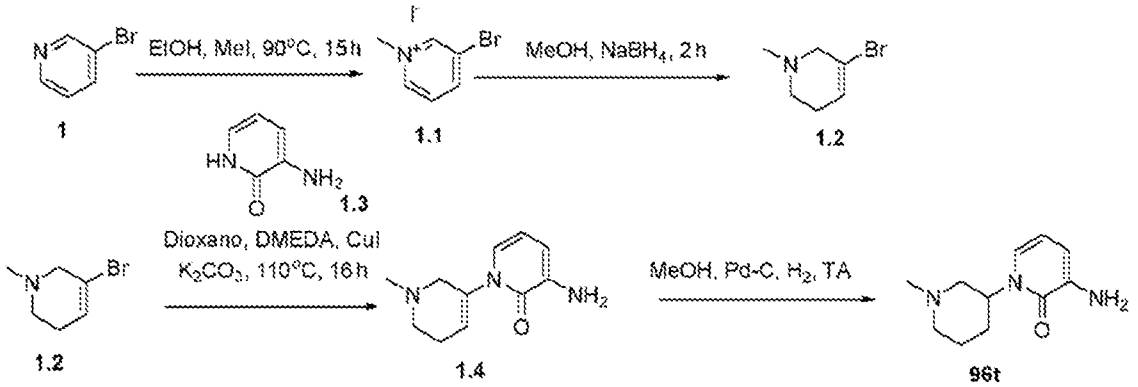


Síntesis del compuesto **1.1** A una solución del compuesto **1** (10,0 g, 90,01 mmol, 1,0 eq) en hexametilfosforamida (16,12 g, 90,01 mmol, 1,0 eq) a 0°C se añadió hidruro de sodio (7,2 g, 180,0 mmol, 2,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 20 min seguido de la adición de 1,2-dibromoetano (25,36 g, 135,01 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna eluyendo en hexano para obtener **1.1** (1,5 g, 12,15%) MS (ES): *m/z* 138,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**: Una solución del compuesto **1.2** (1,50 g, 13,50 mmol, 1,0 eq) en ácido sulfúrico (1,5 ml) se añadió a una mezcla de ácido sulfúrico (9,0 ml) y ácido nítrico (1,50 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 60 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo y se agitó. El producto precipitado se filtró y se secó bien para obtener **1.2** (1,10 g, 59,41%) MS (ES): *m/z* 183,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96s**. A una solución de **1.2** (1,10 g, 6,03 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,511 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96** puro (0,479 g, 52,13%). MS (ES): *m/z* 153,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96t**



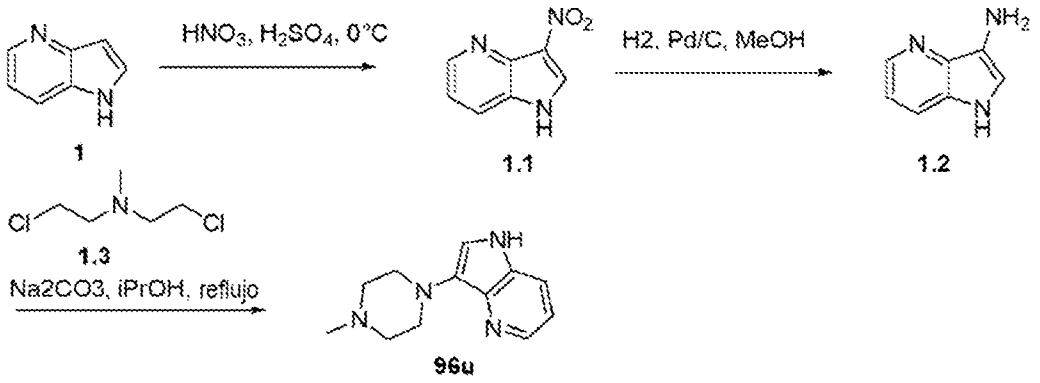
Síntesis del compuesto **1.1**.. A una solución de **1.** (10 g, 63,29 mmol, 1,0 eq) en etanol (400 ml), se añadió yoduro de metilo (44,9 g, 316,45 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.1.** (13 g, rendimiento: 99,60%). MS (ES): *m/z* 172,98 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (13 g, 43,33 mmol, 1,0 eq) en metanol (200 ml), se añadió borohidruro de sodio (2,404 g 64,99 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2**. (3,2 g, Rendimiento: 91,31%). MS (ES): *m/z* 177,00 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.2** (1,5 g, 8,52 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml), se añadió **1.3** (0,721 g, 6,56 mmol, 0,8 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,35 g, 17,04 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,149 g, 1,70 mmol, 0,2 eq) y yoduro de cobre (0,323 g, 1,70 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.4**. (0,9 g, Rendimiento: 51,46%). MS (ES): *m/z* 206,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96t**. A una solución de **1.4.** (0,9 g, 4,39 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,4 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96t** puro (0,540 g, 51,46%). MS (ES): *m/z* 208,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96u**

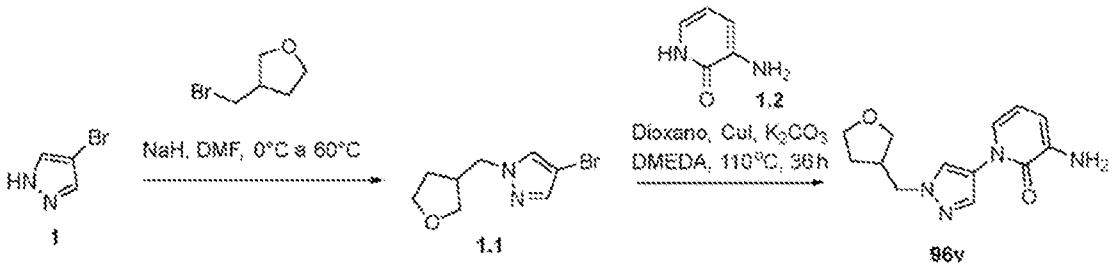


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (3 g, 16,93 mmol, 1,0 eq), en ácido sulfúrico (3 ml) se añadió ácido nítrico (2 ml) a 0°C y se agitó a 0°C durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto precipitado se filtró, se secó bien para obtener **1.1** (1,2 g, 43,45%). MS (ES): *m/z* 164,50 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1,2 g, 7,36 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,12 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.2** (0,75 g, 76,57,00%). MS (ES): *m/z* 135,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96u**. A una solución de **1.3** (0,4 g, 1,025 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (100 ml), se añadieron carbonato de sodio (0,217 g, 2,05 mmol, 2,0 eq) y **1.2** (0,136 g, 1,025 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el concentrado a presión reducida para obtener **96u** (0,170 g, 30,66%). MS (ES): *m/z* 217,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96v**

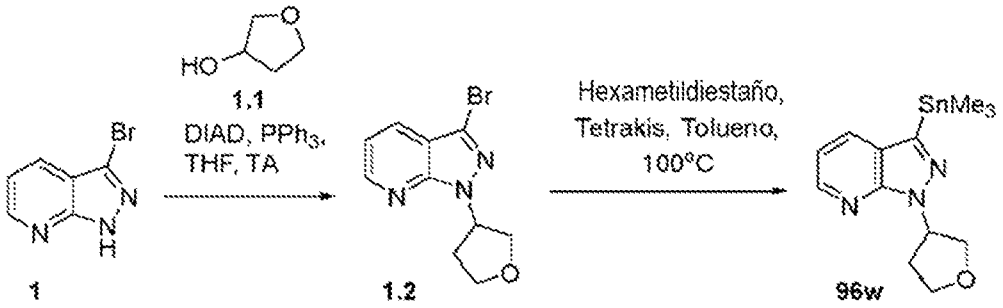


Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución del compuesto **1** (1,4 g, 9,52 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml), a 0°C se añadió hidruro de sodio (0,274 g, 11,42 mmol, 1,2 eq) en porciones y se dejó en agitación a 0°C durante 60 min seguido de la adición gota a gota de 3-(bromometil)tetrahidrofurano (1,70 g, 10,47 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en hexano para obtener **1.1** puro (0,800 g, 36,34%) MS (ES): *m/z* 232 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96v**. A una solución de **1.1** (0,800 g, 3,47 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (0,496 g, 4,51 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,19 g, 8,67 mmol, 2,5 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,098 g, 0,520 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,076 g, 0,867 mmol, 0,25 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por

cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 4,0% para obtener **96v** puro (0,150 g, 16,65%). MS (ES): *m/z* 261,13 $[M+H]^+$.

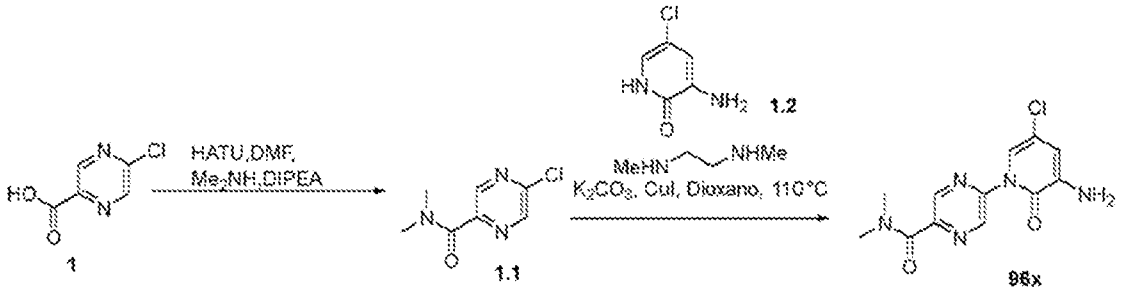
Síntesis del compuesto intermedio **96w**



Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1** (0,6 g, 3,03 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,27 g, 3,03 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trifenilfosfina (1,19 g, 4,54 mmol, 1,5 eq) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,918 g, 4,54 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,7 g, 86,17%). MS (ES): *m/z* 269,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96w**. A una solución de **1.2** (0,52 g, 1,94 mmoles, 1,0 eq) en tolueno (26 ml) se añadió hexametildiestaño (1,91 g, 5,82 mmol, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,224 g, 0,194 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón. La reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **96w** puro (0,35 g, 51,26%). MS (ES): *m/z* 353,03 $[M+H]^+$.

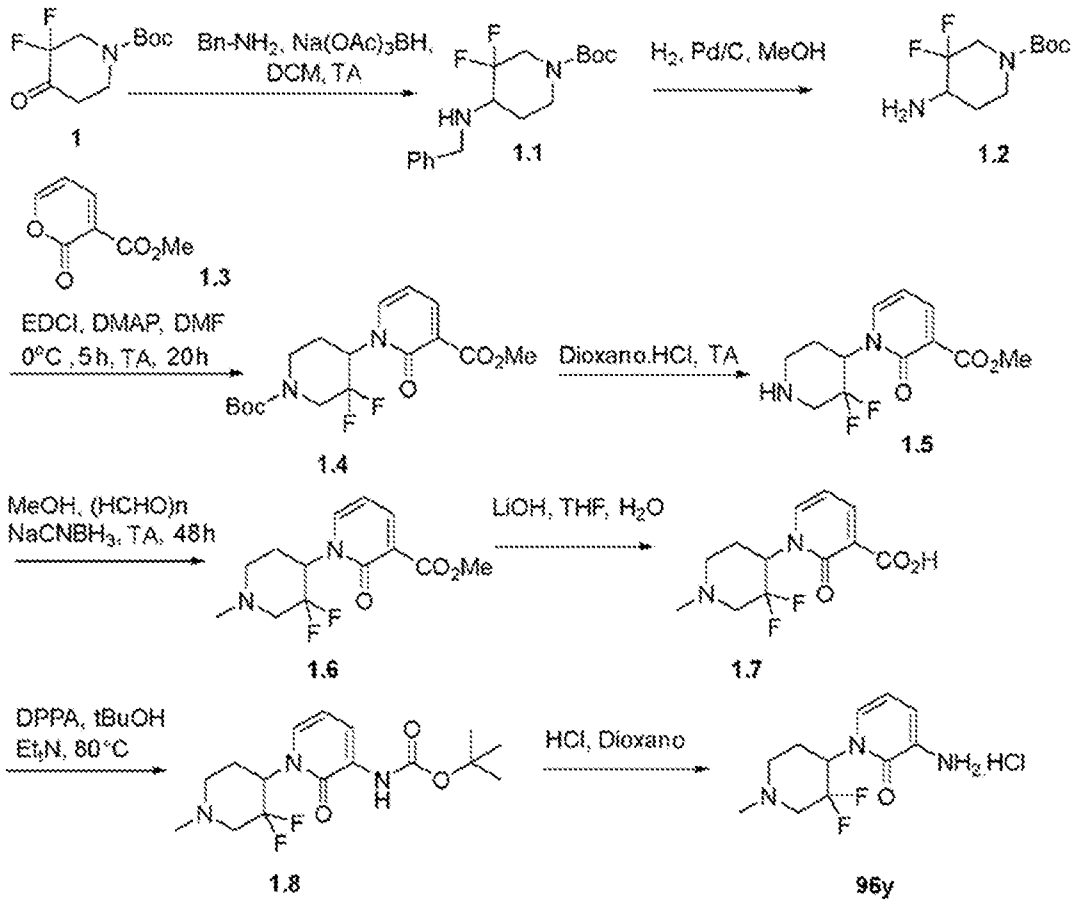
Síntesis del compuesto intermedio **96x**



Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.1.** (Rendimiento: 59,79%). MS (ES): *m/z* 186,61 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96x**. A una solución de **1.1.** (1,4 g, 7,54 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.2** (1,6 g, 11,31 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,0 g, 15,08 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,26 g, 3,01 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,28 g, 1,50 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96x** (0,36 g, Rendimiento: 16,25%). MS (ES): *m/z* 294,71 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96y**



Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución enfriada de **1** (2 g, 8,51 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (50 ml) se añadió bencilamina (1,3 g, 12,7 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,4 g, 25,53 mmol, y 3,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.1** (1,2 g, 43,24%). MS (ES): *m/z* 327,39 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1.1** (1,2 g, 3,6 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,511 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.1** puro (0,8 g, 92,10%). MS (ES): *m/z* 237 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución enfriada de **1.3** (0,66 g, 4,2 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.2** (1,0 g, 4,2 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,104 g, 6,747 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,120 g, 1,05 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.4** (0,35 g, 22,21%). MS (ES): *m/z* 373,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución enfriada de **1.4** (0,520 g, 1,39 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida

para obtener **1.5** (0,420 g, 99,95%). MS (ES): *m/z* 273,35 $[M+H]^+$.

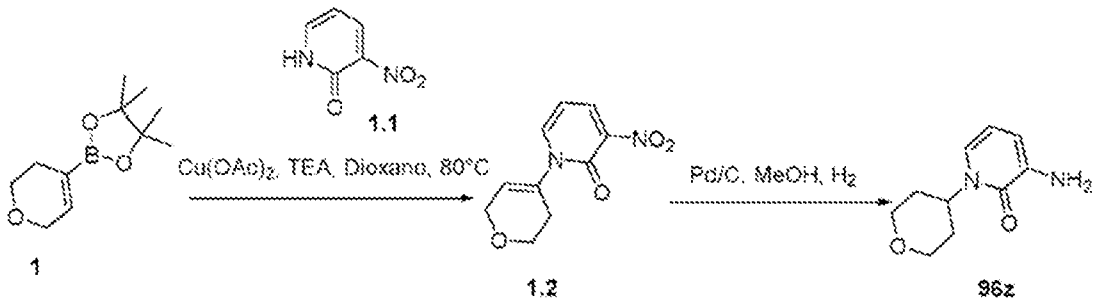
Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución enfriada de **1.5** (0,41 g, 1,5 mmol, 1,0 eq), en metanol (50 ml) se añadió paraformaldehído (0,27 g, 9,1 mmol, 6,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,5 g, 9,1 mmol, 6,0 eq) y ácido acético (0,54 g, 9,1 mmol, 6,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.6** (0,3 g, 69,59%). MS (ES): *m/z* 287,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución de **1.6** (0,3 g, 1,01 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,432 g, 10,10 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.7** puro (0,220 g, 77,1%). MS (ES): *m/z* 274,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución de **1.7** (0,220 g, 0,80 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,138 g, 1,36 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,286 g, 1,04 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.8** puro (0,160 g, 57,66%). MS (ES): *m/z* 344,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96y**: **A u**na solución enfriada de **1.8** (0,160 g, 0,46 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96y** (0,125 g, 95,21%). MS (ES): *m/z* 280 $[M+H]^+$.

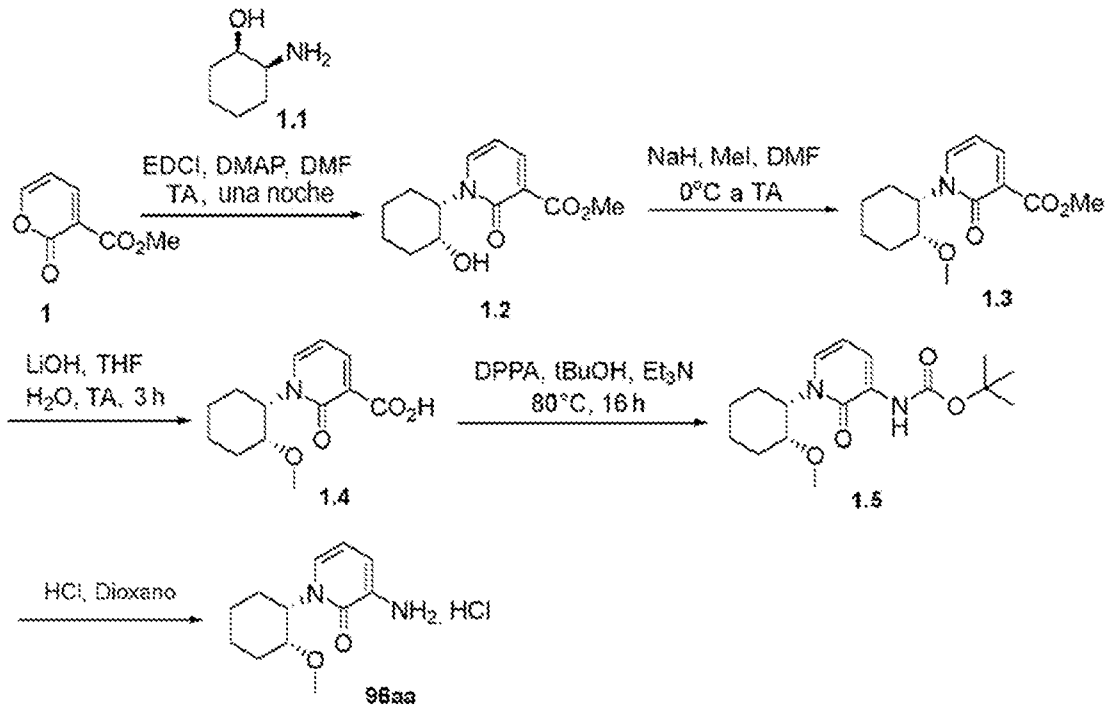
Síntesis del compuesto intermedio **96z**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (3 g, 14,28 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (2,4 g, 17,14 mmol, 1,2 eq) en dioxano (30 ml) se añadió acetato de cobre (2,60 g, 14,28 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (5,00 ml, 35,7 mmol, 2,5 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.2** puro (0,380 g, 11,98%), MS (ES): *m/z* 222,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96z**. A una solución de **1.1** (0,380 g, 1,71 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,4% para obtener **96z** puro (0,120 g, 36,13%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96aa**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0°C en atmósfera de Ar seguido de diisopropiletilamina (6,3 g, 48,71 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,1 g, 42,21 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,11 mmol, 0,25 eq) en atmósfera de Ar y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando de metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **1.2** puro (4,3 g, 52,76%). MS (ES): *m/z* 252,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (4,0 g, 15,94 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (40 ml) se añadió hidruro de sodio (1,3 g, 31,88 mmol, 2,0 eq, dispersión al 60%) en pequeñas porciones a lo largo de 10 minutos en atmósfera de N_2 a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota lentamente yoduro de metilo (2,9 g, 20,72 mmol, 1,3 eq) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **1.3** puro (2,30 g, 54,50%). MS (ES): *m/z* 266,34 $[M+H]^+$.

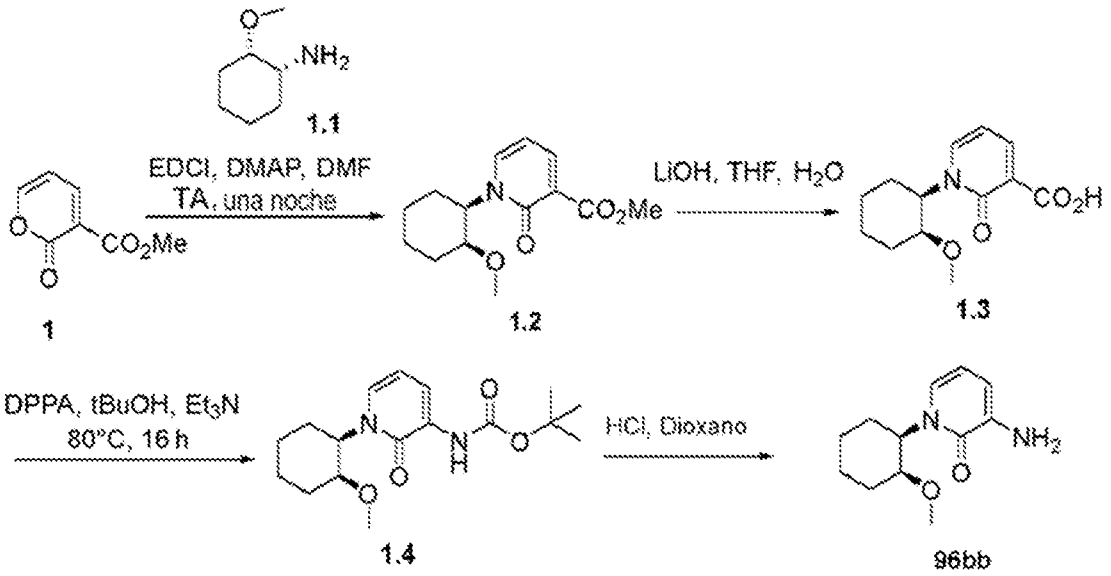
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución agitada de **1.3** (2,30 g, 8,68 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió metanol (24,5 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,5 g, 34,72 mmol, 4,0 eq) en agua (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se ajustó a pH 3 por adición lenta de HCl 1 N a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto **1.4** puro (1,9 g, 87,55%). MS (ES): *m/z* 252,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5.** Una mezcla agitada de **1.4** (1,90 g, 7,57 mmol, 1,0 eq), terc-butanol (20 ml), difenilfosforilazida (2,9 g, 10,60 mmol, 1,4 eq) y trietilamina (1,07 g, 10,60 mmol, 1,4 eq) se calentó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **1.5** puro (1,8 g, 74,07%). MS (ES): *m/z* 323,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96aa**. A una solución agitada de **1.5** (1,8 g, 5,59 mmol) en diclorometano (18 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter dietílico para obtener la sal de hidrocloruro de **96aa** (1,20 g, 82,75%). MS (ES): *m/z* 223,64 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96bb**



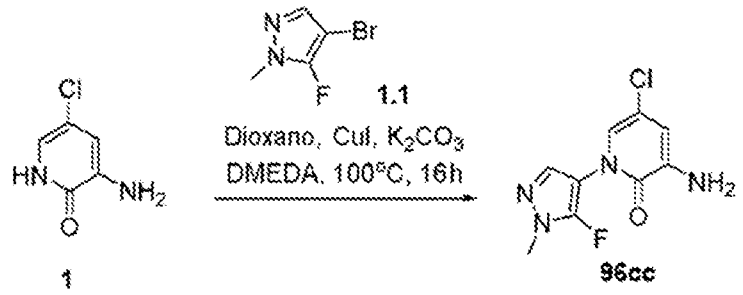
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (3,0 g, 19,46 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió **1.1** (2,5 g, 19,46 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,9 g, 25,29 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,475 g, 3,89 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2.** (1,1 g, 21,30%). MS (ES): *m/z* 266,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (1,1 g, 4,14 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (22 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,993 g, 41,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,8 g, 76,79%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,8 g, 3,18 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (20 ml) se añadió trietilamina (0,545 g, 5,40 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,1 g, 4,13 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,550 g, 53,58%). MS (ES): *m/z* 323,19 $[M+H]^+$.

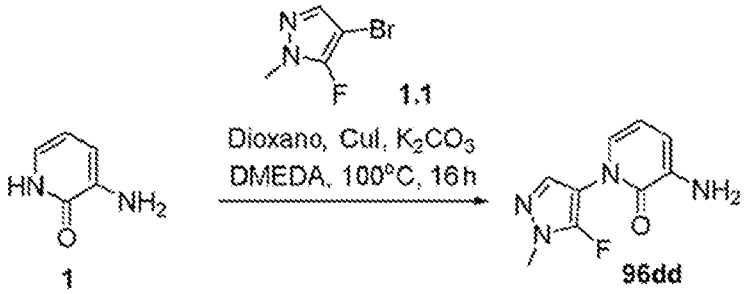
Síntesis del compuesto intermedio **96bb.** A una solución enfriada de **1.4** (0,550 g, 1,70 mmol, 1 eq) en dioxano (12 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96bb** puro. (0,4 g, 98,89%). MS (ES): *m/z* 223,14 $[M-HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96cc**



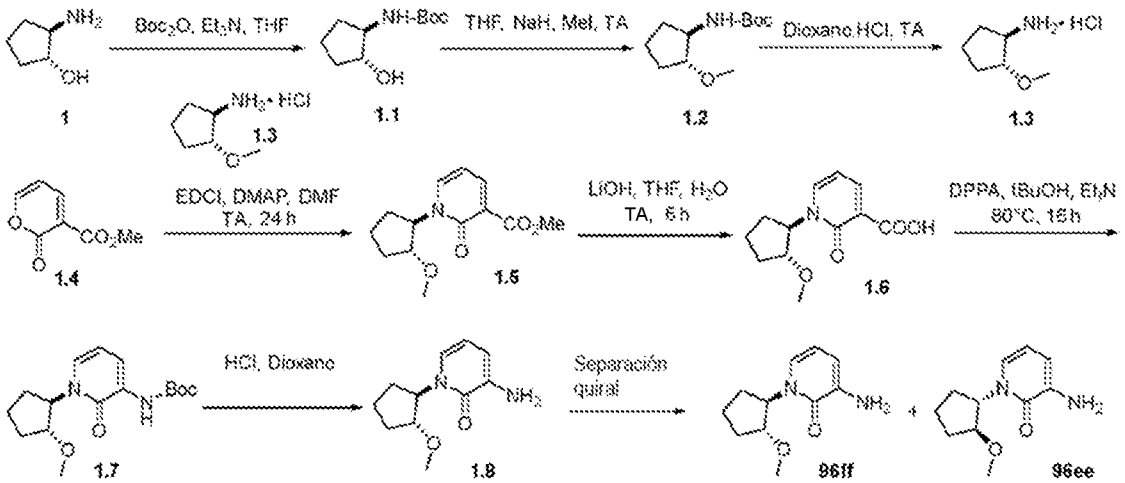
Síntesis del compuesto intermedio **96cc**. A una solución de **1.** (0,180 g, 1,24 mmol, 1 eq) y **1.1** (0,264 g, 1,48 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió carbonato de potasio (0,342 g, 2,48 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,045 g, 0,24 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,043 g, 0,49 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96cc** puro (0,050 g, 23,17%). MS (ES): *m/z* 243,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96dd**



Síntesis del compuesto intermedio **96dd**. A una solución de **1.** (0,070 g, 0,63 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,123 g, 0,69 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió carbonato de potasio (0,173 g, 1,26 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,022 g, 0,12 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,022 g, 0,25 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96dd** puro. (0,035 g, 26,45%). MS (ES): *m/z* 209,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ee y 96ff**



Síntesis del compuesto **1.1:** A una solución enfriada de **1.** (3 g, 29,7 mmol, 1,0 eq), en metanol (30 ml) se añadió trietilamina (8,9 g, 89 mmol, 3 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (9,7 g, 44,5 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto precipitó. El compuesto sólido se filtró a presión reducida para obtener el material bruto como **1.1** (0,650 g, 39,87%). MS (ES): *m/z* 252,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución enfriada de **1.1** (4 g, 19,9 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió hidruro de sodio (1,5 g, 39,8 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió yoduro de metilo (4 g, 28,5 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (2,8 g, 65,44%). MS (ES): *m/z* 216,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución enfriada de **1.2** (1,8 g, 8,33 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano(10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.3** puro (1,2 g, 94,98%). MS (ES): *m/z* 152,63 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución enfriada de **1.4** (1 g, 6,4 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.3** (0,98 g, 6,4 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,59 g, 8,32 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,192 g, 1,6 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.5** (0,650 g, 39,87%). MS (ES): *m/z* 252,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución de **1.5** (0,650 g, 2,58 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1 g, 25,79 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro (0,4 g, 65,18%). MS (ES): *m/z* 238,23 $[M+H]^+$.

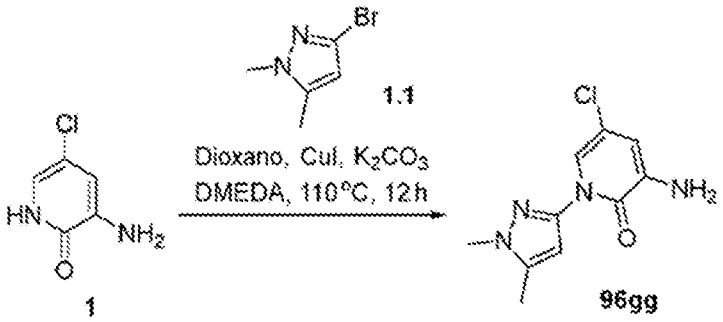
Síntesis del compuesto **1.7**: A una solución de **1.6** (0,40 g, 1,68 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,29 g, 2,86 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,6 g, 2,18 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7**

puro (0,190 g, 36,54%). MS (ES): *m/z* 309,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**: A una solución enfriada de **1.7** (0,190 g, 0,61 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.8** puro (0,1 g, 77,93%). MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$.

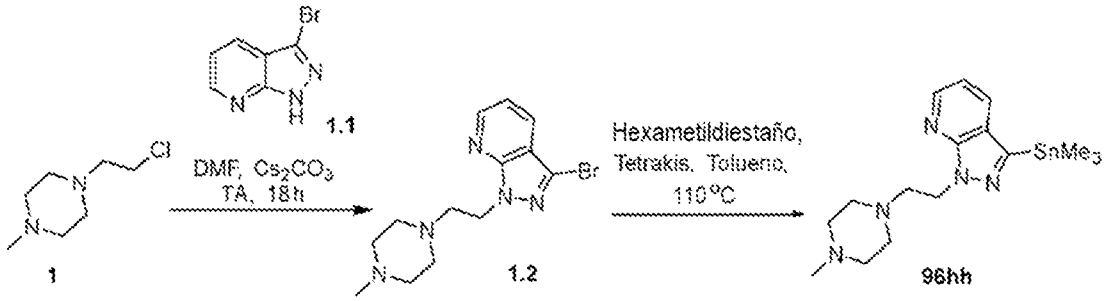
Síntesis del compuesto intermedio **96ff** y **96ee:** Los isómeros de **1.8** (0,1 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,360% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 puras. La fracción-1 se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar 0,04 g. MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%. La fracción-2 se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,045 g. MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98%, pureza por HPLC quiral: 100%.

Síntesis del compuesto intermedio **96gg**



Síntesis del compuesto intermedio **96gg**. A una solución de **1** (1 g, 6,92 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,8 g, 10,38 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 13,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,24 g, 2,76 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,26 g, 1,38 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96gg** (0,27 g, rendimiento: 16,35%). MS (ES): *m/z* 239,68 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96hh**

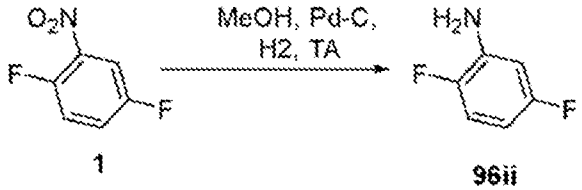


Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1.0** (1 g, 6,14 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,45 g, 7,36 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de cesio (3,99 g, 12,28 mmol, 2,0 eq) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (n.º de malla 100-200) eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 40-80% para obtener **1.2** puro. (0,580 g, 29,10%). MS (ES): *m/z* 325,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96hh**. Se purgó con argón durante 10 min a través de una solución

agitada de **1.2** (0,580 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) en tolueno (15 ml) seguido de la adición de hexametildiestaño (0,583 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,205 g, 0,17 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 5 min. La reacción se dejó en agitación a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **96hh**. (0,300 g, 41,09%), MS (ES): *m/z* 409,13 $[M+H]^+$.

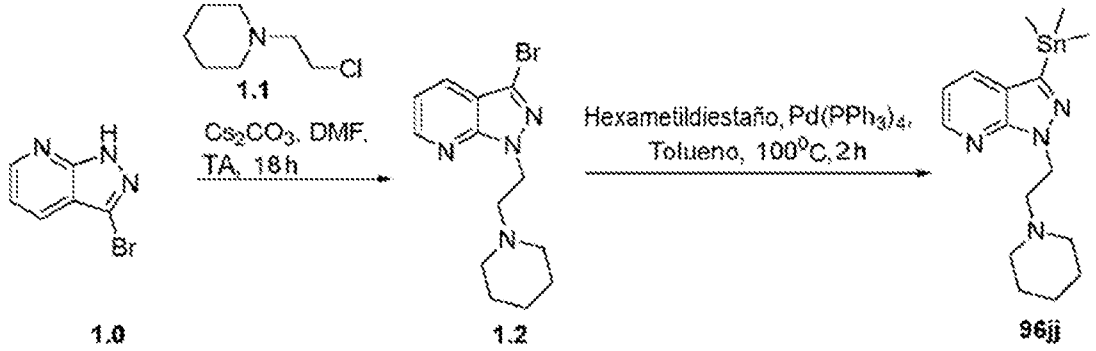
Síntesis del compuesto intermedio **96ii**



1 **96ii**

Síntesis del compuesto intermedio **96ii**. A una solución de **1** (1,0 g, 6,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (25 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96ii** (0,8 g, 98%). MS (ES): *m/z* 130,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96jj**

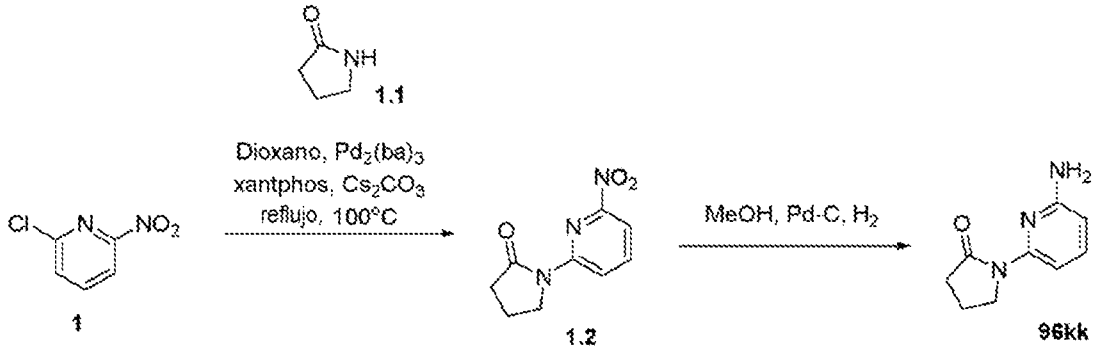


1.0 **1.2** **96jj**

Síntesis del compuesto **1.2**. Una mezcla de **1.0** (1,0 g, 5,05 mmol, 1,0 eq), **1.1** (0,910 g, 6,06 mmol, 1,2 eq) y carbonato de cesio (3,3 g, 10,10 mmol, 2,0 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 40-80% para obtener **1.2** puro (1,3 g, 83,34%). MS (ES): *m/z* 310,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. Se purgó con argón durante 10 min a través de una solución agitada de **1.2** (0,5 g, 1,6 mmol, 1,0 eq), hexabutildiestaño (0,530 g, 1,60 mmol, 1,0 eq) en tolueno (15 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,185 g, 0,16 mmol, 0,1 eq) a la misma y se realizó un purgado adicional durante 5 min. La reacción se dejó en agitación a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3** (0,710 g), MS (ES): *m/z* 395,63 $[M+H]^+$

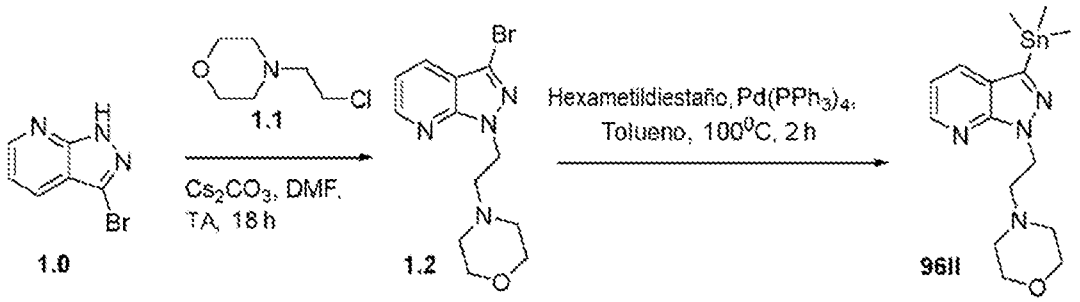
Síntesis del compuesto intermedio **96kk**



Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2.** (1,1 g, Rendimiento: 56,11%), MS (ES): *m/z* 208,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96kk**. A una solución de **1.2** (1,1 g, 5,30 mmol, 1,0 eq) en metanol (12 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,48 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **96kk** puro. (0,620 g, 65,90%). MS (ES): *m/z* 178,09 $[M+H]^+$.

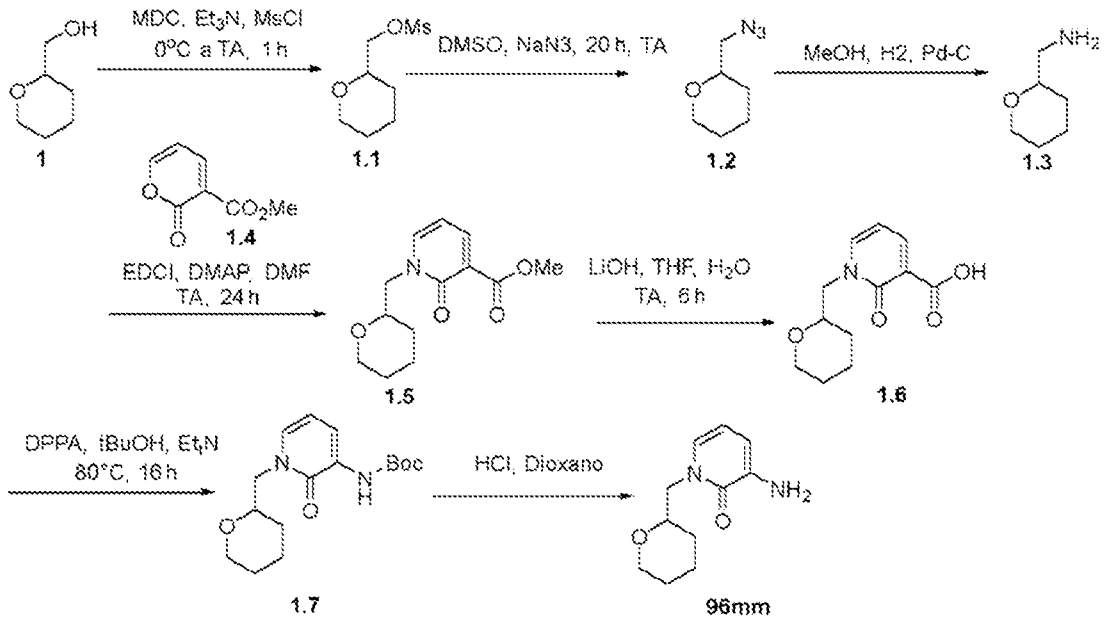
Síntesis del compuesto intermedio **96ll**



Síntesis del compuesto **1.2**. Una solución de **1.0** (1,0 g, 5,05 mmol, 1,0 eq), **1.1** (0,910 g, 6,06 mmol, 1,2 eq) y carbonato de cesio (3,3 g, 10,10 mmol, 2,0 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100-200 malla) eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 40-80% para obtener **1.2** puro (0,600 g, 38,21%). MS (ES): *m/z* 312,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ll**. Se purgó con argón durante 10 min a través de una solución agitada de **1.2** (0,5 g, 1,6 mmol, 1,0 eq), hexabutildiestaño (0,530 g, 1,60 mmol, 1,0 eq) en tolueno (15 ml). Se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,185 g, 0,16 mmol, 0,1 eq) y se realizó un purgado adicional durante 5 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **96ll** (0,710 g), MS (ES): *m/z* 397,63 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96 mm**



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (5 g, 43,10 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (0,870 g, 86,2 mmol, 5,0 eq) seguido de cloruro de mesilo (0,982 g, 86,2 mmol, 2,0 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material **1.1** puro. (3,4 g, 40,66%), MS (ES): *m/z* 195,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (3,4 g, 5,15 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió azida de sodio (3,7 g, 56,7 mmol, 11 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material **1.2** puro. (2,3 g, 93,08%), MS (ES): *m/z* 141,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.1** (2,3 g, 16,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (45 ml), se añadió paladio sobre carbón (1,2 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.3** puro (1,7 g, 91,93%). MS (ES): *m/z* 116,18 $[M+H]^+$.

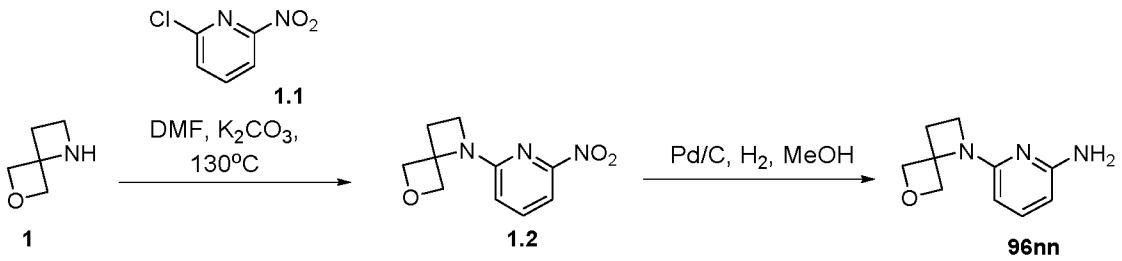
Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.3** (0,373 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.4** (0,500 g, 3,24 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,810 g, 4,22 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,079 g, 0,649 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.5** (0,240 g, 29,49%). MS (ES): *m/z* 252,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,240 g, 0,956 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (5 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,219 g, 9,56 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro (0,210 g, 92,67%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,210 g, 0,885 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,151 g, 1,50 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,316 g, 1,15 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,172 g, 63%). MS (ES): *m/z* 309,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96 mm**. A una solución enfriada de **1.7** (0,172 g, 0,55 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96mm** puro (0,110 g, 80,59%). MS (ES): *m/z* 208,72 $[M-HCl]^+$.

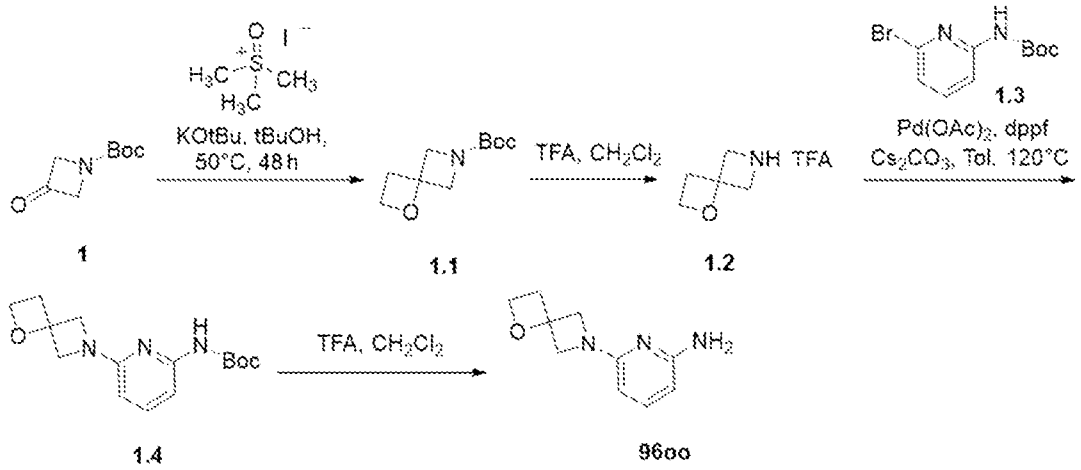
Síntesis del compuesto intermedio **96nn**



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución del compuesto **1** (0,500 g, 5,04 mmol, 1,0 eq) y el compuesto **1.1** (0,878 g, 5,54 mmol, 1,1 eq) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de potasio (3,47 g, 25,2 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min y se calentó a 130°C durante 8 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2**. (0,2 g, Rendimiento: 18,82%). MS (ES): *m/z* 221,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96nn**. A una solución de **1.2** (0,2 g, 0,90 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,104 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96nn** puro. (0,170 g, 98,33%). MS (ES): *m/z* 192,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96oo**



Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución de **1** (3 g, 17,55 mmol, 1,0 eq), en t-butanol se añadió terc-butóxido de potasio (4,9 g, 43,87 mmol, 2,5 eq), yoduro de trimetilsulfoxonio (9,6 g, 43,87 mmol, 2,5 eq) y se agitó a 50°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el

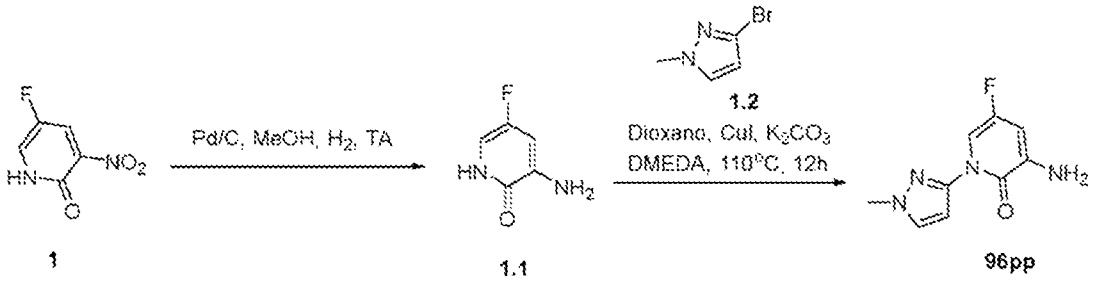
producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.1** puro (1,5 g, 42,96%). MS (ES): *m/z* 200,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**: El compuesto **1.1** (1,5 g, 7,53 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (0,6 g, 80,40%). MS (ES): *m/z* 100,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución de **1.2** (1 g, 4,69 mmol, 1,0 eq) en tolueno (20 ml) se añadió **1.3** (1,5 g, 5,6 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (3 g, 9,38 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadieron acetato de paladio(0) (0,052 g, 0,234 mmol, 0,05 eq) y 1,1'-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina) (0,2599 g, 0,469 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 120°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 3% como eluyente para obtener **1.4** puro (0,450, 15,31%). MS (ES): *m/z* 292,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto **1.4** (0,45 g, 1,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.5** puro (0,24 g, 81,26%). MS (ES): *m/z* 192,23 $[M+H]^+$.

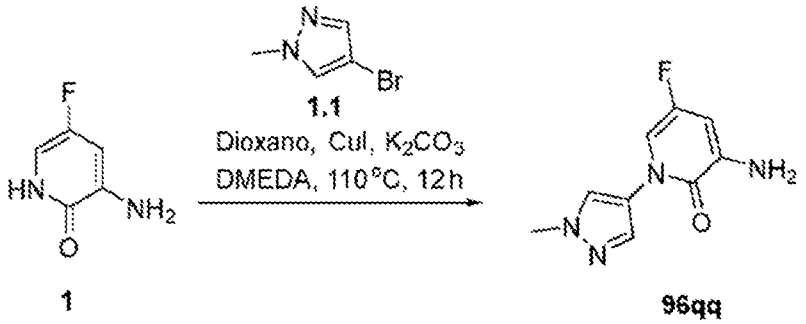
Síntesis del compuesto intermedio **96pp**



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (1 g, 6,33 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,1 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (0,75 g, 93,00%). MS (ES): *m/z* 129,11 $[M+H]^+$.

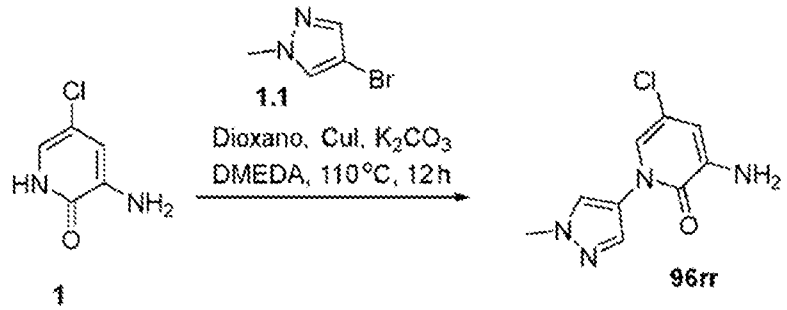
Síntesis del compuesto intermedio **96pp**. A una solución de **1.1** (1 g, 7,81 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.2** (1,88 g, 11,72 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 15,62 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,38 g, 3,125 mmol, 0,4 eq), y yoduro de cobre (0,19 g, 1,56 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **96pp** (0,40 g, rendimiento: 24,24%). MS (ES): *m/z* 208,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96qq**



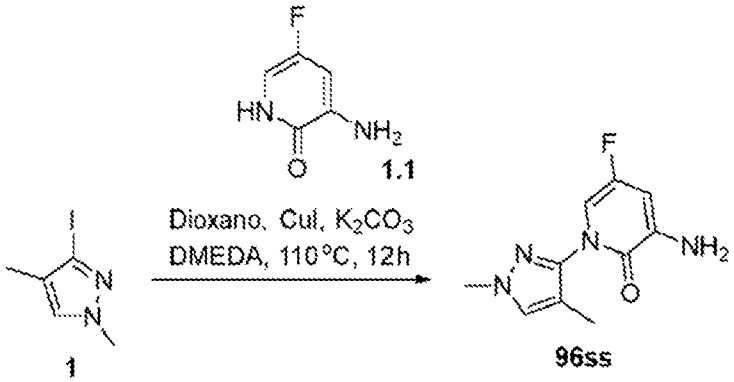
Síntesis del compuesto intermedio **96qq**. A una solución de **1** (1 g, 7,81 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,8 g, 11,57 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,1 g, 15,62 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,274 g, 3,21 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,296 g, 1,56 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96qq** (0,610 g, rendimiento: 37,53%). MS (ES): *m/z* 209,08 $M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96rr**.



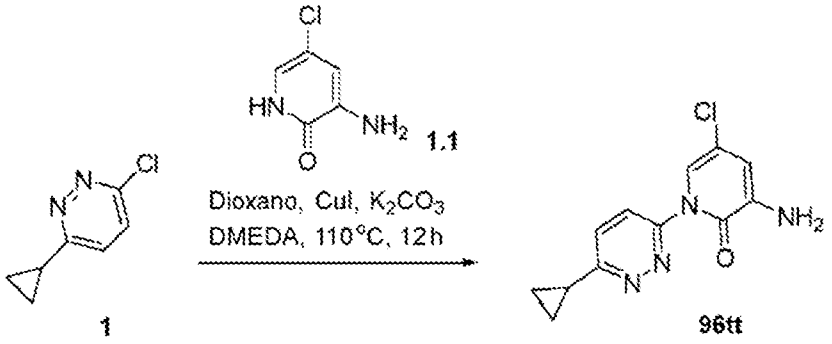
Síntesis del compuesto intermedio **96rr**. A una solución de **1** (1 g, 6,92 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,6 g, 10,38 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 13,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,24 g, 2,76 mmol, 0,4 eq), y yoduro de cobre (0,26 g, 1,38 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96rr** (0,70 g, Rendimiento: 45,04%). MS (ES): *m/z* 225,65 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ss**.



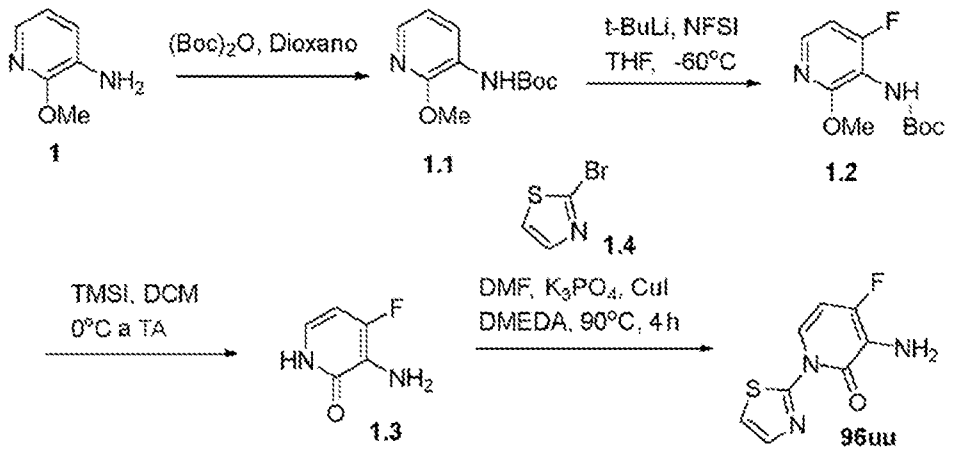
Síntesis del compuesto intermedio **96ss**. A una solución de **1** (0,8 g, 3,60 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió **1.1** (0,599 g, 4,68 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,24 g, 9,0 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,079 g, 0,9 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,102 g, 0,54 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96ss** (0,045 g, rendimiento: 5,62%). MS (ES): *m/z* 223,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96tt**.



Síntesis del compuesto intermedio **96tt**. A una solución de **1** (0,850 g, 5,50 mmol, 1 eq) y **1.1** (1,03 g, 7,15 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,51 g, 11,0 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,209 g, 1,1 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,193 g, 2,2 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,7% para obtener **96tt** puro (0,121 g, 8,38%). MS (ES): *m/z* 263,70 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96uu**.



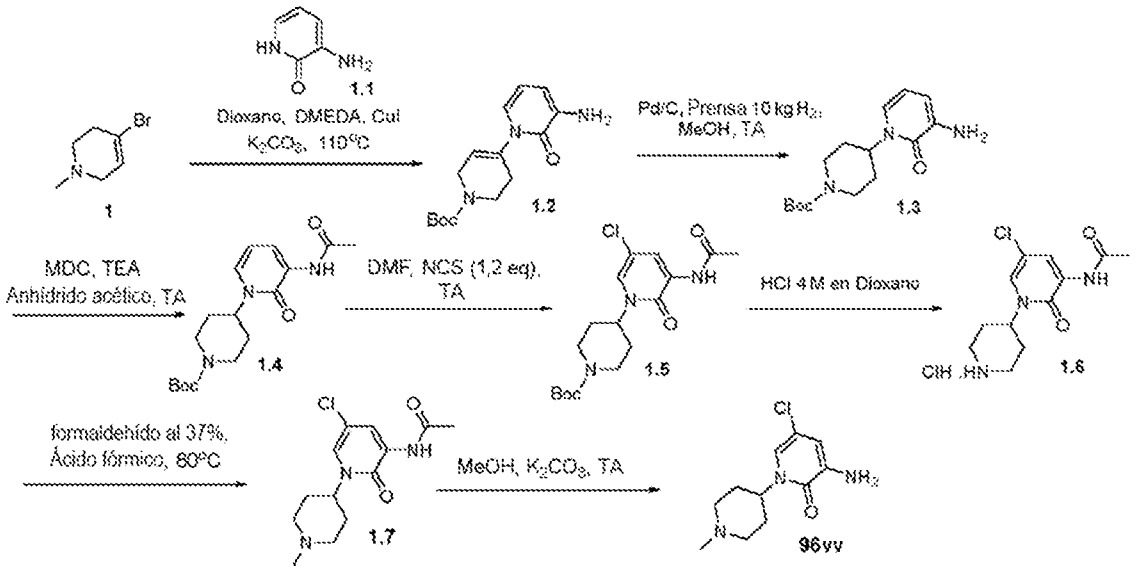
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (10,0 g, 80,64 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió carbonato de di-terc-butilo (1,595 g, 11,56 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 1% para obtener **1.1** puro (12,0 g, 66,66%). MS (ES): *m/z* 225,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (10,0 g, 44,64 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano seco (200 ml) se añadió gota a gota terc-butil-litio (105 ml, 1,7 M en pentano, 178,57 mmol, 4,0 eq) a -70°C en atmósfera de Ar durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a -25°C a lo largo de 40 min, se agitó durante 10 min y se volvió a enfriar a -70°C. Se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonamida (15,0 g, 47,61 mmol, 1,06 eq) en tetrahidrofurano seco (50 ml) gota a gota a lo largo de 5 min y la mezcla se dejó calentar a -20°C a lo largo de 40 min. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 4% para obtener **1.2** puro (5,2 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 243,425 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (5,0 g, 20,66 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsililo (4,6 g, 22,72 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (20 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla reacción se concentró a baja presión. El residuo se mezcló con diclorometano (10 ml) y se añadieron algunos cristales húmedos de tiosulfato de sodio. La mezcla se agitó hasta que el color marrón desapareció. La mezcla se filtró y el residuo sólido obtenido se agitó con metanol en diclorometano al 20%, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.3** (1,0 g, 34,42%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,56 (brs, 1H), 6,76-6,72 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,24-6,20 (t, *J*= 7,6Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

Síntesis del compuesto intermedio **96uu**. A una solución desgasificada de **1.3** (0,650 g, 5,08 mmol, 1,0 eq) y **1.4** (1,33 g, 7,62 mmol, 1,5 eq) en dimetilformamida (16 ml) se añadió ortofosfato de potasio (2,15 g, 10,15 mmol, 2,0 eq), yoduro cuproso (0,193 g, 1,02 mmol, 0,2 eq) y *N,N´*-dimetiletilendiamina (0,180 g, 2,03 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8,5% para obtener **96uu** puro (0,100 g, 9,35%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,20-8,15 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 7,67-7,60 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 6,72-6,67 (t, *J*= 8,4Hz, 1H), 5,41 (s, 2H).

Síntesis del compuesto intermedio **96vv**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1**. (4,0 g, 22,72 mmol, 1 eq) y **1.1** (3,0 g, 27,26 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (120 ml) se añadió carbonato de potasio (6,2 g, 45,44 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,864 g, 4,54 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,799 g, 9,08 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **1.2** puro (3,2 g, 48,34%). MS (ES): *m/z* 292,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (3,2 g, 10,99 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 ml), se añadió paladio sobre carbón (1,5 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.3** puro. (2,0 g, 62,07%). MS (ES): *m/z* 294,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución de **1.3** (2,0 g, 6,82 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml), se añadieron trietilamina (1,3 g, 13,64 mmol, 2 eq) y anhídrido acético (3,4 g, 34,1 mmoles, 5,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.4.** (1,7 g, rendimiento: 74,35%). MS (ES): *m/z* 336,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (1,5 g, 4,47 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml), se añadieron N-yodo-succinimida (1,2 g, 5,36 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.5**. (0,810 g, rendimiento: 48,97%). MS (ES): *m/z* 370,15 $[M+H]^+$

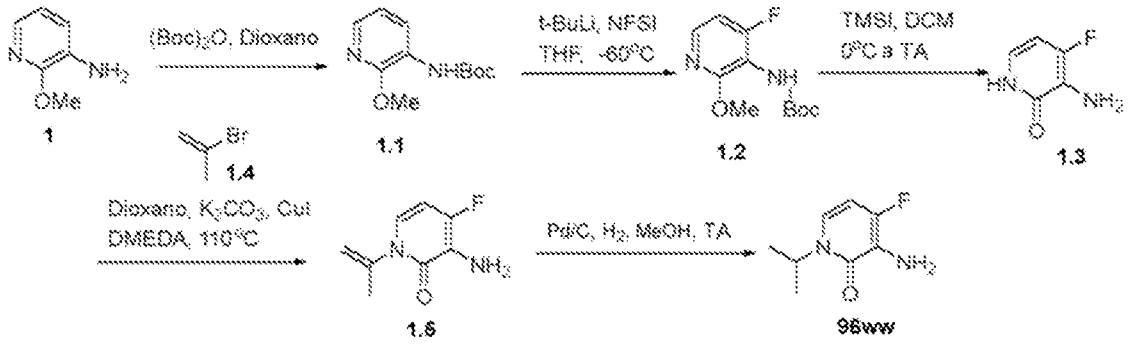
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución enfriada de **1.5** (0,810 g, 2,19 mmol, 1 eq) en dioxano (12 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.6** puro. (0,726 g, 98,42%). MS (ES): *m/z* 307,07 $[M+HCl]^+$

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,726 g, 2,37 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadieron formaldehído (0,142 g, 4,74 mmol, 2,0 eq) y ácido fórmico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material

bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 4% para obtener **1.7**. (0,510 g, Rendimiento: 75,80%). MS (ES): *m/z* 284,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96vv**. A una solución de **1.7** (0,510 g, 1,79 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadieron carbonato de potasio (0,494 g, 3,58 mmol, 2,0 eq) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **96vv**. (0,260 g, Rendimiento: 59,85%). MS (ES): *m/z* 242,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96ww**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (10,0 g, 80,64 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió carbonato de di-terc-butilo (1,595 g, 11,56 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 1% para obtener **1.1** puro (12,0 g, 66,66%). MS (ES): *m/z* 225,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (10,0 g, 44,64 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano seco (200 ml) se añadió terc-butil-litio (105 ml, 1,7 M en pentano, 178,57 mmol, 4,0 eq) a -70°C en atmósfera de argón gota a gota a lo largo de 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a -25°C a lo largo de 40 min, se agitó durante 10 minutos y se volvió a enfriar a -70°C. Se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonamida (15,0 g, 47,61 mmol, 1,06 eq) en tetrahidrofurano seco (50 ml) gota a gota a lo largo de 5 min y la mezcla se dejó calentar a -20°C durante 40 min. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 4% para obtener **1.2** puro (5,2 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 243,425 $[M+H]^+$.

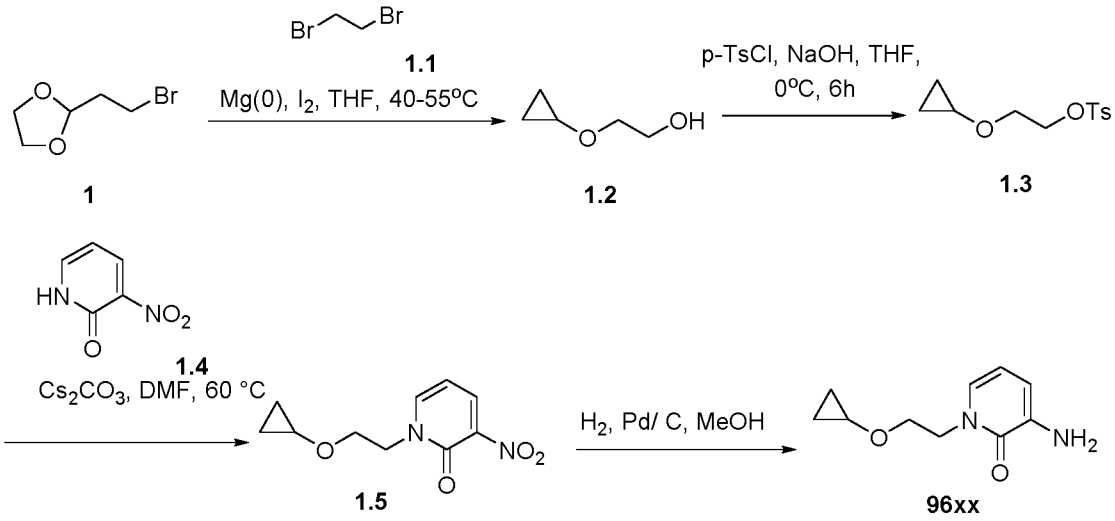
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (5,0 g, 20,66 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsililo (4,6 g, 22,72 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (20 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadieron algunos cristales húmedos de tiosulfato de sodio. La mezcla se agitó hasta que el color marrón desapareció. La mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con acetato de etilo en hexano al 30%, se secó bien para obtener **1.3** (1,0 g, 34,42%). RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,56 (brs, 1H), 6,76-6,72 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,24-6,20 (t, *J*= 7,6Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución desgasificada de **1.4** (0,600 g, 4,68 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadieron **1.4** (0,680 g, 5,63 mmol, 1,2 eq), carbonato de potasio (1,6 g, 11,72 mmol, 2,5 eq), yoduro cuproso (0,178 g, 0,94 mmol, 0,2 eq) y *N,N´*-dimetiletilendiamina (0,163 g, 1,84 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,0% para obtener **1.5** puro (0,250 g, 31,76%). MS (ES): *m/z* 169,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ww**. Una mezcla de **1.5** (0,250 g, 1,49 mmol, 1,0 eq) y paladio sobre carbón (0,150 g, 5% sobre C) en metanol (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío para obtener

96ww puro (0,220 g, 86,91%). MS (ES): *m/z* 171,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96xx**.



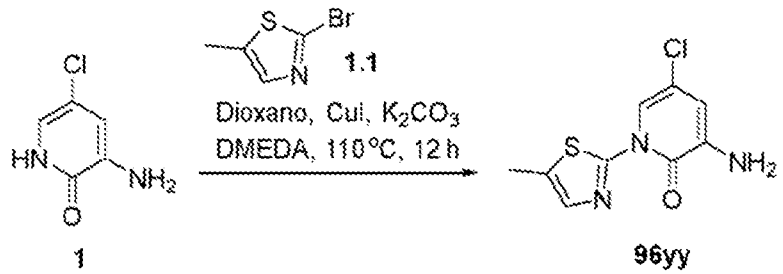
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.** (10 g, 55,24 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió magnesio en polvo (8,48 g, 353,53 mmol, 6,4 eq) y yodo (catalítico). Se añadió gota a gota **1.1** (44,2 g, 236,42 mmol, 4,28 eq) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 40-50°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.2** (2,5 g, rendimiento: 44,31%). MS (ES): *m/z* 103,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (2,5 g, 24,50 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidróxido de sodio (2,94 g, 73,5 mmol, 3,0 eq) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (5,12 g, 26,95 mmol, 1,1 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 0°C. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.3**. (1,0 g, rendimiento: 16%). MS (ES): *m/z* 257,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.3** (1 g, 3,90 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml), se añadieron **1.4** (0,546 g, 3,90 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (1,26 g, 3,90 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.5** puro (0,7 g, 80,02%). MS (ES): *m/z* 199,18 $[M+H]^+$.

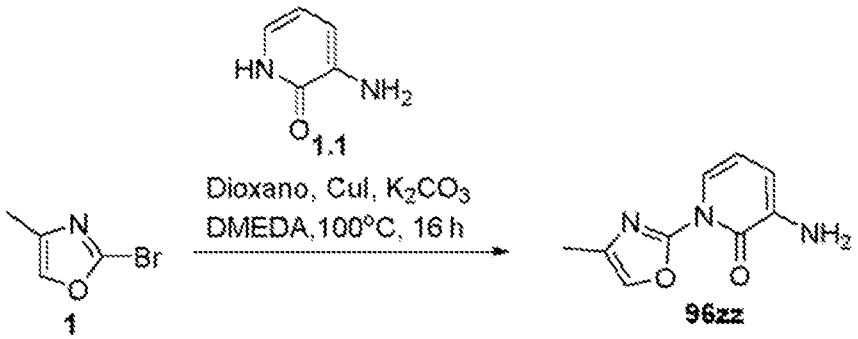
Síntesis del compuesto intermedio **96xx**. A una solución de **1.5** (0,700 g, 3,12 mmol, 1,0 eq) se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96xx**. (0,5 g, 82,45%). MS (ES): *m/z* 195,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96yy**.



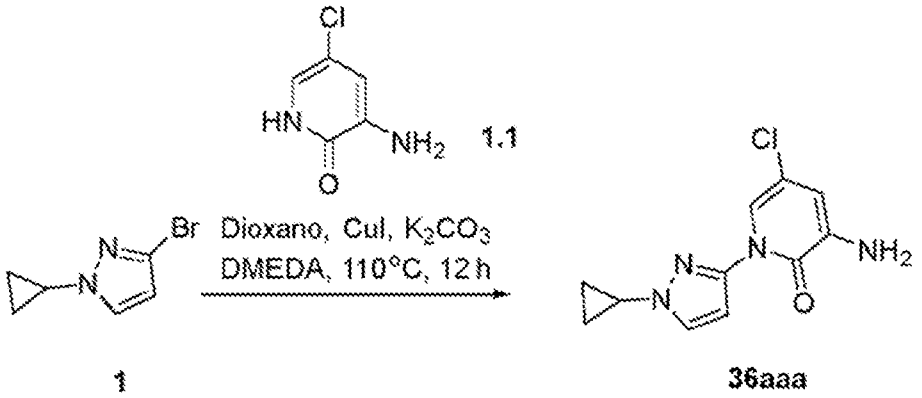
Síntesis del compuesto intermedio **96yy**. A una solución de **1** (1 g, 6,92 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1.** (1,3 g, 7,61 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 13,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,24 g, 2,76 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,26 g, 1,38 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96yy** (0,61 g, Rendimiento: 36,48%). MS (ES): *m/z* 242,69 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96zz**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.** (0,300 g, 1,85 mmol, 1 eq) y **1.1** (0,244 g, 2,22 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,510 g, 3,77 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,703 g, 3,77 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,065 g, 0,74 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **1.2** puro (0,090 g, 25,42%). MS (ES): *m/z* 192,19 $[M+H]^+$.

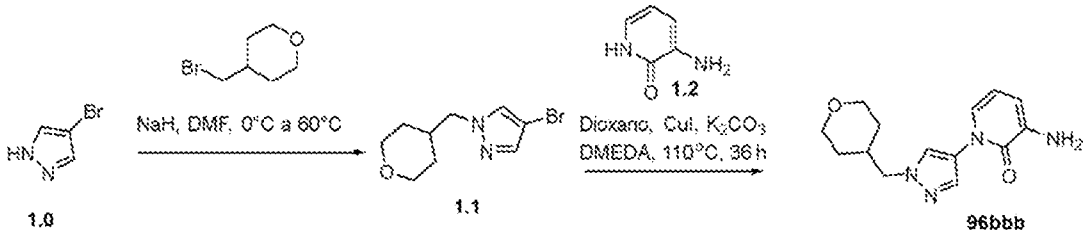
Síntesis del compuesto intermedio **96aaa**.



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-89** para obtener **1**.

Síntesis del compuesto **36aaa**. A una solución de **1** (0,600 g, 3,21 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,417 g, 2,89 mmol, 0,9 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió carbonato de potasio (0,886 g, 6,42 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,091 g, 0,481 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,084 g, 0,962 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,0% para obtener **36aaa** puro (0,200 g, 24,87%). MS (ES): *m/z* 251,69 $[M+H]^+$.

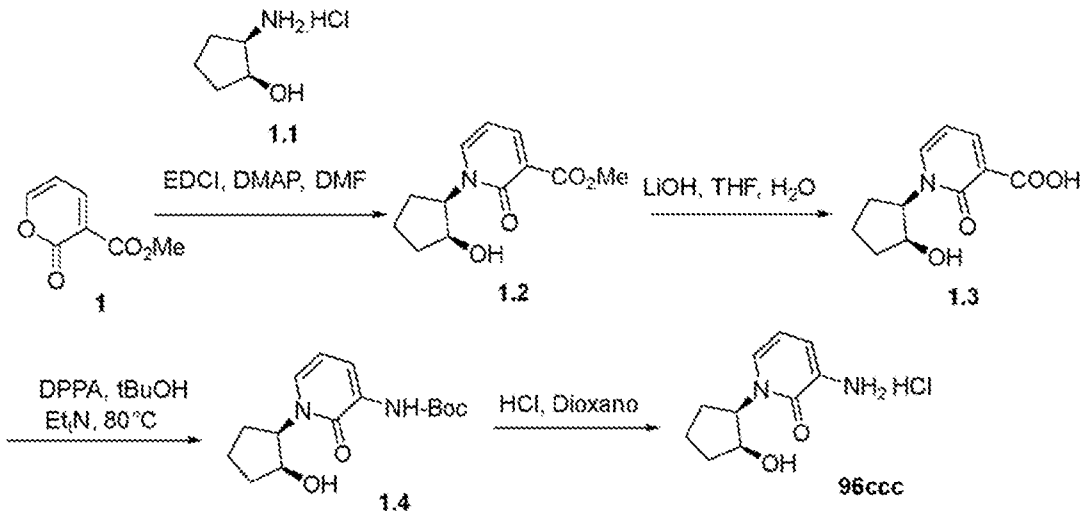
Síntesis del compuesto intermedio **96bbb**.



Síntesis del compuesto 1.1. A una solución del compuesto **1** (1,0 g, 6,80 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml), a 0°C se añadió hidruro de sodio (0,323 g, 8,092 mmol, 1,19 eq) en porciones y se dejó en agitación a 0°C durante 60 min seguido de la adición gota a gota de 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (1,32 g, 7,41 mmol, 1,09 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en hexano para obtener **1.1** puro (0,630 g, 37,78%) MS (ES): *m/z* 246,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96bbb**. A una solución de **1.1** (0,630 g, 2,57 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (0,367 g, 3,34 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,710 g, 5,14 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,097 g, 0,514 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,090 g, 1,02 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 4,0% para obtener **96bbb** puro (0,260 g, 36,88,00%). MS (ES): *m/z* 275,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ccc**.



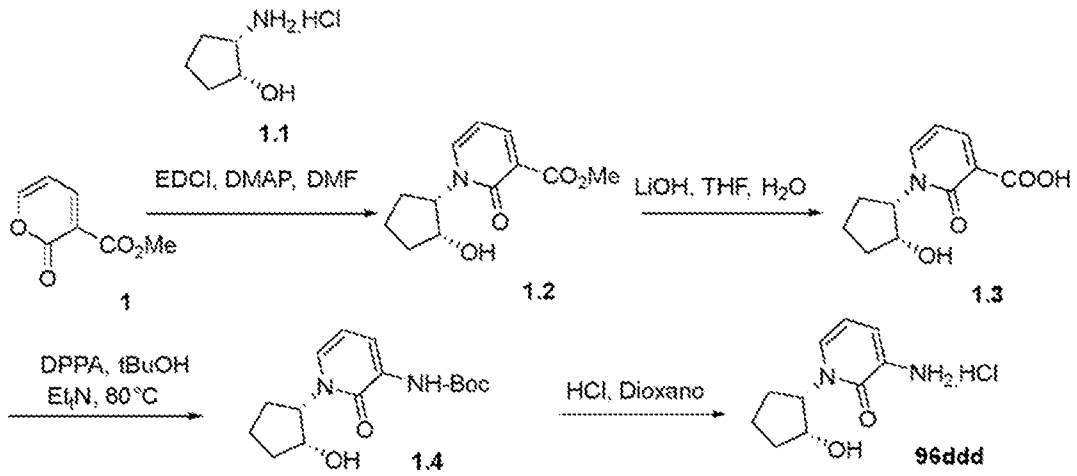
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (0,7 g, 4,54 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (0,625 g, 4,54 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,131 g, 5,90 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,139 g, 1,135 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,450 g, 41,76%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,45 g, 1,90 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,362 g, 15,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,36 g, 85,03%). MS (ES): *m/z* 224,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,36 g, 1,61 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,277 g, 2,74 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,576 g, 2,093 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,320 g, 67,41%). MS (ES): *m/z* 295,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ccc**. A una solución enfriada de **1.4** (0,320 g, 1,09 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96ccc** puro. (0,24 g, 95,70%). MS (ES): *m/z* 231,69 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ddd**.



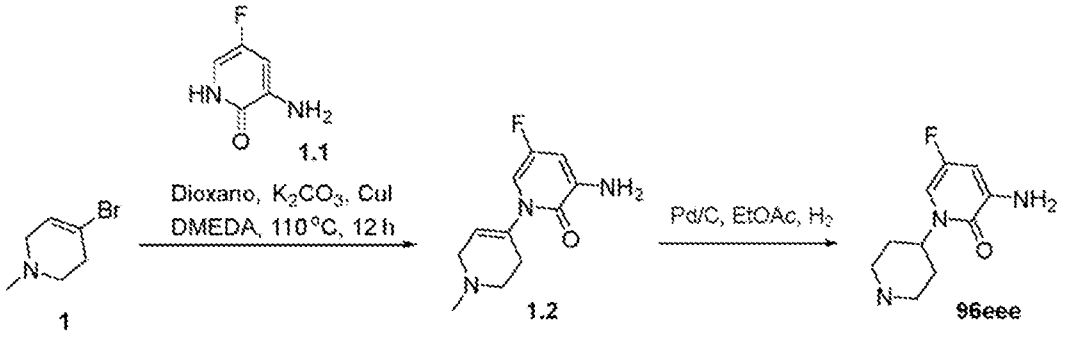
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,7 g, 4,54 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (0,625 g, 4,54 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,131 g, 5,90 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,139 g, 1,135 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,450 g, 41,76%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,45 g, 1,90 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,362 g, 15,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,36 g, 85,03%). MS (ES): *m/z* 224,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,36 g, 1,61 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,277 g, 2,74 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,576 g, 2,093 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,320 g, 67,41%). MS (ES): *m/z* 295,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ddd**. A una solución enfriada de **1.4** (0,320 g, 1,09 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96ddd** puro. (0,24 g, 95,70%). MS (ES): *m/z* 231,69 $[M+HCl]^+$.

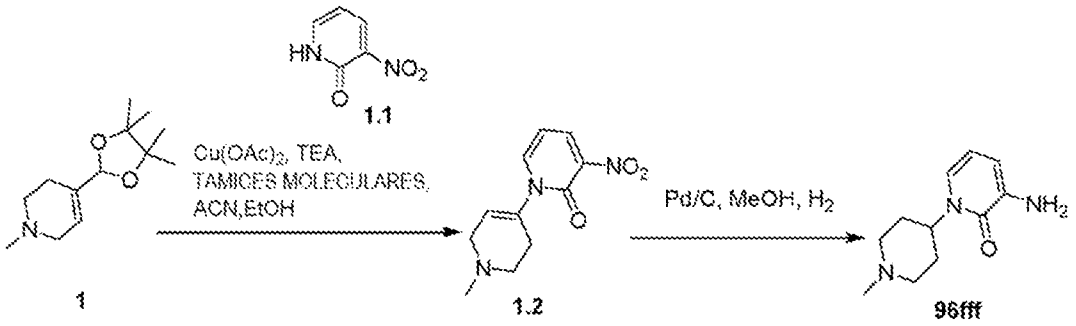
Síntesis del compuesto intermedio **96eee**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.** (2,0 g, 11,35 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadió **1.1.** (1,74 g 13,62 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (7,83 g, 56,75 mmol, 5,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,249 g, 2,83 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,323 g, 1,70 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.2.** (1,5 g, rendimiento: 59,15%). MS (ES): *m/z* 224,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96eee**. A una solución de **1.2.** (1,5 g, 6,71 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,6 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96eee** puro. (1,2 g, 79,28%). MS (ES): *m/z* 226,12 $[M+H]^+$

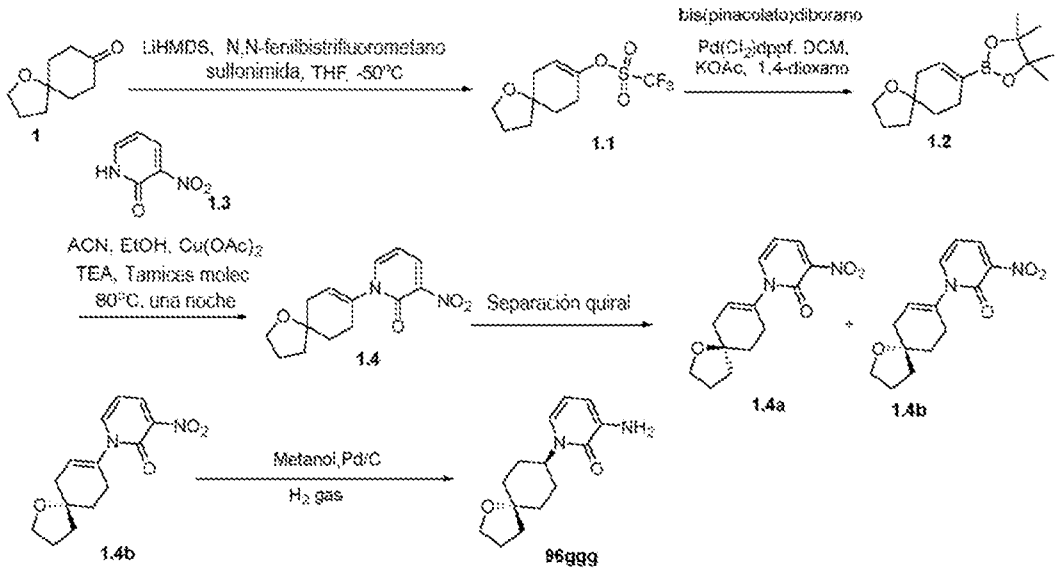
Síntesis del compuesto intermedio **96fff**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (1 g, 4,48 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (6,3 ml) y etanol (1,3 ml), se añadieron **1.1** (0,63 g, 4,48 mmol, 1,0 eq), acetato de cobre (0,81 g, 4,48 mmol, 1,0 eq), tamices moleculares (0,20 g) y trietilamina (0,90 g, 8,96 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó en atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando etil metanol-diclorometano al 5% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,46 g, 43,63%). MS (ES): *m/z* 236,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96fff**. A una solución de **1.2** (0,46 g, 1,96 mmol, 1,0 eq) se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96fff** (0,17 g, 41,94%). MS (ES): *m/z* 208,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ggg**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (21 ml, 1 M en THF) (2,5 g, 21 mmol, 1,3 eq) se añadió **1** (2,5 g, 26,21 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (18 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se agitó a -50°C durante 15 min. Se añadió N,N-fenilbistrifluorometanosulfonamida (5,79 g, 16,21 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (60 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a -50°C y 1 hora a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 3% como eluyente para obtener **1.1** puro (1,3 g, 28%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 5,71-5,00 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,63-2,58 (t, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,28-1,90 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 1-3H), 0,92 (s, 1H).

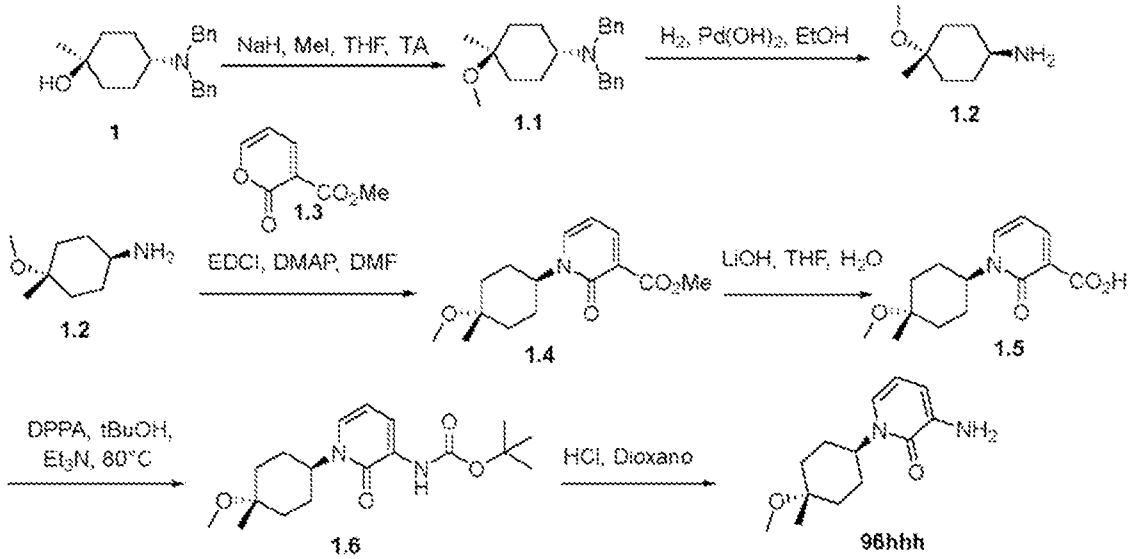
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1,3 g, 0,453 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió bis(pinacolato)diborano (1,17 g, 0,462 mmol, 1,02 eq), acetato de potasio (1,25 g, 1,27 mmol, 2,8 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0,231 g, 0,028 mmol, 0,05 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en acetonitrilo y el producto se extrajo con heptano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener **1.2.** (1,1 g, 91,69%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 6,51 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 2,44-2,43 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,40-2,38 (m, 3H), 2,19-2,18 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,31-1,26 (m, 12H).

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,600 g, 0,42 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (1,1 g, 0,42 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (9 ml) y etanol (1 ml) (9:1) se añadió trietilamina (1,8 ml, 1,28 mmol, 3,0 eq) y acetato de cobre (0,777 g, 0,42 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el producto se lavó con metanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **1.4**. (0,300 g, 47,87%). MS (ES): *m/z* 278,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4b**. Los isómeros de **1.4** (0,300 g) se separaron utilizando columna (CHIRALCEL OJ-H (250 mm * 4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 puras. La fracción-2 se concentró a presión reducida a 30°C para dar 0,120 g MS (ES): *m/z* 277,5 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96gglg**. A una solución de **1.4b** (0,120 g, 0,043 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,120 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo presión de hidrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96ggg** puro (0,035 g, 52,13%). MS (ES): *m/z* 249,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96hhh**.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de **1** (4 g, 12,94 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió hidruro de sodio (1,04 g, 25,88 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición de yoduro de metilo (2,39 g, 16,82 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 3-4% para obtener **1.1** puro (2,7 g, 64,57%), MS (ES): *m/z* 324,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1,7 g, 2,32 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,8 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **1.2** puro (0,6 g, 78,78%). MS (ES): *m/z* 144,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución enfriada de **1.2** (0,600 g, 4,19 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.3** (0,645 g, 4,19 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,838 g, 5,40 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,286 g, 1,04 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.4** (0,156 g, 13,33%). MS (ES): *m/z* 280,34 $[M+H]^+$.

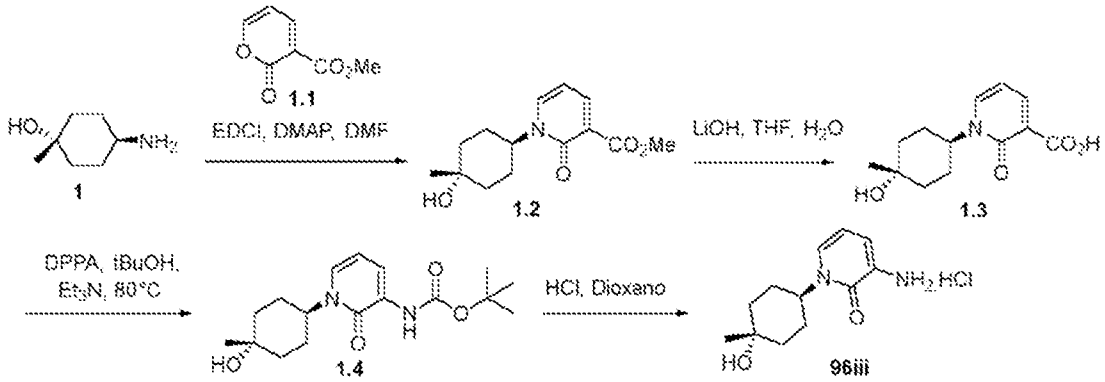
Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,156 g, 0,55 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,128 g, 5,58 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.5** puro (0,138 g, 92,44%). MS (ES): *m/z* 268,33 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,136 g, 0,51 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,885 g, 0,87 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,184 g, 0,67 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22%

para obtener **1.6** puro (0,130 g, 74,45%). MS (ES): *m/z* 337,43 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96hhh**. A una solución enfriada de **1.6** (0,130 g, 0,102 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96hhh** puro (0,100 g, 41,31%). MS (ES): *m/z* 237,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96iii.**



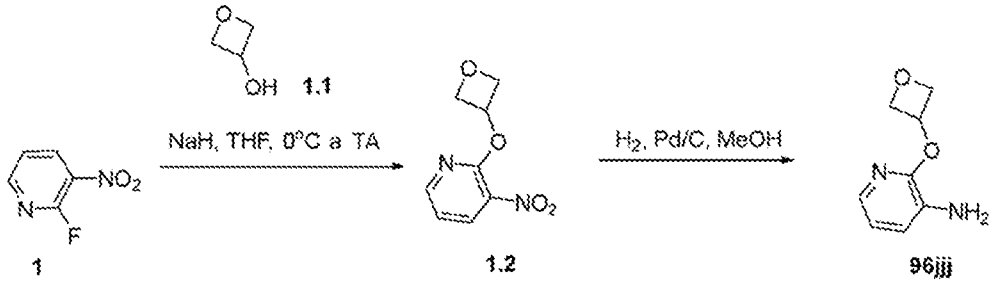
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,900 g, 6,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió **1.1** (1,07 g, 6,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,140 g, 9,06 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,479 g, 1,74 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (0,172 g, 9,31%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,172 g, 0,648 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,272 g, 6,48 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,150 g, 92,08%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,150 g, 0,596 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,102 g, 1,01 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,212 g, 0,778 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,100 g, 51,96%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96iii**. A una solución enfriada de **1.4** (0,100 g, 0,310 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96iii** puro (0,070 g, 87,22%). MS (ES): *m/z* 223,41 $[M-HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96jjj**.



1 1.2 96jjj

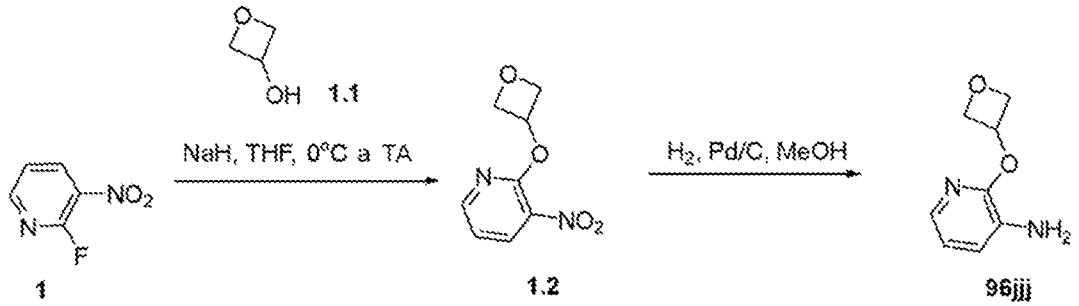
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,900 g, 6,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió **1.1** (1,07 g, 6,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,140 g, 9,06 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,479 g, 1,74 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (0,172 g, 9,31%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,172 g, 0,648 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,272 g, 6,48 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,150 g, 92,08%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,150 g, 0,596 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,102 g, 1,01 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,212 g, 0,778 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,100 g, 51,96%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96iii**. A una solución enfriada de **1.4** (0,100 g, 0,310 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96iii** puro (0,070 g, 87,22%). MS (ES): *m/z* 223,41 $[M-HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96jjj**.



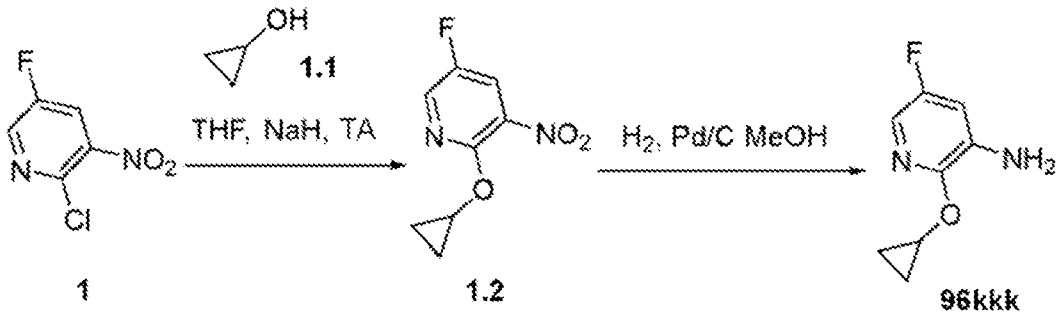
1 1.2 96jjj

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (0,860 g, 11,61 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de sodio (0,464 g, 11,61 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1** (1,5 g, 10,56 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas

orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (1 g, 48,29%), MS (ES): *m/z* 197,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96jjj**. A una solución de **1.2** (1 g, 5,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96jjj** (0,700 g, 82,63%). MS (ES): *m/z* 167,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96kkk**.

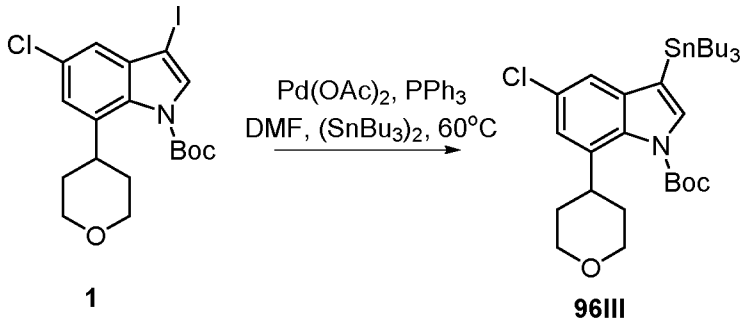


1 1.2 **96kkk**

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (1 g, 5,66 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,163 g, 11,32 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,427 g, 7,36 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2** puro (0,720 g, 64,14%), MS (ES): *m/z* 199,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96kkk**. A una solución de **1.2** (0,720 g, 3,63 mmol, 1,0 eq) en metanol (8 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,180 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,8% para obtener **96kkk** puro (0,580 g, 94,92%). MS (ES): *m/z* 169,17 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96lll**.

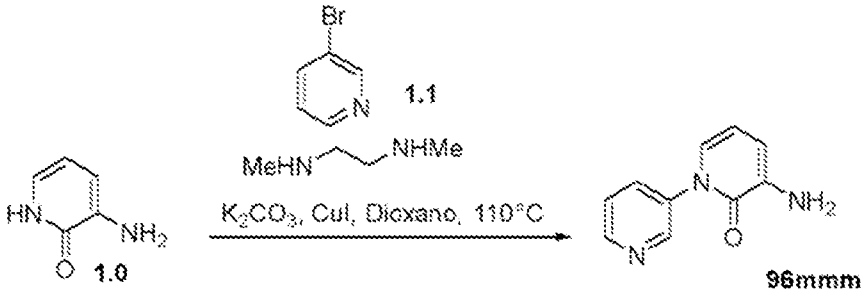


1 **96lll**

Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103 (I-190).

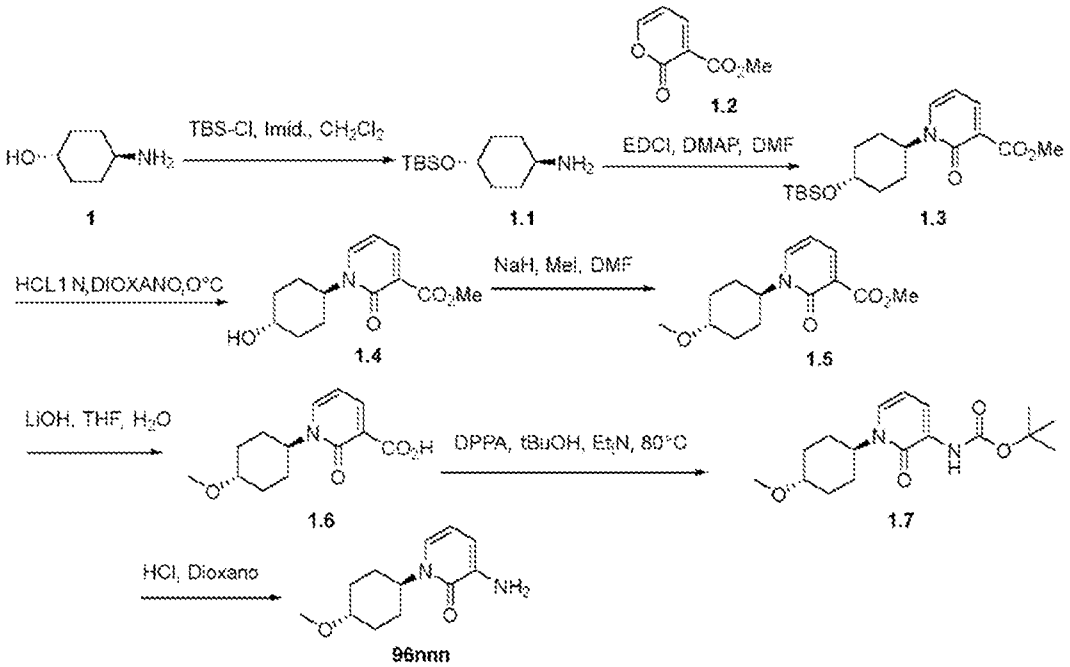
Síntesis del compuesto **96lll**. A una solución de **1** (0,400 g, 0,867 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (8 ml), se añadió hexabutildiestaño (0,528 g, 0,911 mmol, 1,05 eq), acetato de paladio (0,010 g, 0,043 mmol, 0,05 eq) y trifenilfosfina (0,002 g, 0,0069 mmol, 0,008 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego la reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **96lll** bruto (0,610 g). MS (ES): *m/z* 626,23 $[M+H]^+$. [Se utilizó el producto bruto directamente para la siguiente etapa].

Síntesis del compuesto intermedio **96mmm**.



Síntesis del compuesto **96mmm.** A una solución de **1.0** (0,5 g, 4,54 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió **1.1** (1,79 g, 11,35 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,87 g, 13,62 mmol, 3,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,160 g, 1,81 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,172 g, 0,90 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **96mmm** (0,180 g, rendimiento: 21,18%). MS (ES): *m/z* 188,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96nnn**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (4 g, 34,73 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (40 ml), se añadió imidazol (7 g, 104,19 mmol, 3,0 eq), cloruro de terc-butildimetilsililo (7,8 g, 52,09 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 5% como eluyente para **1.1.** (5,2 g, 65,26%). MS (ES): *m/z* 230,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.1** (5,2 g, 22,66 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.2** (3,4 g, 22,66 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h

seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,5 g, 33,99 mol, 1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,69 g, 5,66 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.3** (1,8 g, 21,73%). MS (ES): *m/z* 366,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A **1.3.** (1,8 g, 4,92 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se agitó con éter dietílico y se filtró para obtener **1.4** puro (1,2 g, 96,98%). MS (ES): *m/z* 252,28 $[M+H]^+$.

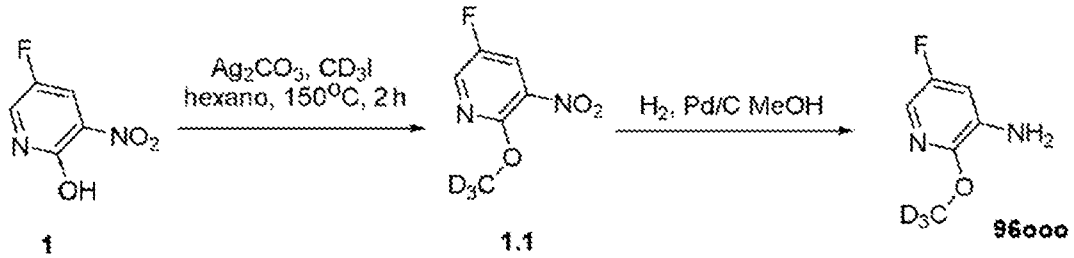
Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4.** (1,2 g, 4,78 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidruro de sodio (0,10 g, 7,17 mmol, 1,5 eq) a 0°C seguido de la adición de yoduro de metilo (0,67 g, 4,78 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando 1,4% de metanol en diclorometano como eluyente para **1.5**. (0,78 g, 61,56%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,78 g, 2,94 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (1,2 g, 29,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.6** (0,65 g, 87,99%). MS (ES): m / z: 252,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,65 g, 2,59 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió difenilfosforilazida (1,1 g, 4,14 mmol, 1,6 eq), trimetilamina (10 ml, 7,7 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 5% como eluyente para **1.7** (0,38 g, 45,56%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96nnn**. A **1.7** (0,38 g, 1,18 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se agitó con éter dietílico y se filtró para obtener **96nnn** puro (0,20 g, 76,34%). MS (ES): *m/z* 223,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ooo**.



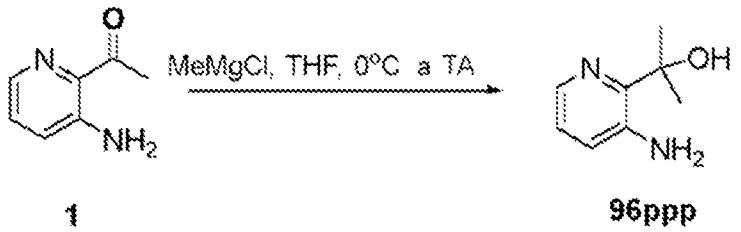
1 **1.1** **96ooo**

Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 6,32 mmol, 1 eq) en hexano (10 ml) se añadió carbonato de plata (3,50 g, 12,65 mmol, 2 eq) seguido de la adición de yodometano-d_3 (1,10 g, 7,59 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 150°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.1** puro (0,470 g, 42,33%), MS (ES): *m/z* 176,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96ooo**. A una solución de **1.1** (0,470 g, 2,68 mmol, 1,0 eq) en metanol (7 ml), se

añadió paladio sobre carbón (0,230 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **96ooo** puro (0,280 g, 71,88%). MS (ES): *m/z* 146,15 $[M+H]^+$.

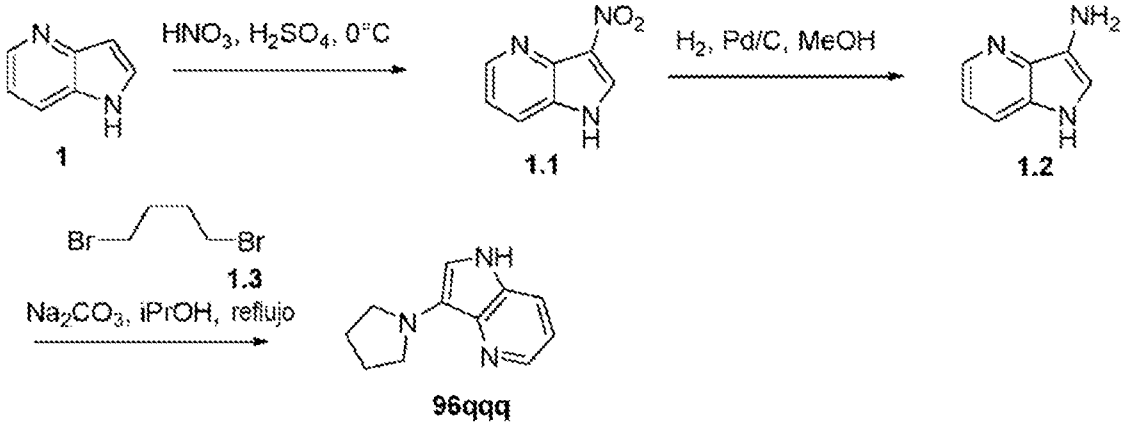
Síntesis del compuesto intermedio **96ppp.**



1 **96ppp**

Síntesis del compuesto **96ppp**. A una solución de **1.** (0,40 g, 2,94 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió cloruro de metilmagnesio (0,43 g, 5,88 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **96ppp**. (0,12 g, Rendimiento: 26,84%). MS (ES): *m/z* 153,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96qqq**.



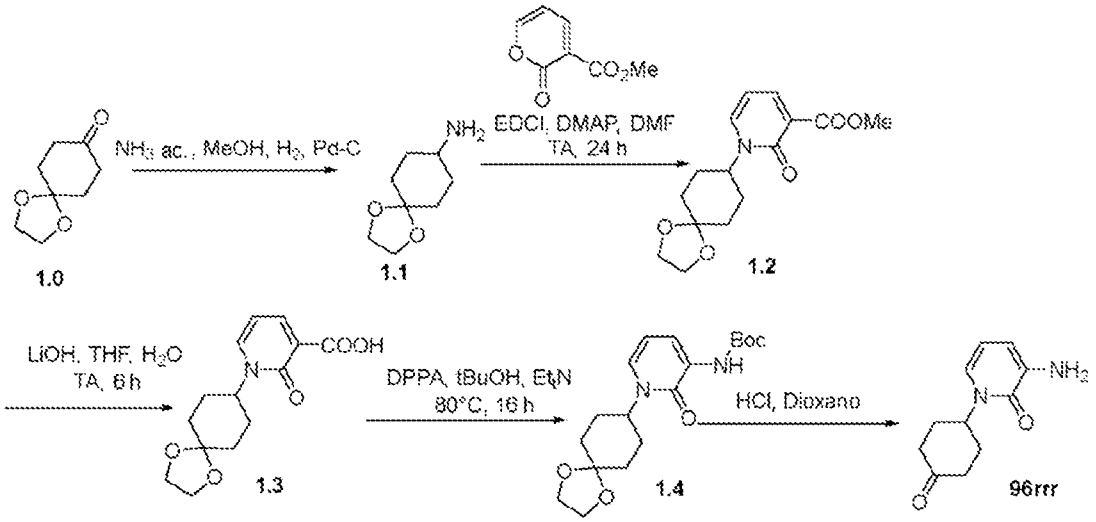
96qqq

Síntesis del compuesto **1.1.** A **1** (2,0 g, 17,54 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de ácido sulfúrico (10 ml) y ácido nítrico (1,35 ml, 21,04 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo. El compuesto precipitado se filtró y secó bien para obtener **1.1**. (1,2 g, 43,45%). MS (ES): *m/z* 164,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1,2 g, 7,35 mmol, 1,0 eq) en metanol (45 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,6 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.2** puro (0,750 g, 76,57%). MS (ES): *m/z* 134,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96qqq**. A una solución de **1.2** (0,750 g, 5,63 mmol, 1,0 eq) y **1.3** (1,09 g, 5,06 mmol, 0,9 eq) en alcohol isopropílico (30 ml) se añadió carbonato de sodio (1,8 g, 16,89 mmol, 3,0 eq) y se calentó a reflujo durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el producto se lavó con metanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **96qqq**. (0,100 g, 11,38%). MS (ES): *m/z* 188,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96rrr**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.0** (5,0 g, 32,01 mmol, 1,0 eq) en amoníaco metanólico (65 ml) se añadió paladio sobre carbón (2,3 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.1** puro (2,5 g, 49,67%). MS (ES): *m/z* 158,21 $[M+H]^+$.

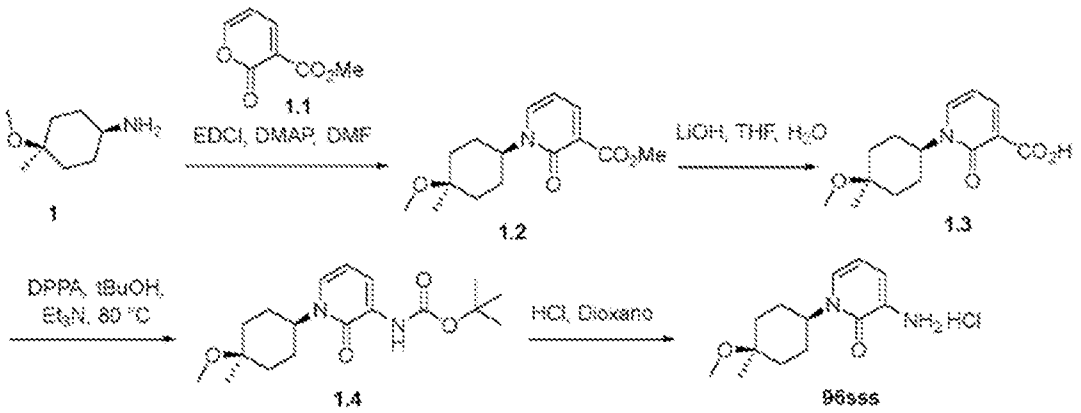
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1,2 g, 7,63 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (1,17 g, 7,63 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,90 g, 9,91 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,233 g, 1,90 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.2** (0,630 g, rendimiento: 28,14%). MS (ES): *m/z* 294,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,630 g, 2,15 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,451 g, 10,75 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3** (0,500 g, Rendimiento: 83,35%). MS (ES): *m/z*: 280,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,500 g, 1,79 mmol, 1,0 eq) en alcohol terc-butilo se añadió difenilfosforilazida (0,640 g, 2,32 mmol, 1,3 eq), trietilamina (0,307 g, 2,148 mmol, 1,7 eq). La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando MeOH en diclorometano al 1,0% como eluyente para **1.4** (0,330 g, rendimiento: 52,60%). MS (ES): *m/z* 351,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96rrr**. A **1.4** (0,330 g, 0,941 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **96rrr** (0,038 g, 19,56%). MS (ES): *m/z* 207,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96sss**.



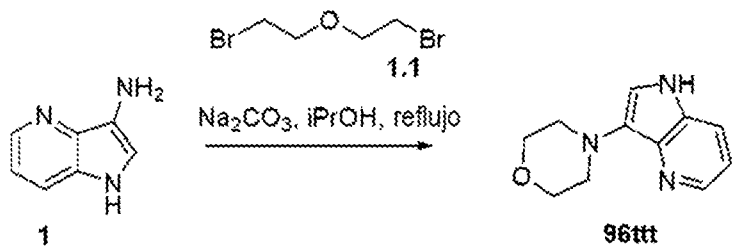
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,750 g, 5,24 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.1** (0,807 g, 5,24 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,105 g, 6,81 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,159 g, 1,31 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (0,267 g, 18,25%). MS (ES): *m/z* 280,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,267 g, 0,95 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,396 g, 9,58 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,237 g, 93,47%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,232 g, 0,87 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,150 g, 1,48 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,320 g, 1,13 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,180 g, 61,18%). MS (ES): *m/z* 337,43 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96sss**. A una solución enfriada de **1.4** (0,180 g, 0,535 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96sss** puro (0,140 g, 95,93%). MS (ES): *m/z* 273,77 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ttt.**

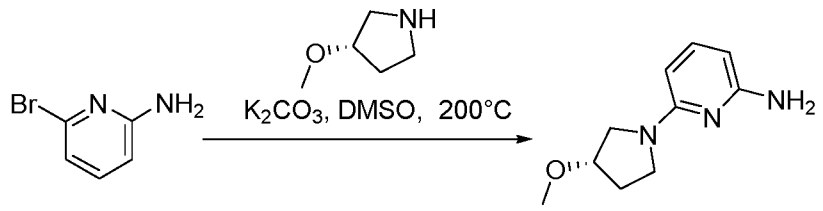


Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-552** para obtener **1.** (Rendimiento:

76,57%), MS (ES): *m/z* 134,07 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **96ttt**. A una solución de **1** (0,250 g, 1,87 mmol, 1,0 eq) y **1.1.** (0,389 g, 1,68 mmol, 0,9 eq) en alcohol isopropílico (10 ml) se añadió carbonato de sodio (0,594 g, 5,61 mmol, 3,0 eq) y se calentó a reflujo durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de sílice para obtener **96ttt**. (0,120 g, 31,45%). MS (ES): *m/z* 204,1 $[M+H]^+$.

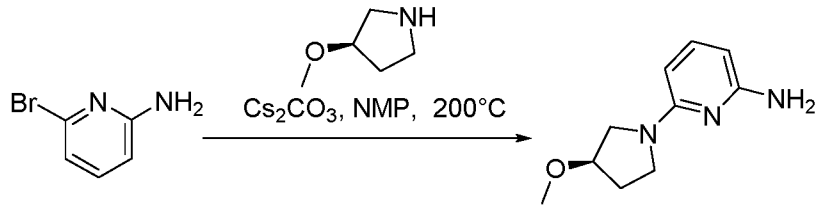
Síntesis del compuesto intermedio **96uuu.**



1 **96uuu**

Síntesis del compuesto **96uuu**. A una solución de **1** (0,2 g, 1,156 mmol, 1,0 eq), en dimetilsulfóxido (1,6 ml) se añadió carbonato de potasio (0,638 g, 4,624 mmol, 4 eq) e hidrocloruro de (s)-3-metoxipirrolidina (0,316 g, 2,31 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 200°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **96uuu** puro (0,12 g, 5,72,40%). MS (ES): *m/z* 194,35 $[M+H]^+$

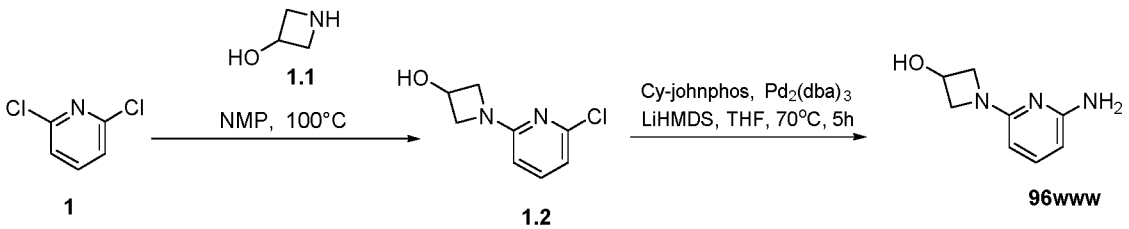
Síntesis del compuesto intermedio **96vvv.**



1 **96vvv**

Síntesis del compuesto **96vvv**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento experimental de **96uuu** para obtener **96vvv** (0,12 g, 53,72%). MS (ES): *m/z* 194,35 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96www**.



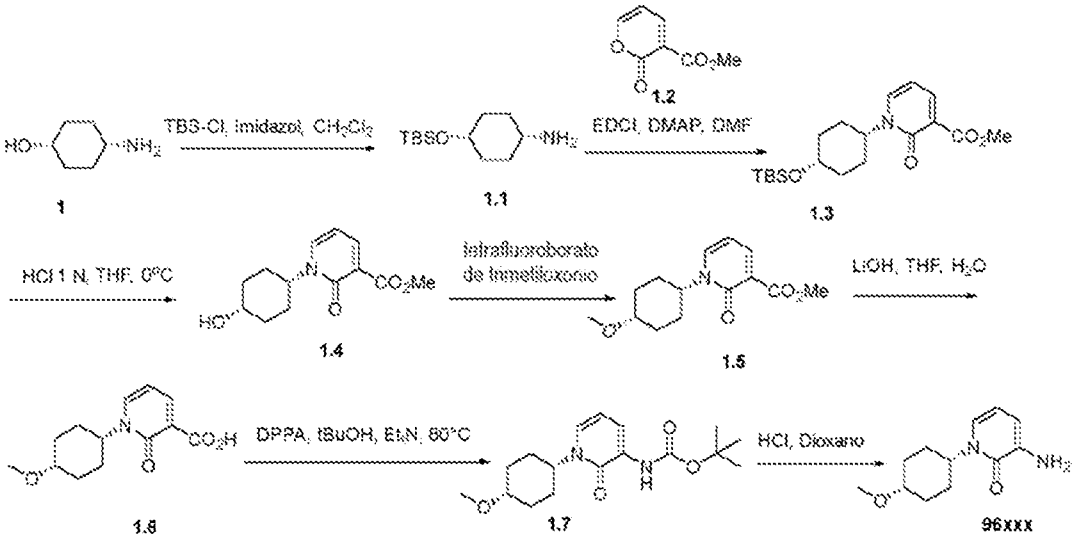
1 **1.2** **96www**

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2,5 g, 16,89 mmol, 1,0 eq) en N-metil-2-pirrolidona (30 ml) se añadió **1.1** (1,8 g, 25,33 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2% para obtener **1.2** puro. (0,7 g, 22,44%). MS (ES): *m/z* 185,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96www**. A una solución de **1.2** (0,7 g, 3,80 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió (2-bifenil)diciclohexilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,133 g, 0,38 mmol, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,173 g, 0,19 mmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se desgasificó

durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano) (11,4 ml, 11,4 mmol, 3,0 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando 3% de metanol en diclorometano como eluyente para obtener **96www** puro. (0,310 g, 49,49%). MS (ES): *m/z* 166,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96xxx**.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (5 g, 43,41 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (75 ml) se añadió imidazol (14,76 g, 217,05 mmol, 5,0 eq) y se agitó a durante 30 min seguido de la adición de cloruro de terc-butil(cloro)dimetilsililo (9,76 g, 65,11 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.1** (5 g, 50,20%), MS (ES): *m/z* 230,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.1** (5 g, 21,79 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.2** (3,36 g, 21,79 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,44 g, 28,32 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,655 g, 5,44 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.3** (3,0 g, 37,66%). MS (ES): *m/z* 366,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (10 ml) a una solución enfriada de **1.3** (3,0 g, 8,21 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.4** puro (1,90 g, 92,13%). MS (ES): *m/z* 178,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (1,90 g, 7,56 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (38 ml), se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,33 g, 22,68 mmol, 3,0 eq). Se purgó con hidrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **1.5** (1,0 g, 49,85%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

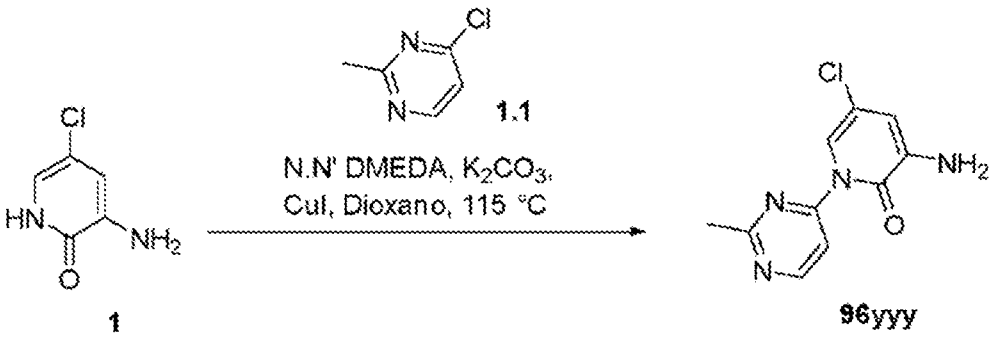
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,0 g, 3,77 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,58 g, 37,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C

durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6** puro (0,650 g, 68,63%). MS (ES): *m/z* 252,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,650 g, 2,59 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,444 g, 4,40 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,925 g, 3,36 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,410 g, 49,16%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

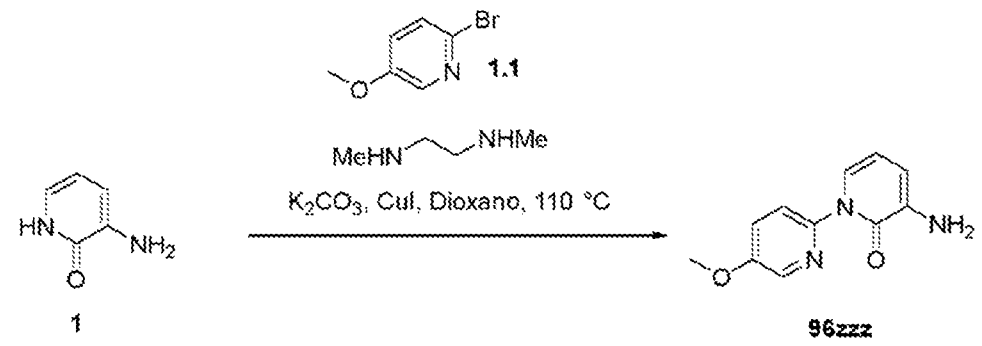
Síntesis del compuesto 96xxx. A una solución enfriada de **1.7** (0,410 g, 8,21 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96xxx** puro (0,270 g, 95,51%). MS (ES): *m/z* 223,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96yyy**.



Síntesis del compuesto **96yyy**. A una solución de **1** (1 g, 6,92 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,3 g, 10,38 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 13,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,24 g, 2,76 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,26 g, 1,38 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96yyy** (0,16 g, rendimiento: 10,08%). MS (ES): *m/z* 237,66 $[M+H]^+$.

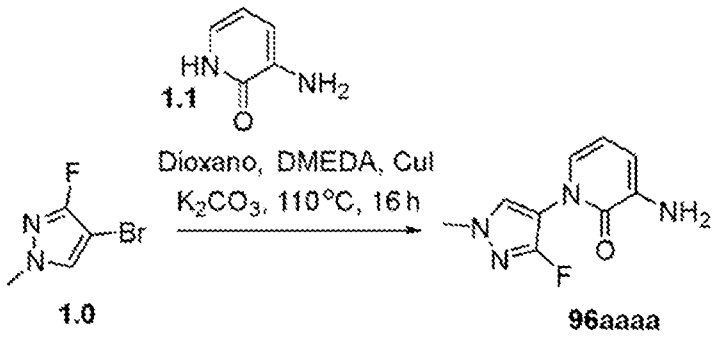
Síntesis del compuesto intermedio **96zzz**



Síntesis del compuesto **96zzz**. A una solución de **1.** (1 g, 9,08 mmol, 1 eq) y **1.1** (2,05 g, 10,90 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2,50 g, 18,16 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con

argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,345 g, 1,81 mmoles, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,320 g, 3,63 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **96zzz** puro (0,500 g, 25,35%). MS (ES): *m/z* 218,23 $[M+H]^+$.

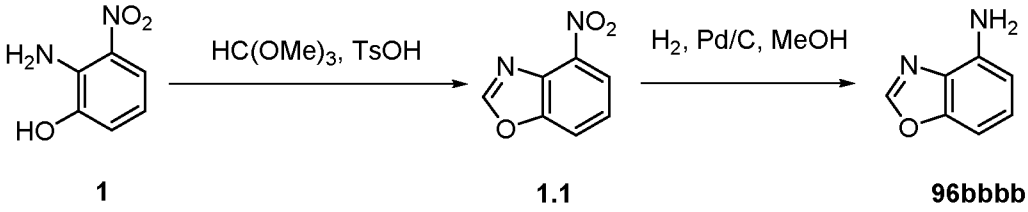
Síntesis del compuesto intermedio **96aaaa**.



1.0 **96aaaa**

Síntesis del compuesto **96aaaa**. A una solución de **1.** (0,160 g, 0,893 mmol, 1,1 eq) y **1.1** (0,09 g, 0,812 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió carbonato de potasio (0,220 g, 1,62 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,023 g, 0,121 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,015 g, 0,162 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **96aaaa** puro (0,026 g, 15,30%). MS (ES): *m/z* 209,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96bbbb**.

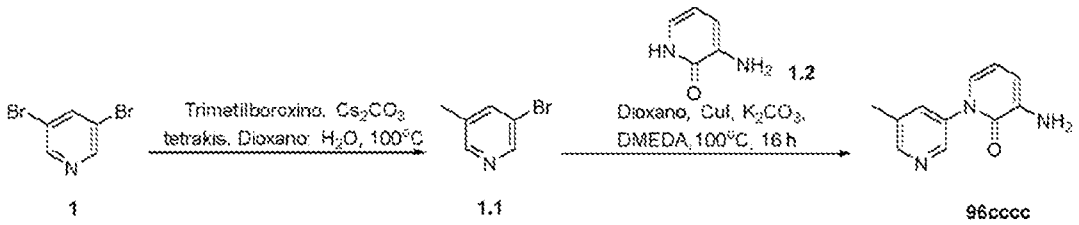


1 **1.1** **96bbbb**

Síntesis del compuesto **1.1.**: A una solución de **1** (1 g, 1,33 mmol, 1,0 eq) en ortoformiato de trimetilo (3,6 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,06 g) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C en microondas durante 15 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.1** puro (0,5 g, 46,95%). MS (ES): *m/z* 165,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96bbbb.** A una solución de **1.1** (0,5 g, 3,05 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,05 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96bbbb** (0,3 g, 73,41,00%). MS (ES): *m/z* 135,14 $[M+H]^+$.

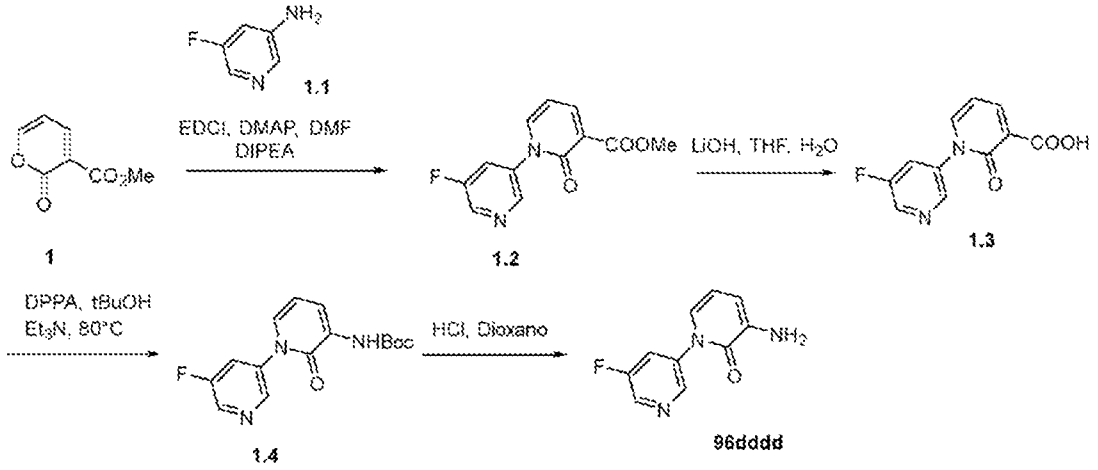
Síntesis del compuesto intermedio **96cccc**



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1.** (10 g, 42,21 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano: agua (9:1, 100 ml), se añadió trimetilboroxino (1,8 g, 14,35 mmol, 0,34 eq), carbonato de cesio (13,7 g, 42,21 mmol, 1,0 eq) y tetrakis (4,8 g, 4,22 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.1.** (2,6 g, Rendimiento: 35,80%). MS (ES): *m/z* 173,03 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96cccc**. A una solución de **1.1** (2 g, 14,53 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadió **1.2** (1,2 g, 11,62 mmol, 0,8 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido por la adición de carbonato de potasio (4,0 g, 29,06 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (5,1 g, 58,12 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,55 g, 2,90 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96cccc** (1 g, Rendimiento: 34,19%). MS (ES): *m/z* 202,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96dddd**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.** (1,0 g, 6,48 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió **1.1** (0,726 g, 6,48 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,3 g, 8,42 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,157 g, 1,29 mmol, 0,2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,584 g, 4,53 mmol, 0,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (0,8 g, 49,67%). MS (ES): *m/z* 249,06 $[M+H]^+$.

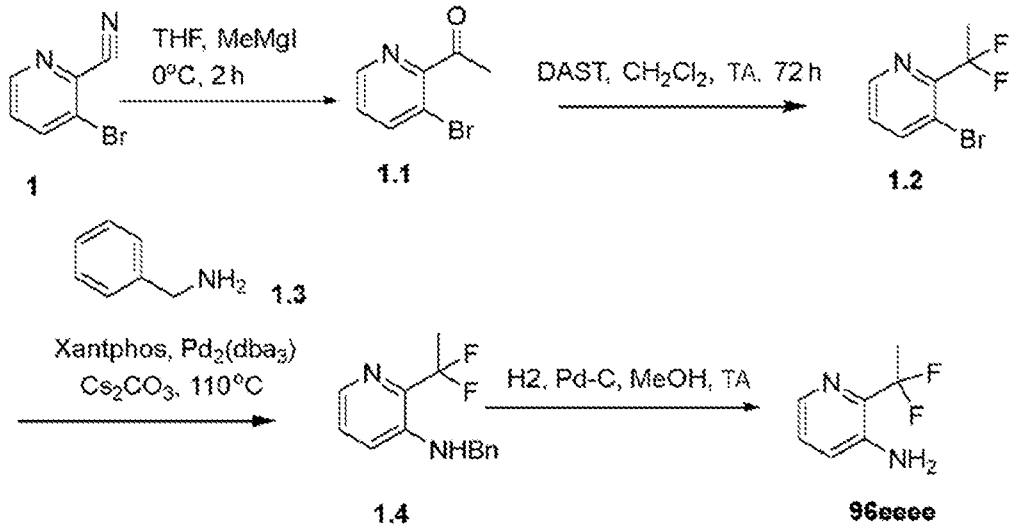
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,8 g, 3,22 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,772 g, 32,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,6 g, 79,49%). MS (ES): *m/z* 235,05 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,6 g, 2,56 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,439 g, 4,35 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,913 g, 3,32 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,430 g, 54,97%). MS (ES): *m/z* 306,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96dddd**. A una solución enfriada de **1.4** (0,430 g, 1,40 mmol, 1 eq) en dioxano (6 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96dddd** puro (0,3 g, 96,89%). MS (ES): *m/z* 206,07 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96eeee**.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (5 g, 27,32 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió yoduro de metilmagnesio 3 M (18 ml, 54,64 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **1.1** puro (2,5 g, 45,74%), MS (ES): *m/z* 201,04 $[M+H]^+$.

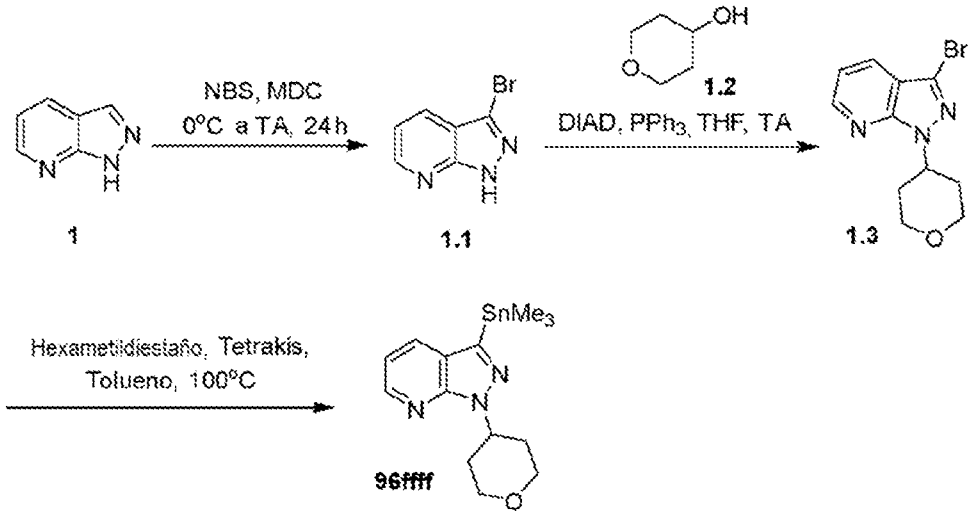
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (2,5 g, 12,50 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (16,5 ml, 125 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.2** puro (2,5 g, 45,74%), MS (ES): *m/z* 201,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4** (0,410 g, 45,83%), MS (ES): *m/z* 249,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96eee**. A una solución de **1.4** (0,410 g, 1,65 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,140 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en

hexano al 6% para obtener **96eeee** puro (0,170 g, 65,09%). MS (ES): *m/z* 159,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ffff**.

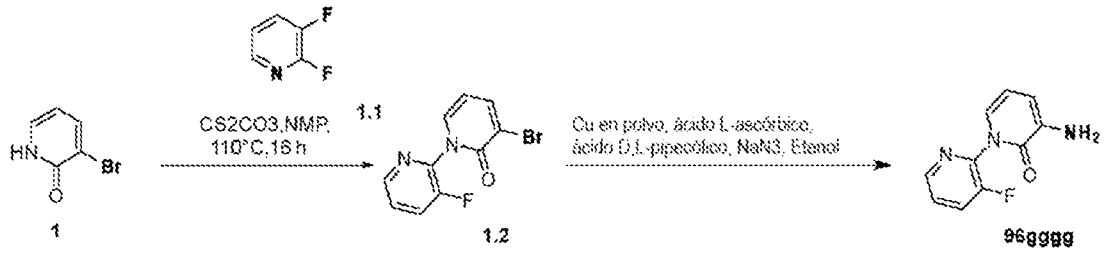


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (3,0 g, 25,21 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,7 g, 26,47 mmol, 1,05 eq) a 10°C en atmósfera de N_2 en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se secó bien para obtener **1.1** (3,23 g, 66,00%). MS (ES): *m/z* 198,96 $[M+2H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.1** (3,0 g, 15,15 mmol, 1,0 eq), **1.2** (3,1 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) y trifenilfosfina (7,9 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano seco (75 ml) se añadió azodicarboxilato de diisipropilo (6,1 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) a 0°C en atmósfera de Ar gota a gota a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 24% para obtener **1.3** puro (3,0 g, 70,25%). MS (ES): *m/z* 283,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96ffff.** A una solución desgasificada de **1.3** (1,0 g, 3,54 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (4,6 g, 14,18 mmol, 4,0 eq) en tolueno (60 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,410 g, 0,35 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 6,0% para obtener **96ffff** puro (0,840 g, 64,61%). MS (ES): *m/z* 368,25 $[M+H]^+$.

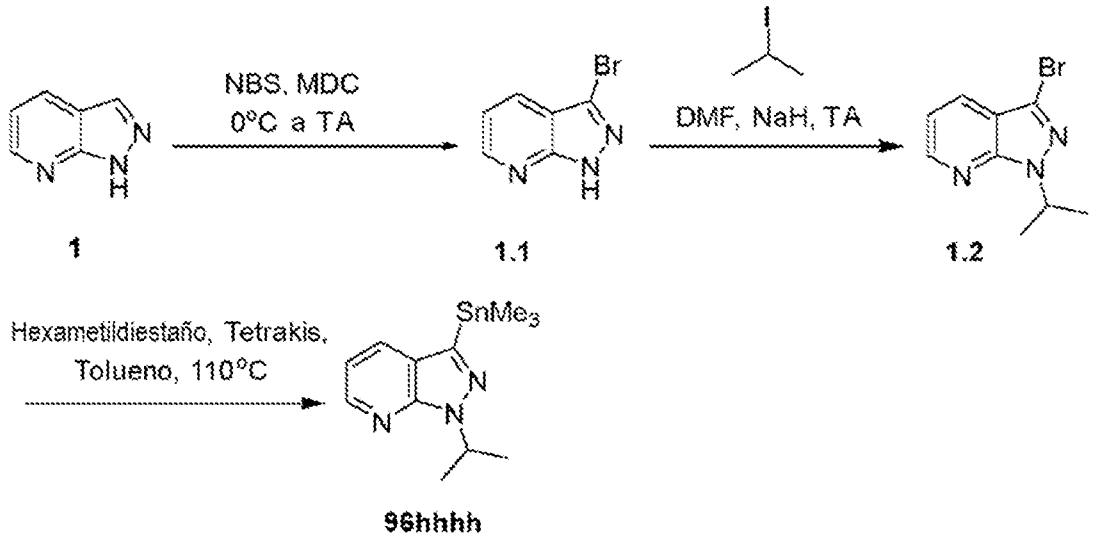
Síntesis del compuesto intermedio **96gggg.**



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1.** (3 g, 17,24 mmol, 1,0 eq) en N-metil-2-pirrolidona (60 ml), se añadieron **1.1** (2,4 g, 21,55 mmol, 1,25 eq) y carbonato de cesio (1,6 g, 51,72 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.2.** (0,71 g, Rendimiento: 15,30%). MS (ES): *m/z* 270,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96gggg**. A una solución de **1.2.** (0,70 g, 2,60 mmol, 1,0 eq) en etanol (9 ml), se añadió cobre en polvo (0,01 g, 0,31 mmol, 0,12 eq), ácido L-ascórbico (0,09 g, 0,52 mmol, 0,2 eq) y azida de sodio (0,33 g, 5,2 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 70% para obtener **96ggg** (0,23 g, rendimiento: 43,09%). MS (ES): *m/z* 207,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96hhhh**.

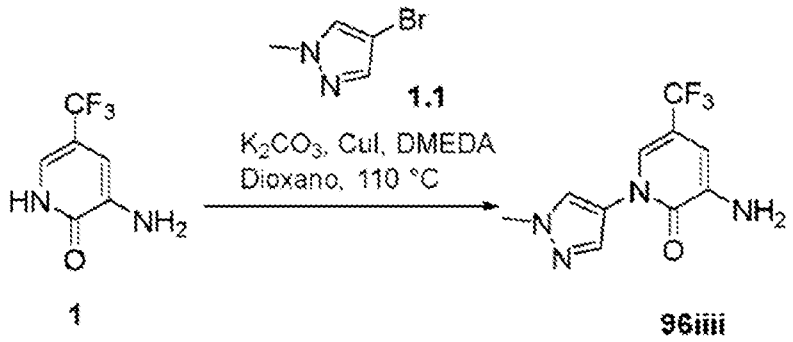


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (3,0 g, 25,21 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,7 g, 26,47 mmol, 1,05 eq) a 10°C en atmósfera de N_2 en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se secó bien para obtener **1.1** (3,23 g, 66,00%). MS (ES): *m/z* 198,96 $[M+2H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,796 g, 19,89 mmol, 1,3 eq, dispersión al 60%) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió una solución de **1.1** (3,0 g, 15,30 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 20 min bajo las mismas condiciones y se añadió gota a gota una solución de yoduro de isopropilo (3,1 g, 18,36 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **1.2** puro (2,46 g, 67,5%). MS (ES): *m/z* 240,41 $[M+H]^+$.

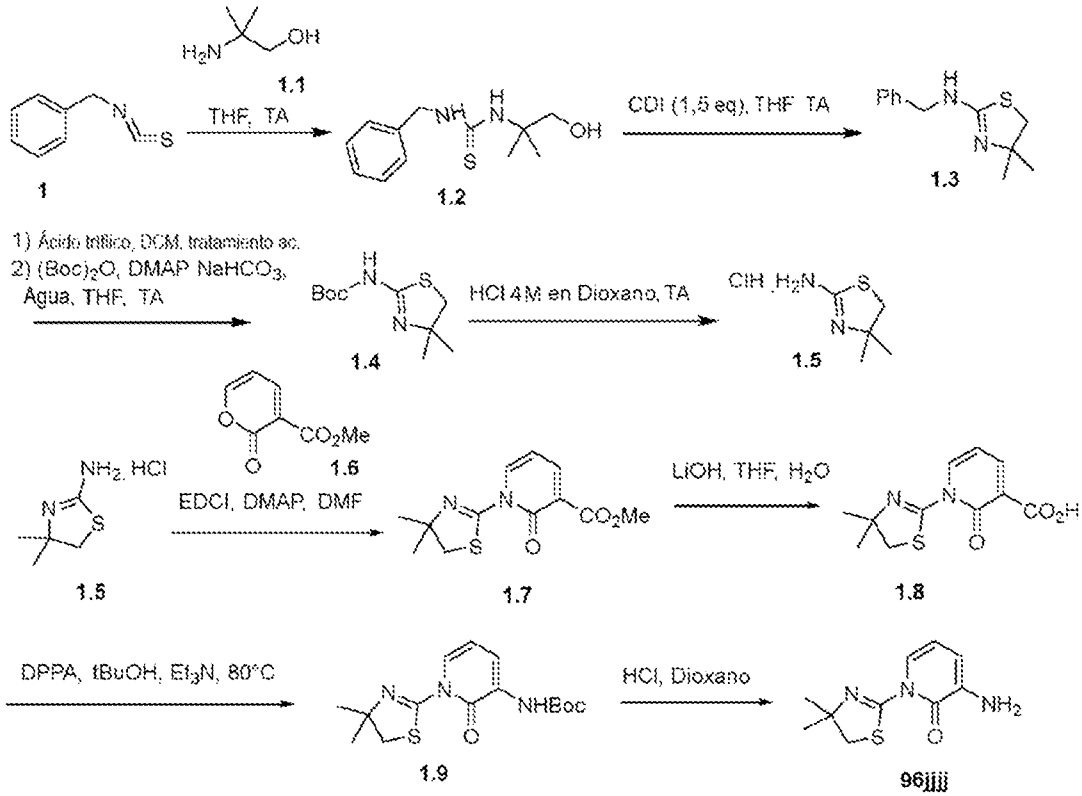
Síntesis del compuesto **96hhhh**. A una solución desgasificada de **1.2** (0,200 g, 0,83 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (1,05 g, 3,33 mmol, 4,0 eq) en tolueno (10 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,097 g, 0,08 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h en atmósfera de N_2. La MR se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 5,0% como eluyente para obtener **96hhhh** puro (0,260 g, 99,05%). MS (ES): *m/z* 325,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96iiii**.



Síntesis del compuesto **96iiii**. A una solución de **1.** (0,5 g, 2,80 mmol, 1 eq) y **1.1** (0,54 g, 3,36 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió carbonato de potasio (0,772 g, 5,6 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,106 g, 0,56 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,098 g, 1,12 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96iiii** puro. (0,3 g, 41,39%). MS (ES): *m/z* 259,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96jjjj**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (10 g, 67,11 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (7,17 g, 80,53 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.2.** (14 g, Rendimiento: 87,64%). MS (ES): *m/z* 239,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1** (14 g, 58,73 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (140 ml), se añadió carbonildiimidazol (14,28 g, 88,09 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.3.** (11,2 g, Rendimiento: 86,54%). MS (ES): *m/z* 221,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (11,2 g, 50,83 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (110 ml) se añadió ácido tríflico (56 ml) a 0°C La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se usó para la siguiente etapa. En la mezcla de reacción se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (16,62 g, 76,24 mmol, 1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,23 g, 10,16 mmol, 0,2 eq) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.4.** (4,6 g, 39,29%), MS (ES): *m/z* 231,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. A **1.4** (1,4 g, 6,07 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **1.5.** (0,860 g, 84,89%). MS (ES): *m/z* 167,04 $[M+H]^+$.

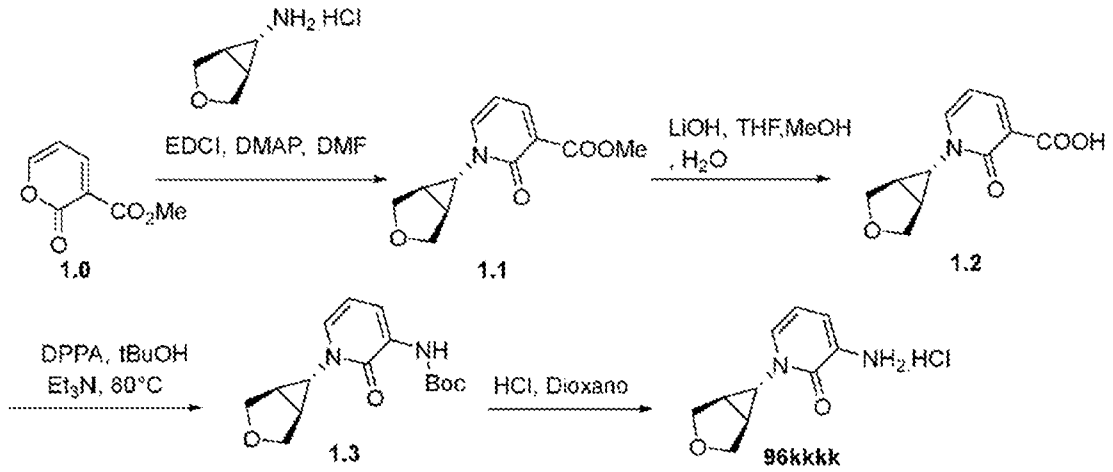
Síntesis del compuesto **1.7.** A una solución enfriada de **1.5.** (0,860 g, 5,15 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1.6.** (0,793 g, 5,15 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,27 g, 6,69 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,156 g, 1,28 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.7.** (0,650 g, 47,30%). MS (ES): *m/z* 267,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución de **1.7** (0,650 g, 2,44 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6,5 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,0 g, 24,4 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.8** puro. (0,532 g, 86,40%). MS (ES): *m/z* 253,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**. A una solución de **1.8** (0,532 g, 2,10 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (0,360 g, 3,57 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,751 g, 2,73 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.9** puro. (0,355 g, 52,05%). MS (ES): *m/z* 324,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96jjjj**. A **1.9** (0,355 g, 1,09 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **96jjjj**. (0,205 g, 83,64%). MS (ES): *m/z* 224,08 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96kkkk.**



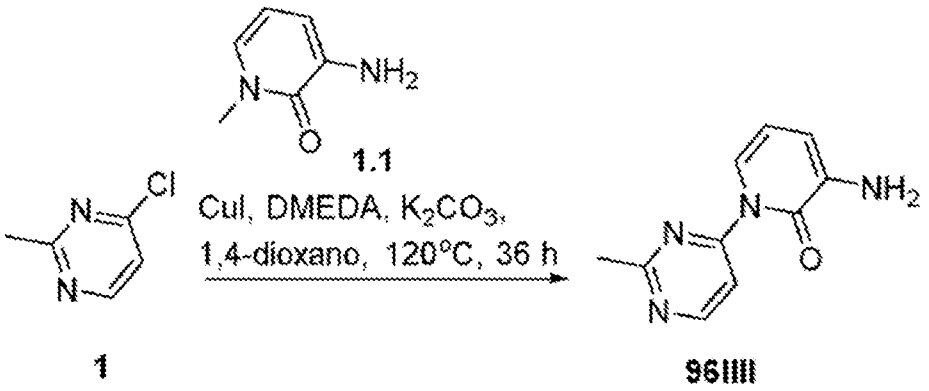
Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1.0** (0,250 g, 1,62 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió (1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (0,218 g, 1,62 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,402 g, 2,10 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,049 g, 0,405 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.1** (0,180 g, rendimiento: 47,17%). MS (ES): *m/z* 236,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (0,180 g, 0,765 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,160 g, 3,82 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.2** (0,140 g, Rendimiento: 82,71%). MS (ES): *m/z*: 222,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,140 g, 0,632 mmol, 1,0 eq) en alcohol terc-butilo se añadió difenilfosforilazida (0,226 g, 0,821 mmol, 1,3 eq), trietilamina (0,108 g, 1,074 mmol, 1,7 eq). La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando MeOH en diclorometano al 1,0% como eluyente para **1.3** (0,150 g, Rendimiento: 81,08%). MS (ES): *m/z* 293,34 $[M+H]^+$.

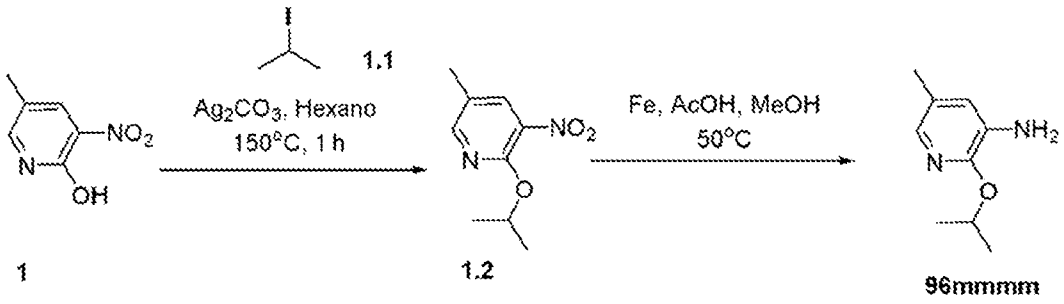
Síntesis del compuesto **96kkkk** A **1.3** (0,150 g, 0,513 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **96kkkk** (0,090 g, 76,70%). MS (ES): *m/z* 229,68 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96llll.**



Síntesis del compuesto **96IIII**. A una solución de **1** (0,5 g, 3,90 mmol, 1,0 eq) y **1.1** 0,58 g, 4,68 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano se añadió carbonato de potasio (1,34 g, 9,75 mmol, 2,5 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. A este se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (0,14 g, 1,56 mmol, 0,4 eq) seguido de la adición de yoduro de cobre (I) (0,15 g, 0,79 mmol, 0,2 q). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Se combinaron varios lotes y se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 50% para obtener **96IIII** (0,3 g, 4,76%). MS (ES): *m/z* 203,09 $[M+H]^+$.

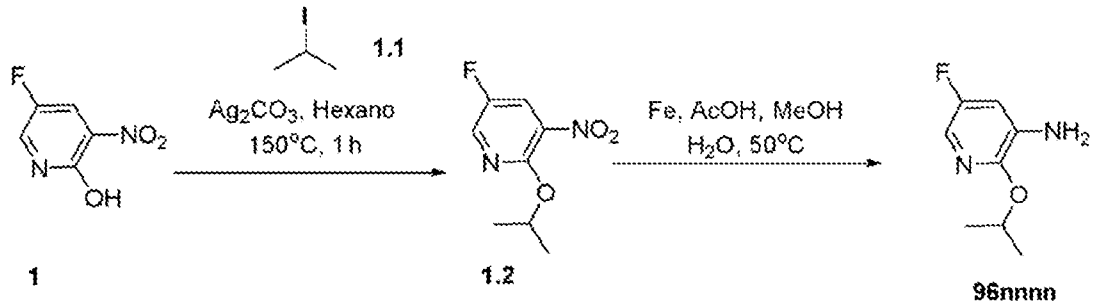
Síntesis del compuesto intermedio **96mmmm**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (3 g, 19,4 mmol, 1 eq) en hexano (30 ml) se añadió **1.1** (3,89 ml, 38,96 mmol, 2 eq) seguido de la adición de carbonato de plata (6,40 g, 23,3 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 150°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.2** puro (1,5 g, 39,28%), MS (ES): *m/z* 197,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96mmmm.** A **1.2** (1,5 g, 7,65 mmol, 1,0 eq) se añadió una mezcla de metanol:agua (30 ml, 4:1) y ácido acético (4,41 ml, 76,5 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 min. Luego se añadió hierro en polvo (3,38 g, 60,48 mmol, 8 eq) en porciones. La reacción se agitó a 50°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 16% para obtener **96mmmm** puro (1 g, 78,69%). MS (ES): *m/z* 167,22 $[M+H]^+$.

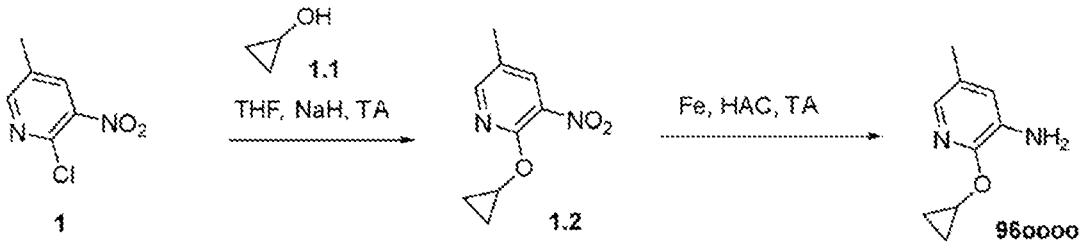
Síntesis del compuesto intermedio **96nnnn**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (3 g, 18,98 mmol, 1 eq) en hexano (50 ml) se añadió **1.1** (3,79 ml, 37,97 mmol, 2 eq) seguido por la adición de carbonato de plata (6,28 g, 22,27 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 150°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.2** puro (2,2 g, 48,29%), MS (ES): *m/z* 197,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96nnnn.** A **1.2** (2,2 g, 10,99 mmol, 1,0 eq) se añadió una mezcla añadida de metanol: agua (44 ml, 4:1), ácido acético (6,34 ml, 109,9 mmol, 10 eq) y hierro en polvo (4,92 g, 87,92 mmol, 8 eq). La reacción se agitó a 50°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **96nnnn** puro (1,3 g, 68,47%). MS (ES): *m/z* 173,61 $[M+H]^+$.

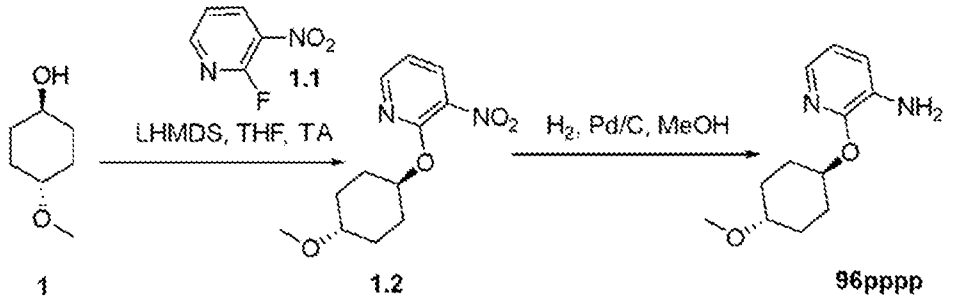
Síntesis del compuesto intermedio **96oooo.**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 5,79 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,166 g, 11,58 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,437 g, 7,53 mmol, 1,3 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **1.2** puro (0,750 g, 66,65%), MS (ES): *m/z* 195,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96oooo**. A una solución de **1.2** (0,750 g, 3,86 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (11 ml), se añadió hierro en polvo (1,08 g 19,3 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **96oooo** puro (0,600 g, 94,61%). MS (ES): *m/z* 165,21 $[M+H]^+$.

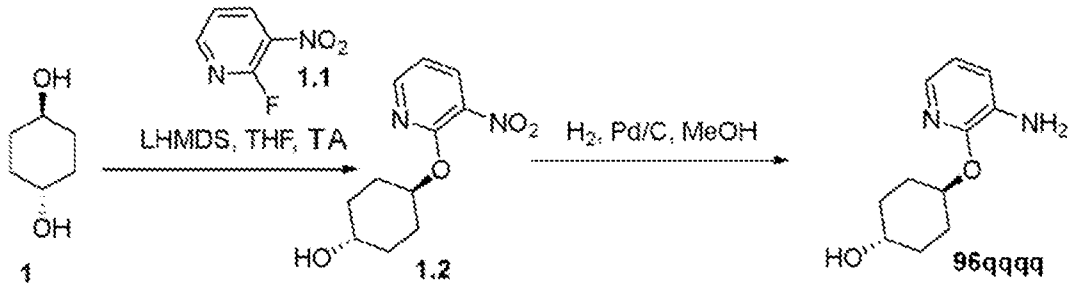
Síntesis del compuesto intermedio **96pppp**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (0,500 g, 3,84 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (9,6 ml, 9,6 mmol, 2,5 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,546 g, 3,84 mmol, 1,0 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (0,370 g, 38,19%), MS (ES): *m/z* 253,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,370 g, 1,47 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.3** puro (0,370 g, 92,02%). MS (ES): *m/z* 223,29 $[M+H]^+$.

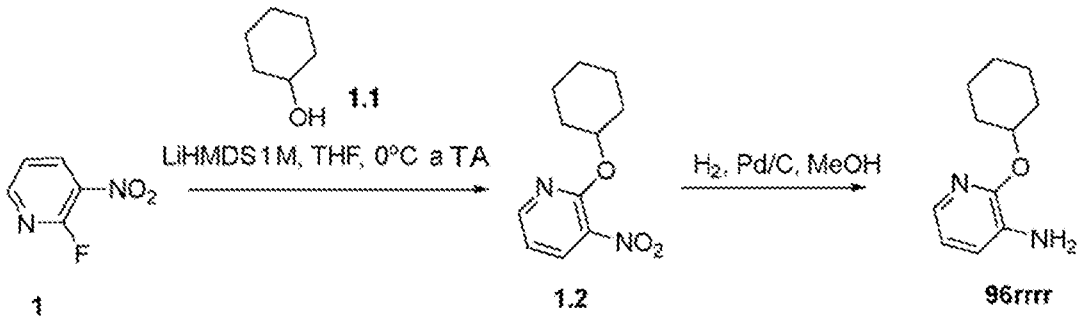
Síntesis del compuesto intermedio **96qqqq**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (2 g, 17,24 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (12,5 ml, 12,58 mmol, 0,73 eq) seguido de la adición de **1.1** (2,4 g, 17,24 mmol, 1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 26% para obtener **1.2** puro (0,740 g, 18,04%), MS (ES): *m/z* 239,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96qqqq**. A una solución de **1.2** (0,740 g, 3,11 mmol, 1,0 eq) en metanol (8 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **96qqqq** puro (0,490 g, 75,75%). MS (ES): *m/z* 209,26 $[M+H]^+$.

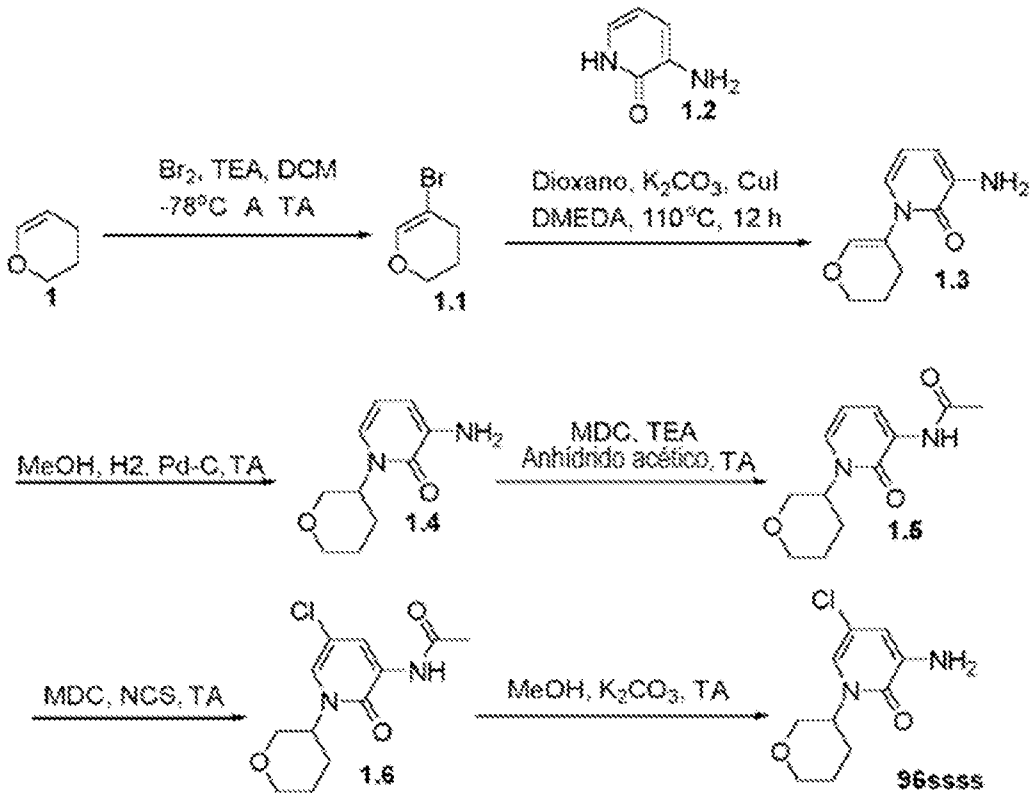
Síntesis del compuesto intermedio **96rrrr**.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (0,500 g, 3,52 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (7 ml, 7,04 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,458 g, 4,57 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.2** puro (0,200 g, 25,57%), MS (ES): *m/z* 223,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96rrrr**. A una solución de **1.2** (0,200 g, 0,899 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,050 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,9% para obtener **96rrrr** puro (0,120 g, 69,36%). MS (ES): *m/z* 193,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96ssss**.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (20 g, 238 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota bromo (12,2 ml, 238 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, después a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió trietilamina (66 ml, 476 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (100 ml) gota a gota a temperatura ambiente y después se agitó durante 5 h. Se

eliminó el diclorometano por evaporación y se añadió éter dietílico, y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por destilación al vacío (80°C, 0,02 mmHg), para obtener el compuesto **1.1** puro (15 g, 38,78%), RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,68 (s, 1H), 4,02-4,00 (t, *J*=4Hz, 2H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H).

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.1** (8 g, 49,38 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (6,51 g, 59,25 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió K_2CO_3 (13,6 g, 98,76 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (1,4 g, 7,40 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (1,60 ml, 14,81 mmol, 0,30 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **1.3** puro (8 g, 84,81%). MS (ES): *m/z* 193,09 $[M+H]^+$.

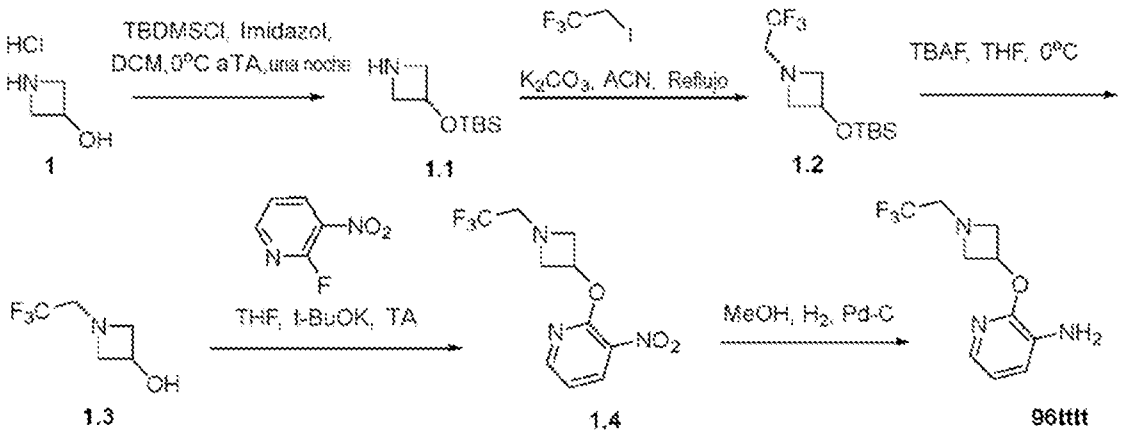
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (8 g, 20,83 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml), se añadió paladio sobre carbón (4 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.4** puro (4 g, 49,48%). MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.4** (2 g, 10,30 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) a 0°C se añadió trietilamina (4,33 ml, 30,9 mmol, 3,0 eq) y anhídrido acético (1,55 ml, 16,49 mmol, 1,6 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en DCM al 0-5% para obtener **1.5** puro (2,3 g, 94,54%). MS (ES): *m/z* 237,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución enfriada de **1.5** (2,3 g, 9,70 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (20 ml) a 0°C se añadió N-clorosuccinamida (1,95 g, 14,55 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en DCM al 0-5% para obtener **1.6** puro (0,7 g, 26,56%). MS (ES): *m/z* 271,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **96ssss**. A una solución del compuesto **1.6** (0,7 g, 2,59 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) se añadió K_2CO_3 (3,57 g, 25,92 mmol, 10 eq). La reacción se calentó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó y el sólido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **96ssss** puro (0,4 g, 67,65%). MS (ES): *m/z*: 229,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96tttt.**



Síntesis del compuesto **1.1:** A una solución de **1** (2,0 g, 55,86 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió imidazol (18 g, 277 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más cloruro de terc-butildimetilsililo (12,5 g, 83,79 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto **1.1** (1,2 g, 19,46%). MS (ES): *m/z* 188,36 $[M+H]^+$.

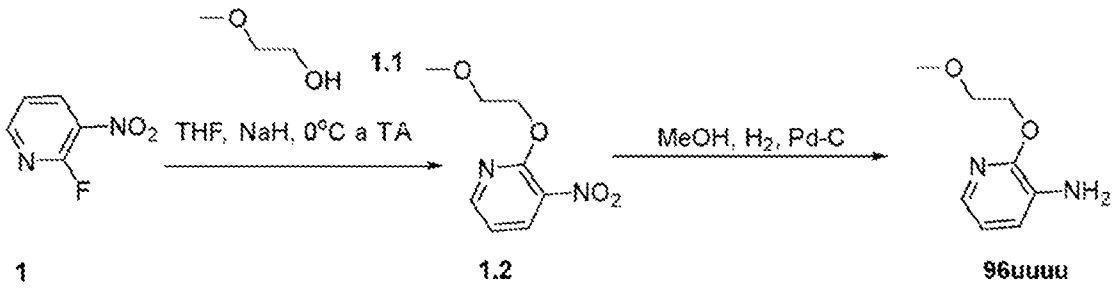
Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1.1** (2,0 g, 10 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (30 ml) se añadieron carbonato de potasio (2,9 g, 21,39 mmol, 2 eq) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (3,3 g, 15 mmol, 1,5 eq)) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (1,2 g, 41,73%). MS (ES): *m/z* 270,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución enfriada de **1.2** (1,2 g, 4,45 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron fluoruro de tetra-n-butilamonio (5,82 g, 22,3 mmol, 5,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el sólido precipitado se filtró y secó bien para obtener **1.3** (0,650 g, 156,12%). MS (ES): *m/z* 92,62 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución enfriada de **1.3** (0,670 g, 4,13 mmol, 1,0 eq) y 2-fluoro-3-nitropiridina (0,584 g, 4,13 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (4,13 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.4** puro (0,500 g, 43,72%). MS (ES): *m/z* 278,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96tttt**. A una solución de **1.4** (0,500 g, 1,8 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,2 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96tttt** puro (0,4 g, 89,70%). MS (ES): *m/z* 248,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio 96uuuu.

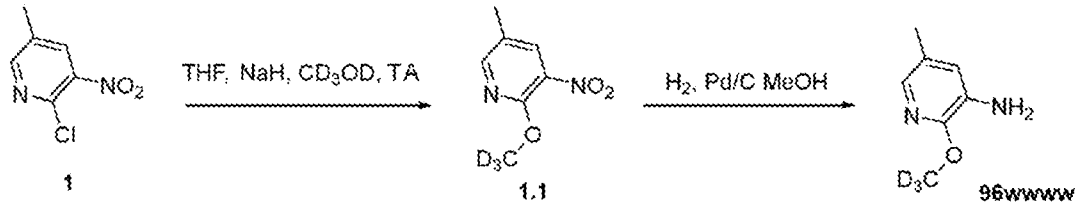


1 1.2 96uuuu

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (2 g, 14,08 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (1,12 g, 28,16 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (1,61 g, 21,11 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 11% para obtener **1.2** puro (1,7 g, 60,94%), MS (ES): *m/z* 199,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96uuuu**. A una solución de **1.2** (1,7 g, 8,58 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,500 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **96uuuu** puro (1,3 g, 90,10%). MS (ES): *m/z* 169,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96wwww.**

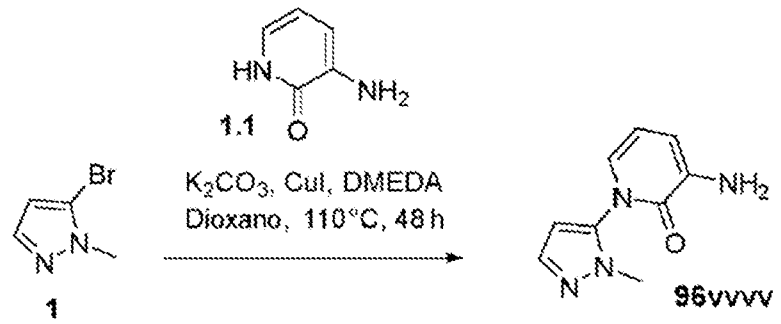


1 1.1 96wwww

Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de **1** (0,500 g, 2,90 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,084 g, 5,80 mmol, 2 eq) seguido de la adición de tetradeuterometanol (0,114 g, 3,19 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 13% para obtener **1.1** puro (0,400 g, 80,65%), MS (ES): *m/z* 171,17 $[M+H]^+$.

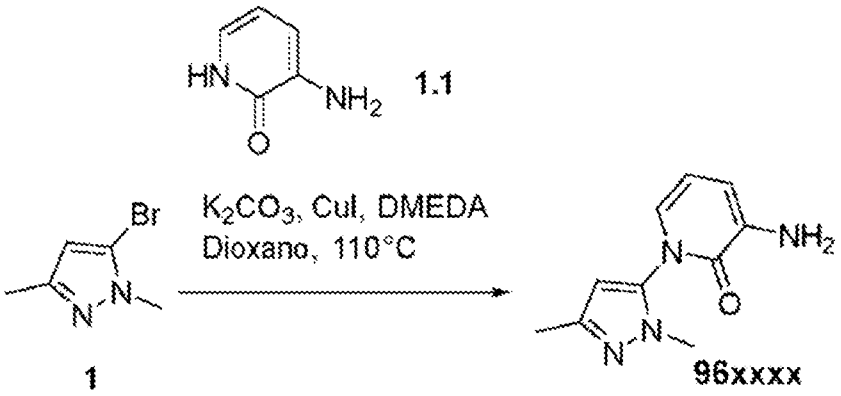
Síntesis del compuesto **96wwww**. A una solución de **1.1** (0,400 g, 5,73 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **96wwww** puro (0,300 g, 90,93%). MS (ES): *m/z* 142,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96vvvv.**



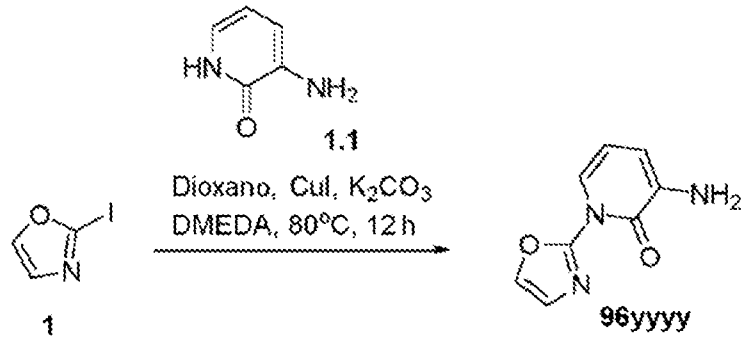
Síntesis del compuesto **96vvvv**. A una solución de **1.** (2 g, 12,42 mmol, 1 eq) y **1.1** (1,64 g, 14,91 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (3,42 g, 24,84 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,354 g, 1,86 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,328 g, 3,72 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **96vvvv** puro (0,145 g, 6,14%). MS (ES): *m/z* 191,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96xxxx.**



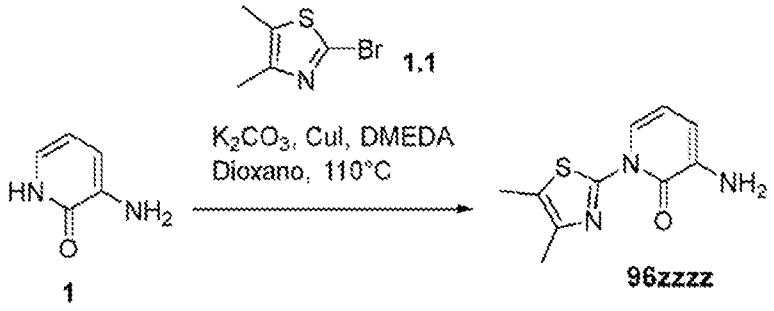
Síntesis del compuesto **96xxxx.** A una solución de **1.** (1,6 g, 9,14 mmol, 1,2 eq) y **1.1** (0,838 g, 7,62 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (16 ml) se añadió carbonato de potasio (2,62 g, 19,09 mmol, 2,5 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,217 g, 1,14 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,200 g, 2,28 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **96xxxx** puro (0,200 g, 12,86%). MS (ES): *m/z* 205,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96yyyy**.



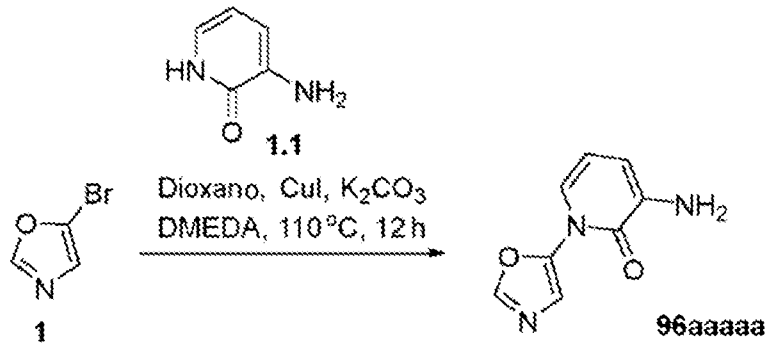
Síntesis del compuesto **96yyyy**. A una solución de **1.** (0,250 g, 1,28 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió **1.1.** (0,169 g, 1,53 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,441 g, 3,2 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,028 g, 0,32 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,036 g, 0,19 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96yyyy** (0,060 g, Rendimiento: 26,41%). MS (ES): *m/z* 178,06 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96zzzz**



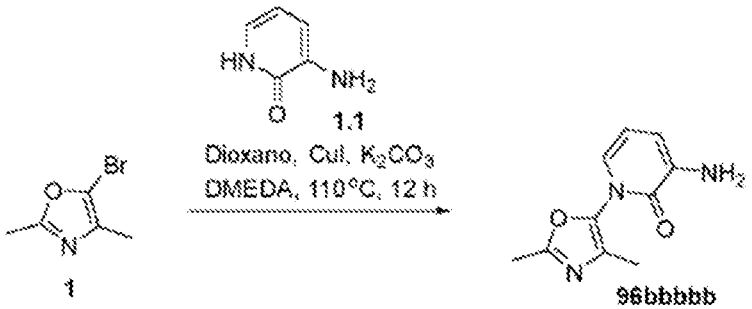
Síntesis del compuesto **96zzzz**. A una solución de **1.** (2 g, 18,16 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (4,19 g, 21,80 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (5,01 g, 36,32 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,689 g, 3,63 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,639 g, 7,26 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,3% para obtener **96zzzz** puro (0,700 g, 17,42%). MS (ES): *m/z* 222,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96aaaaa**.



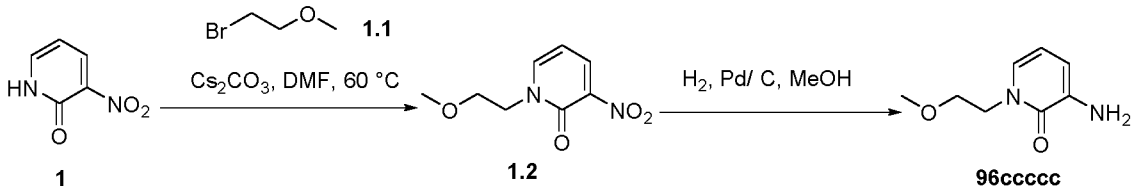
Síntesis del compuesto **96aaaaa**. A una solución de **1** (1,0 g, 6,75 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (50 ml), se añadió **1.1** (0,891 g, 8,1 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,3 g, 16,87 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,148 g, 1,68 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,192 g, 1,01 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96aaaaa**. (0,230 g, Rendimiento: 19,21%). MS (ES): *m/z* 178,06 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96bbbbb**.



Síntesis del compuesto 96bbbbb. A una solución de **1** (0,5 g, 2,84 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (28 ml), se añadió **1.1** (0,381 g, 3,40 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,979 g, 7,1 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,062 g, 0,71 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,079 g, 0,42 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96bbbbb** (0,2 g, Rendimiento: 34,31%). MS (ES): *m/z* 206,09 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96ccccc.**

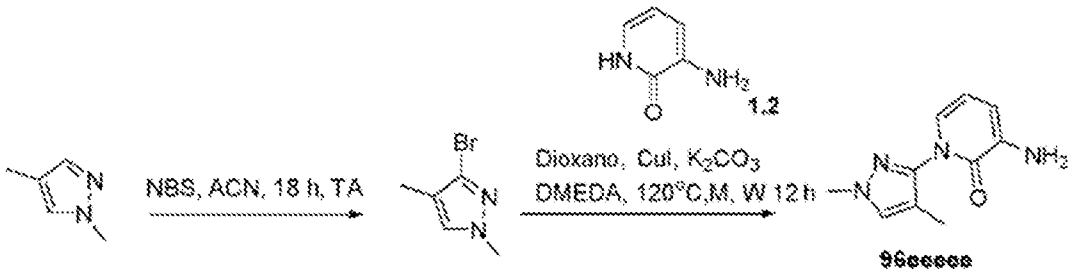


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (1 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml), se añadieron **1.1** (0,98 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (0,5 g, 17,85 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,40 g, 28,28%). MS (ES): *m/z* 199,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96ccccc**. A una solución de **1.2** (0,40 g, 2,02 mmol, 1,0 eq) se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **96ccccc** (0,25 g, 73,64%). MS (ES): *m/z* 169,20 $[M+H]^+$.

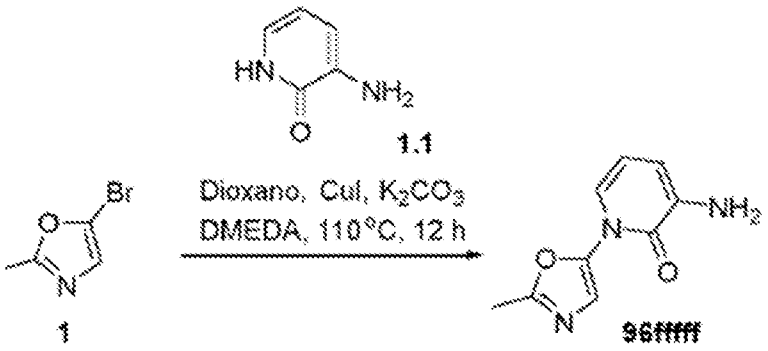
Síntesis del compuesto intermedio **96eeeee**.



Síntesis del compuesto **1.1** A una solución enfriada de **1** (10 g, 104,02 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (92 ml) se añadió N-bromosuccinimida (20,36 g, 114,22 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.1** (3,5 g, 19,22%). MS (ES): *m/z* 173,98 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96eeeee**. A una solución de **1.1** (1 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (1,25 g, 11,42 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (1,57 g, 11,42 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,325 g, 1,71 mmol, 0,3 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,150 g, 1,71 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 120°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **96eeeee** puro (0,120 g, 10,28%). MS (ES): *m/z* 205,10 $[M+H]^+$.

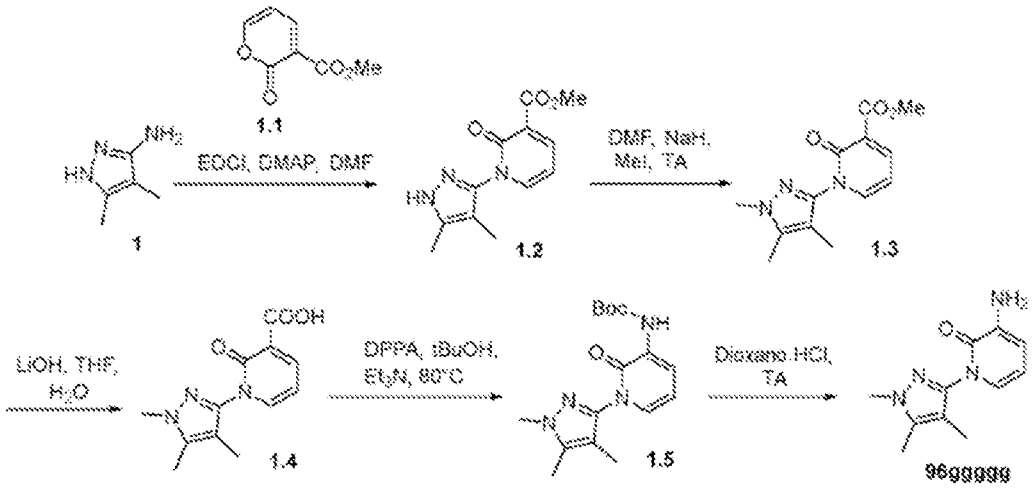
Síntesis del compuesto intermedio **96fffff.**



Síntesis del compuesto **96fffff**. A una solución de **1** (0,340 g, 2,09 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), se añadió **1.1** (0,275 g, 2,50 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,720 g, 5,22 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,045 g, 0,52 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,059 g, 0,31 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se

lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96fffff** (0,092 g, Rendimiento: 22,93%). MS (ES): *m/z* 192,07 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto intermedio **96ggggg**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1,0 g, 9,00 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (1,39 g, 9,00 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,23 g, 11,7 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,275 g, 0,225 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (0,61 g, 27,42%). MS (ES): *m/z* 248,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.2** (0,610 g, 2,47 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,19 g, 4,94 mmol, 2,0 eq) y yoduro de metilo (0,42 g, 2,96 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,0% para obtener **1.3** (0,450 g, 69,81%). MS (ES): *m/z* 262,28 $[M+H]^+$.

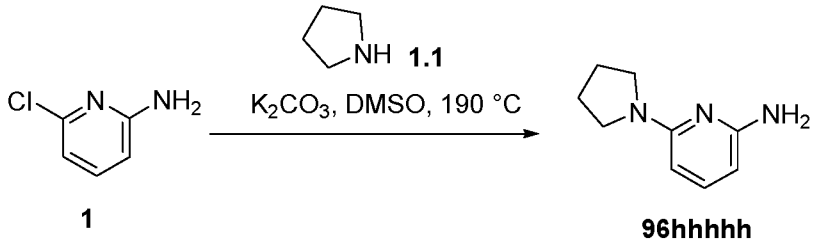
Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,45 g, 1,72 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,06 g, 17,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.4** puro (0,362 g, 85,01%). MS (ES): *m/z* 248,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,362 g, 1,46 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,251 g, 2,48 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,521 g, 1,9 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.5** puro (0,17 g, 36,47%). MS (ES): *m/z* 319,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96ggggg**. A una solución enfriada de **1.5** (0,17 g, 0,533 mmol, 1 eq) en dioxano (2

ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96ggggg** puro (0,082 g, 70,36%). MS (ES): *m/z* 219,26 $[M+H]^+$.

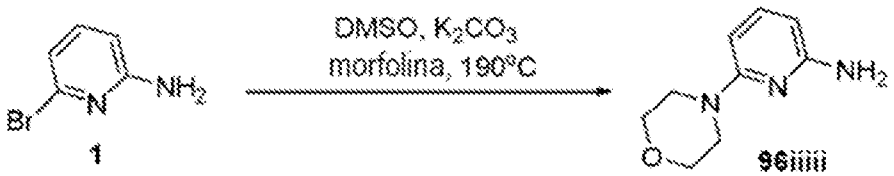
Síntesis de **96hhhhh**.



1 **96hhhhh**

Síntesis del compuesto **96hhhhh**. A una solución de **1** (1 g, 7,77 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadió **1.1** (1,65 g, 23,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (3,21 g, 23,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 190°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **96hhhhh** (0,400 g, rendimiento: 31,50%). MS (ES): *m/z* 164,11 $[M+H]^+$

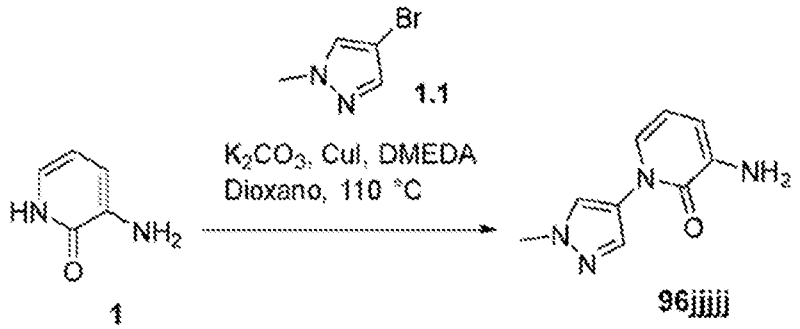
Síntesis del compuesto intermedio **96iiiii**.



1 **96iiiii**

Síntesis del compuesto **96iiiii**. A una solución de **1** (1,0 g, 5,78 mmol, 1,0 eq) y morfolina (1,5 g, 17,34 mmol, 3,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,595 g, 11,56 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 190°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **96iiiii** puro (0,6 g, 57,92%). MS (ES): *m/z* 180,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96jjjjj**.

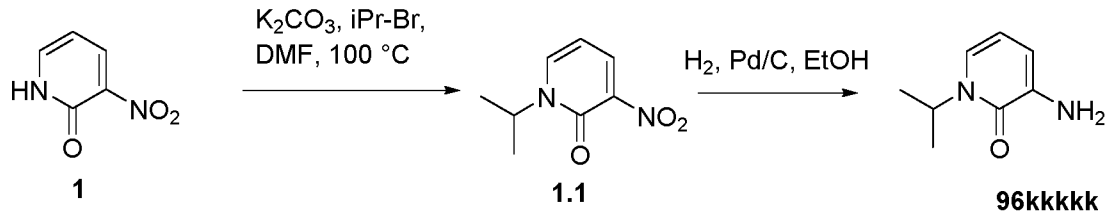


1 **96jjjjj**

Síntesis del compuesto **96jjjjj**. A una solución de **1.** (1 g, 9,08 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,94 g, 11,80 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (3,75 g, 27,24 mmol, 3,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,345 g, 1,81 mmoles, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,320 g, 3,63 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió

a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,6% para obtener **96jjjjj** puro (0,820 g, 47,47%). MS (ES): *m/z* 191,21 $[M+H]^+$.

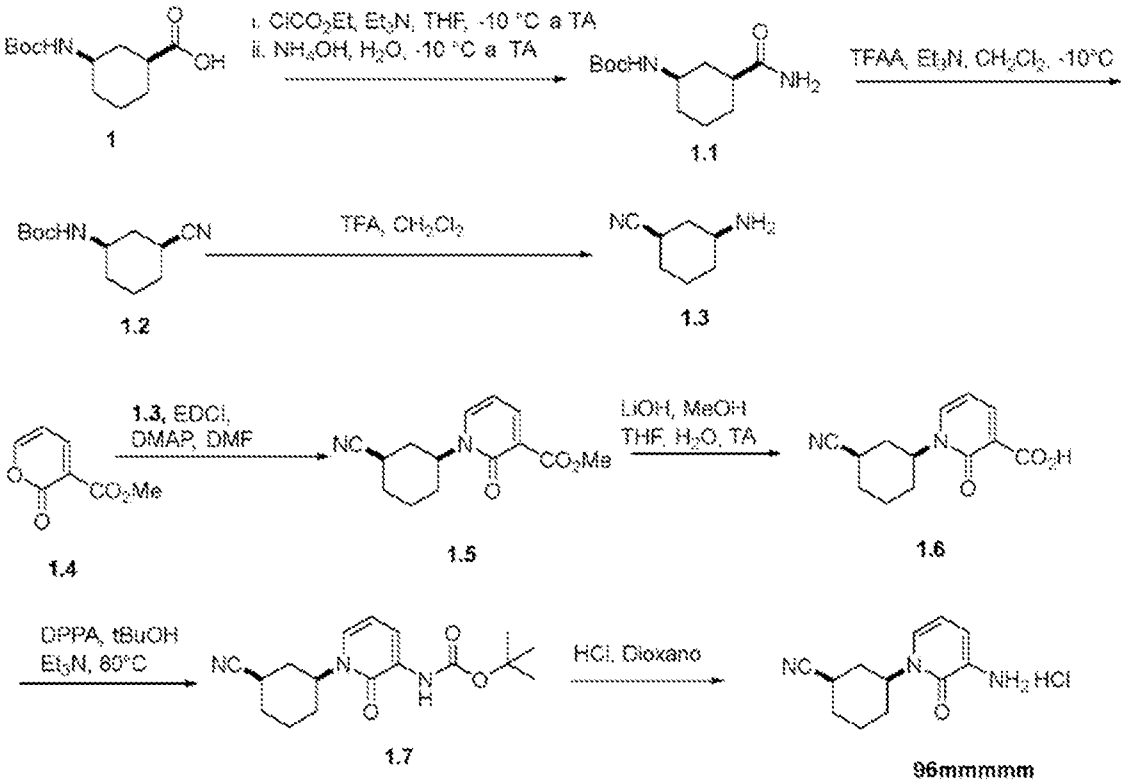
Síntesis del compuesto intermedio **96kkkkk.**



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (1 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml), se añadió bromuro de 2-propilo (1,3 g, 10,71 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,9 g, 21,42 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.1** (0,320 g, Rendimiento: 24,61%). MS (ES): *m/z* 183,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96kkkkk**. A una solución de **1.1** (0,32 g, 1,75 mmol, 1,0 eq) en etanol (7 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,16 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **96kkkkk** puro (0,220 g, 82,29%). MS (ES): *m/z* 153,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96mmmmm**



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución agitada de **1** (5,0 g, 20,55 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30

ml) se añadió gota a gota trietilamina (5,7 ml, 41,1 mmol, 2,0 eq) a 0°C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de cloroformiato de etilo (2,56 g, 23,63 mmol, 1,15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota NH_4OH (12,33 ml, 123,3 mmol, 6 eq), la mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua fría y se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener **1.1**. (Rendimiento: 3,50 g, 70,28%). MS (ES): *m/z* 243,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (3,5 g, 14,4 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota trietilamina (4,0 ml, 28,8 mmol, 2,0 eq) a -10°C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (2,2 ml, 15,84 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 3 h a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó por cromatografía en columna en forma adicional utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.2** (2,8 g, 86,43%). MS (ES): *m/z* 225,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución agitada de **1.2** (2,8 g, 12,48 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (40 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (8,0 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.3** puro (2,50 g, 84,15%). MS (ES): *m/z* 126,19 $[M+H]^+$.

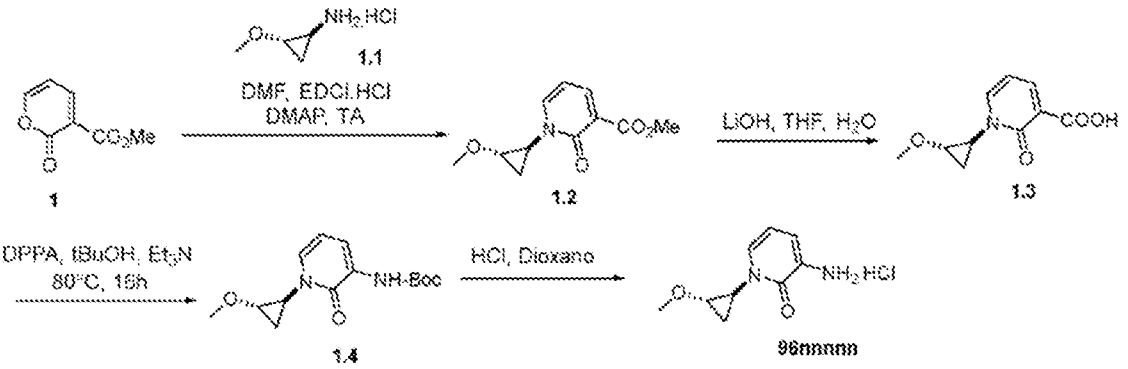
Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (2,3 g, 14,92 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (65 ml) se añadió **1.3** (1,85 g, 14,92 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,7 g, 19,39 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,455 g, 3,73 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **1.5** puro (Rendimiento: 1,8 g, 42,63%). MS (ES): *m/z* 261,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,8 g, 6,91 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (30 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,829 g, 34,55 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.6.** (Rendimiento: 1,1 g, 72,67%). MS (ES): *m/z* 247,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (1,1 g, 4,47 mmol, 1,0 eq) en alcohol terc-butílico (12 ml) se añadió difenilfosforilazida (1,59 g, 5,81 mmol, 1,3 eq), trietilamina (0,766 g, 7,59 mmol, 1,7 eq). La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando MeOH en diclorometano al 1,0% como eluyente para **1.7** (Rendimiento: 0,7 g, 49,38%). MS (ES): *m/z* 318,39 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96mmmmm.** A **1.7** (0,7 g, 2,20 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **96mmmmm** (Rendimiento: 0,39 g, 69,69%). MS (ES): *m/z* 254,73 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **96nnnnn.**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.** (2,0 g, 12,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió **1.1** (1,6 g, 12,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,6 g, 16,86 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,316 g, 2,59 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2.** (1,3 g, 44,88%). MS (ES): *m/z* 224,09 $[M+H]^+$.

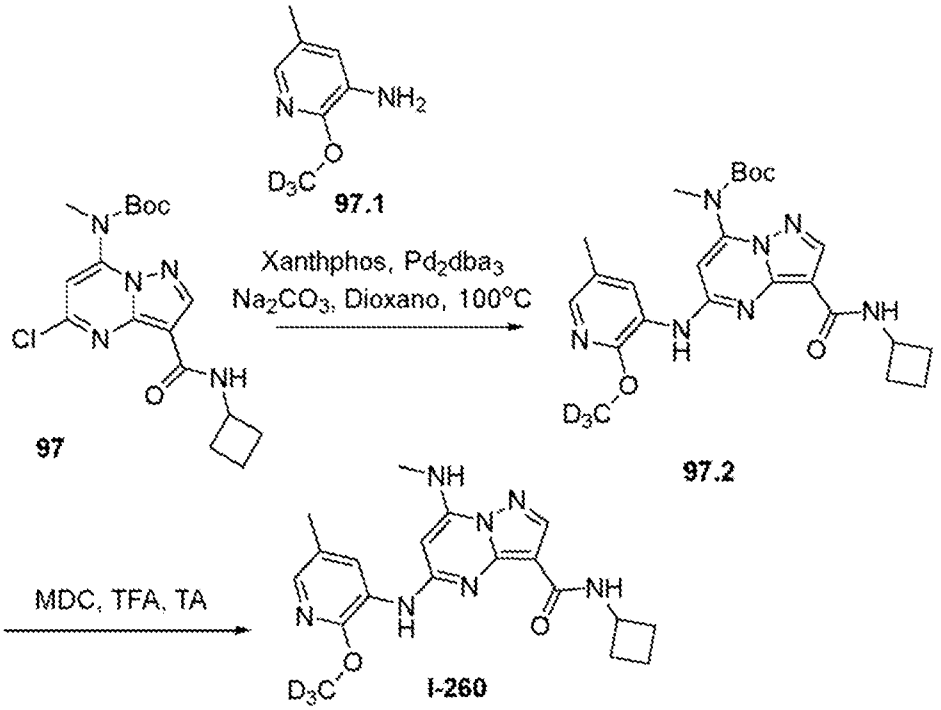
Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (1,3 g, 5,82 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (15 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (1,39 g, 58,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (1,1 g, 90,29%). MS (ES): *m/z* 210,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 1.4. A una solución de **1.3** (1,1 g, 5,25 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (14 ml) se añadió trietilamina (0,9 g, 8,92 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,87 g, 6,82 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (1,1 g, 74,63%). MS (ES): *m/z* 281,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **96nnnnn**. A una solución enfriada de **1.4** (0,300 g, 1,07 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **96nnnnn** puro. (0,220 g, 94,88%). MS (ES): *m/z* 181,09 $[M+HCl]^+$.

Ejemplo 97: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(ciclobutil)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de N-ciclobutil-5-((2-(metoxi-d3)-5-metilpiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I- 260**).



Síntesis del compuesto **97**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-122** para obtener **97**. (Rendimiento: 60,21%), MS (ES): *m/z* 380,85 $[M+H]^+$

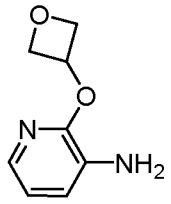
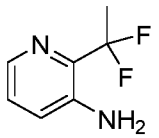
Síntesis del compuesto **97.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-258** para obtener **97.1**.

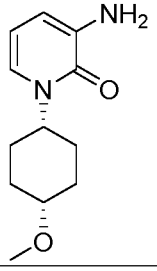
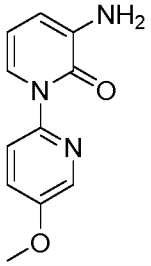
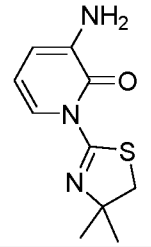
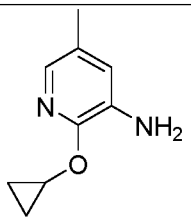
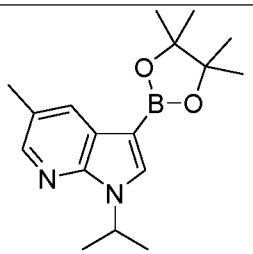
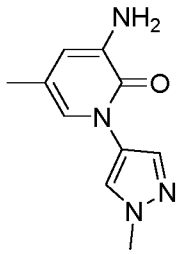
Síntesis del compuesto **97.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **97.2** (0,065 g, 50,95%), MS (ES): *m/z* 485,58 $[M+H]^+$.

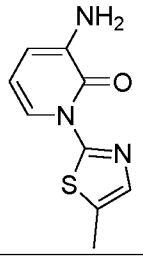
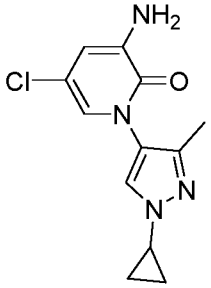
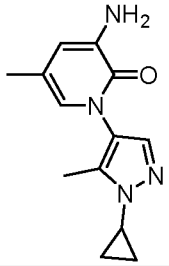
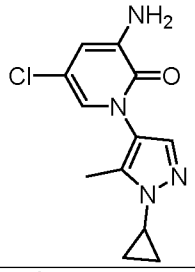
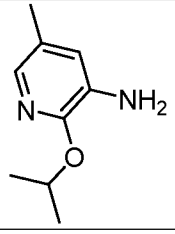
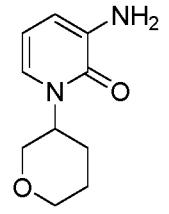
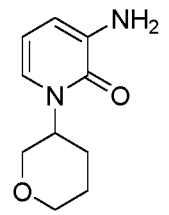
Síntesis del compuesto **I-260**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-260** (0,030 g, 58,17%), MS (ES): *m/z* 385,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,30%, pureza por HPLC: 99,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93-7,91 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 2,19-2,17 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,63 (bs, 4H).

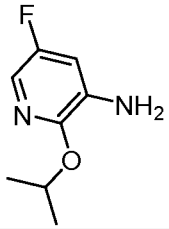
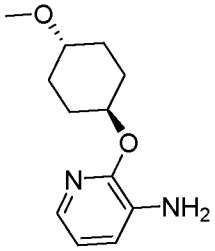
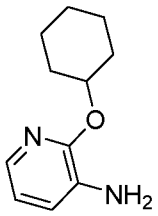
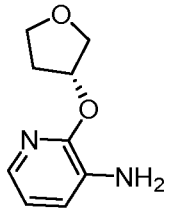
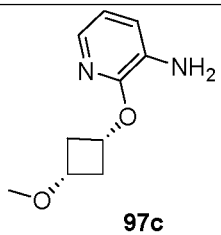
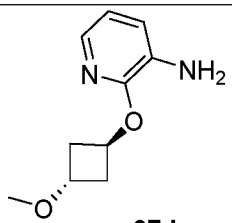
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 31 a continuación. Los compuestos de la Tabla 31 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar I-**260**, donde **97.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 31.

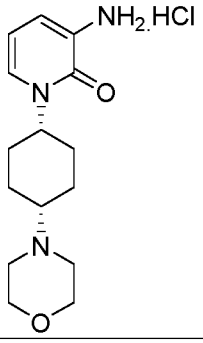
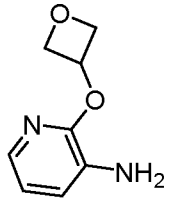
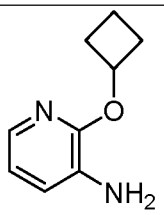
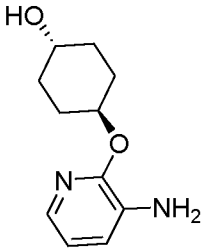
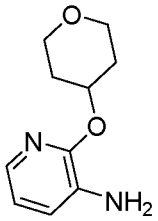
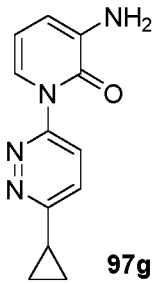
Tabla 31

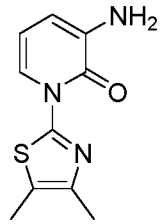
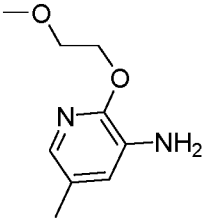
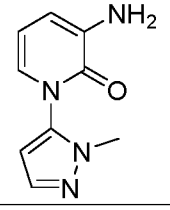
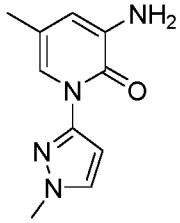
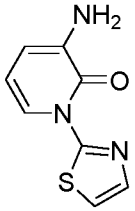
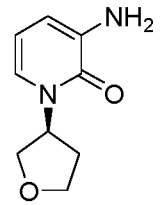
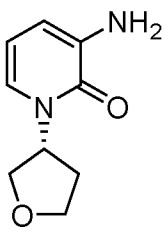
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-201		La hidrólisis del anillo de oxetano se logró usando PTSA en metanol: MS (ES): *m/z* 428,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,34%, pureza por HPLC: 96,36%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,33-7,32 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,30-6,28 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,02-5,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,80-4,79 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,32-4,30 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34-2,33 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H).
I-299		MS (ES): *m/z* 402,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,19%, pureza por HPLC: 95,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,55-8,54 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84-7,81 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,69-7,68 (t, *J*=4Hz, H), 5,85 (s, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,12-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,24-1,12

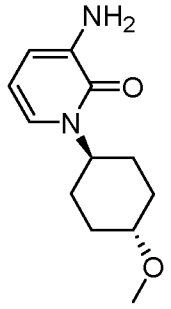
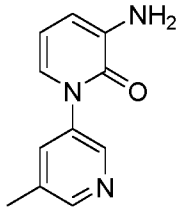
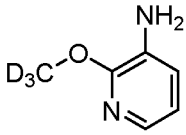
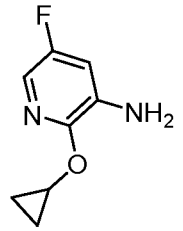
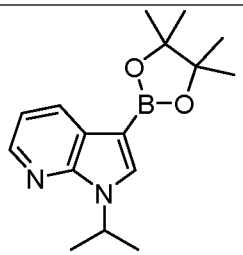
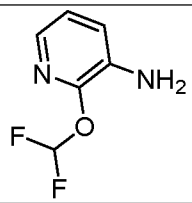
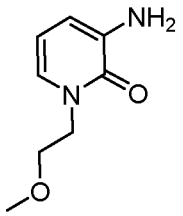
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		(m, 1H).
I-358		MS (ES): *m/z* 466,68 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,72%, pureza por HPLC: 98,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,86-4,80 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,27-3,25 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (bs, 2H), 2,07-2,03 (d, *J*=12,8Hz, 2H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 4H).
I-266		MS (ES): *m/z* 461,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,94 (d, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,95-1,93 (t, 2H), 1,75 (bs, 1H).
I-503		MS (ES): *m/z* 467,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,93%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,26 (s, 1H), 8,41 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (bs, 2H), 6,55 (bs, 1H), 6,31 (bs, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,42 (bs, 3H), 1,98 (bs, 2H), 1,82 (bs, 2H), 1,47 (s, 6H).
I-278		MS (ES): *m/z* 408,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,15%, pureza por HPLC: 95,36%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 4H), 0,76-0,71 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).
I-256		MS (ES): *m/z* 418,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=8Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (bs, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,58-1,57 (d, *J*=4Hz, 6H
I-234		MS (ES): *m/z* 448,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H).

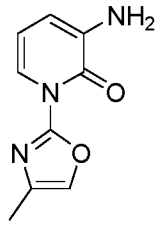
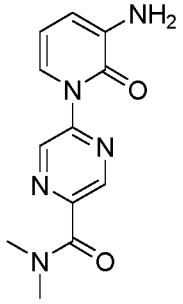
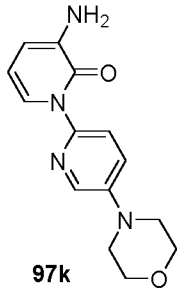
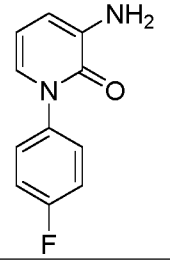
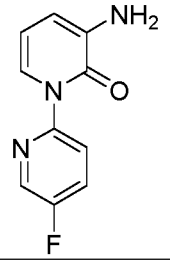
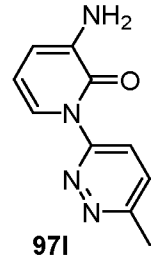
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-263		MS (ES): *m/z* 451,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30 (bs, 1H), 8,46-8,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,64-6,62 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H).
I-179		MS (ES): *m/z* 508,16 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,05%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,36-8,36 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,74-7,72 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,30-2,29 (m, 2H), 2,06 (s, 4H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,09-1,05 (m, 2H), 1,00-0,97 (m, 2H).
I-159		MS(ES): *m/z* 488,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 98,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 1H), 1,08-1,04 (m, 4H).
I-181		MS (ES): *m/z* 508,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,47%, pureza por HPLC: 97,96%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,35-8,35 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H), 1,08-1,05 (m, 3H).
I-213		MS (ES): *m/z* 410,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 97,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,31-5,28 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,61 (bs, 4H), 1,28-1,26 (d, *J*=8Hz, 6H).
I-324		MS (ES): *m/z* 438,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,68%, pureza por HPLC: 99,43%, pureza por HPLC quiral: (50,24%, 49,75%), RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,55-7,53 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,33 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 4H).
I-353 I-354		I-324 se separó en isómeros: CHIRAL PAK IB (250 mm*4,6 mm, 5u) en DEA al 0,1% IPA:MEOH (50:50) a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 438,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,34-6,32 (d, t=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,33-2,31

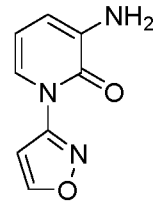
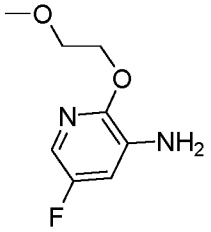
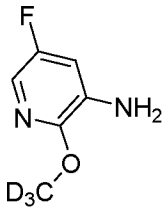
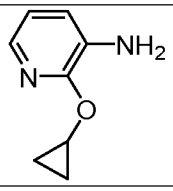
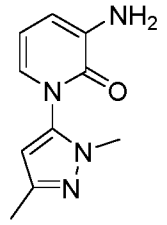
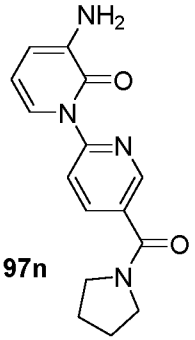
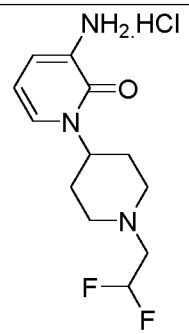
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
		(d, *J*=8Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,15-1,13 (t, *J*=8Hz, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,54-7,53 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,34-6,32 (d, t=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,33-2,31 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,15-1,13 (t, *J*=8Hz, 1H).
I-210		MS (ES): *m/z* 414,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 99,46%, pureza por HPLC quiral: 99,05%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,34-5,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,46-4,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,96-2,95 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,85-1,83 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,38-1,36 (d, *J*=8Hz, 6H).
I-248		MS (ES): *m/z* 466,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,93%, pureza por HPLC: 96,91%, pureza por HPLC quiral: 98,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94-7,92 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,20-2,19 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,65 (bs, 4H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H).
I-226		MS (ES): *m/z* 436,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,26%, pureza por HPLC: 96,16%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 2,95-2,93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,21-2,20 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 6H), 1,55-1,48 (m, 3H), 1,37-1,34 (m, 2H), 0,89 (bs, 1H),.
I-171	 **97b**	MS (ES): *m/z* 424,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,94-2,92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,29-2,22 (m, 3H), 2,12-2,08 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,23 (bs, 1H).
I-183	 **97c**	MS (ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,87%, pureza por HPLC: 96,92%, pureza por HPLC quiral: 96,92%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,94 (bs, 1H), 4,40 (bs, 1H), 3,67 (bs, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H), 2,22 (bs, 2H), 2,20 (bs, 2H), 1,68 (m, 4H).
I-187	 **97d**	MS (ES): *m/z* 438,19 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,01%, pureza por HPLC: 95,36%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,37-5,36 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,40-2,37 (m, 4H), 2,22-2,21 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 4H).

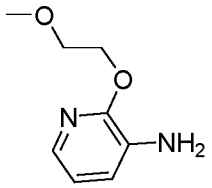
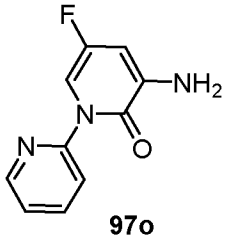
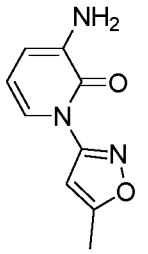
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-182		MS (ES): *m/z* 521,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,00%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,39-6,37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,40-2,29 (m, 6H), 2,16-2,09 (m, 3H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 4H).
I-298	 **96jjj**	MS (ES): *m/z* 410,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,89 (s, 1H), 9,07-9,05 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, ,7=8Hz, 1H), 7,54-7,51 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,60-5,51 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 2,94-2,93 (d, *J*=4 Hz, 3H), 2,34-2,27 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,24-1,18 (m, 1H).
I-168	 **97e**	MS (ES): *m/z* 408,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,10%, pureza por HPLC: 95,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,28-5,26 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,23-2,13 (m, 4H), 1,80-1,63 (m, 6H).
I-232		MS (ES): *m/z* 452,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,84%, pureza por HPLC: 96,50%, pureza por HPLC quiral: 98,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,60-4,59 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,39-4,38 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,67 (bs, 4H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).
I-185	 **97f**	MS (ES): *m/z* 438,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,44%, pureza por HPLC: 95,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 3H), 2,94-2,92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 5H).
I-240	 **97g**	MS (ES): *m/z* 472,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,57%, pureza por HPLC: 96,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,79-7,77 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,51-6,49 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,97-1,92 (m, 3H), 1,75-1,73 (m, 3H), 1,21,-1,15 (m, 4H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-293		MS (ES): *m/z* 465,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,63-6,62 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (bs, 2H), 0,79-0,78 (m, 2H), 0,50 (bs, 2H).
I-282		MS (ES): *m/z* 426,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,64%, pureza por HPLC: 98,33%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,45-4,44 (t, *J*=4Hz, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,65-3,64 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 4H).
I-328		MS (ES): *m/z* 434,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,45-8,44 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,585-7,580 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,499-6,494 (d, *J*= 2Hz, 1H), 6,44-6,43 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,35-2,33 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H).
I-251		MS (ES): *m/z* 448,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,129-8,124 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,832 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,768-6,763 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).
I-242	 **97h**	MS (ES): *m/z* 437,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,36 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,74-7,73 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,69-6,67 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,91-1,88 (m, 3H), 1,73-1,72 (m, 3H).
I-204		MS (ES): *m/z* 424,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,63%, pureza por CHIRAL HPLC: 98,19%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,33-7,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,37-6,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,91-3,90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 2H).
I-205		MS (ES): *m/z* 424,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,77%, pureza por HPLC: 95,05%, pureza por HPLC quiral: 99,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,33-7,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,37-6,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,91-3,90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 2H).

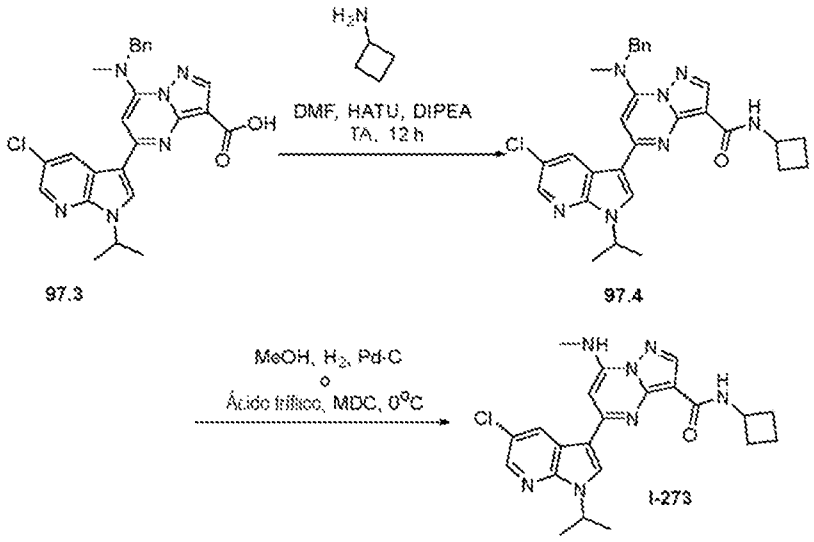
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-345	 **96nnn**	MS (ES): *m/z* 466,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,62%, pureza por HPLC: 99,44%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,56 (bs, 1H), 1,34-1,23 (m, 4H).
I-3 03		MS (ES): *m/z* 445,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,41%, pureza por HPLC: 96,77%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,56-8,53 (d, *J*=10Hz, 2H), 8,41-8,39 (d, *J*=6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,43-7,43 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 6,43-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 2,91-2,89 (d, *J=4,*8Hz, 3H), 2,40-2,34 (m, 6H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H).
I-176		MS (ES): *m/z* 371,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,40%, pureza por HPLC: 99,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99-7,96 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 4H).
I-278		MS (ES): *m/z* 412,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,74%, pureza por HPLC: 96,88%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,56-8,53 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,78-7,75 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,36 (bs, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,75-4,69 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,15-3,14 (d, 7=5,2Hz, 3H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 4H), 0,94-0,87 (m, 2H).
I-224		MS (ES): *m/z* 404,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,92%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84-8,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46-8,41 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,24-5,23 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,07-2,05 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,61-1,59 (d, *J*=4Hz, 6H), 1,83-1,75 (m, 2H).
I-151		MS(ES): *m/z* 404,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,07%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,18 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,19 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 1,64 (s, 4H).
I-269		MS(ES): *m/z* 412,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,36-7,35 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,20-4,18 (t, 2H), 3,67-3,65 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34-2,32 (m, 2H), 1,93 -1,86 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-386		MS (ES): *m/z* 435,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,79%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,37-8,36 (s, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33-2,31 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H).
I-122		MS (ES): *m/z* 503,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,70-7,69 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,56-6,53 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,24 (bs, 2H).
I-163	 **97k**	MS (ES): *m/z* 515,58 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,41%, pureza por HPLC: 98,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,99 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,65 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 6,43-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,28 (s, 4H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).
I-246		MS (ES): *m/z* 448,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 99,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,59-7,57 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,40-6,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,35-2,33 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H).
I-238		MS (ES): *m/z* 449,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,73%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 4H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,46-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H).
I-141	 **97l**	MS (ES): *m/z* 446,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,50-4,48 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,33 (bs, 2H), 1,96-1,92 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 1,7 (bs, 2H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-158		MS(ES): *m/z* 421,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 98,82%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15-9,14 (m, 2H), 8,40-8,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,66-7,65 (d, *J*=6,8 Hz 1H), 7,22-7,21 (s, 1H), 6,51-6,48 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 3H).
I-290		MS (ES): *m/z* 430,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (bs, 1H), 8,44-8,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,53-4,52 (t, *J*=4Hz, 2H), 4,48-4,52 (m, 1H), 3,75-3,74 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H).
I-288		MS (ES): *m/z* 389,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,23 (bs, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).
I-216		MS (ES): *m/z* 394,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,38%, pureza por HPLC: 95,05%, RMN ^{1}H (DMS0-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,75-1,65 (m, 5H), 1,23 (s, 1H), 0,78-0,73 (m, 4H).
I-3 42		MS (ES): *m/z* 448,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,53%, pureza por HPLC: 98,55%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,29-7,28 (d, *J*=6,16Hz, 1H), 6,43-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, 3H), 2,36-2,34 (d, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,56 (bs, 1H).
I-121	 **97n**	MS(ES): *m/z* 528,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,00-7,96 (m, 3H), 7,68-7,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,463 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 6H), 1,78-1,73 (m, 2H).
I-192		MS (ES): *m/z* 501,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,22-6,17 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,47-4,45 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=l2Hz, 2H), 2,90-2,77 (m, 5H), 2,39-2,33 (m, 4H), 2,08 (s, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 4H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-219		MS (ES): *m/z* 412,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,52-4,51 (t, *J*=4Hz, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,71-3,70 (t,, *J*=4Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H).
I-193	 **97o**	MS (ES): *m/z* 449,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,99%, pureza por HPLC: 99,30%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,25 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09-8,08 (t, *J*=4Hz, 2H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,57-7,56 (t, *J*=4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H).
I-160		MS(ES): *m/z* 435,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,63-7,61(d, *J*=6,4Hz 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,34-2,32 (d, *J*=7,6Hz, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,24 (bs, 2H).

Síntesis de: 5-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-ciclobutil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-273**).

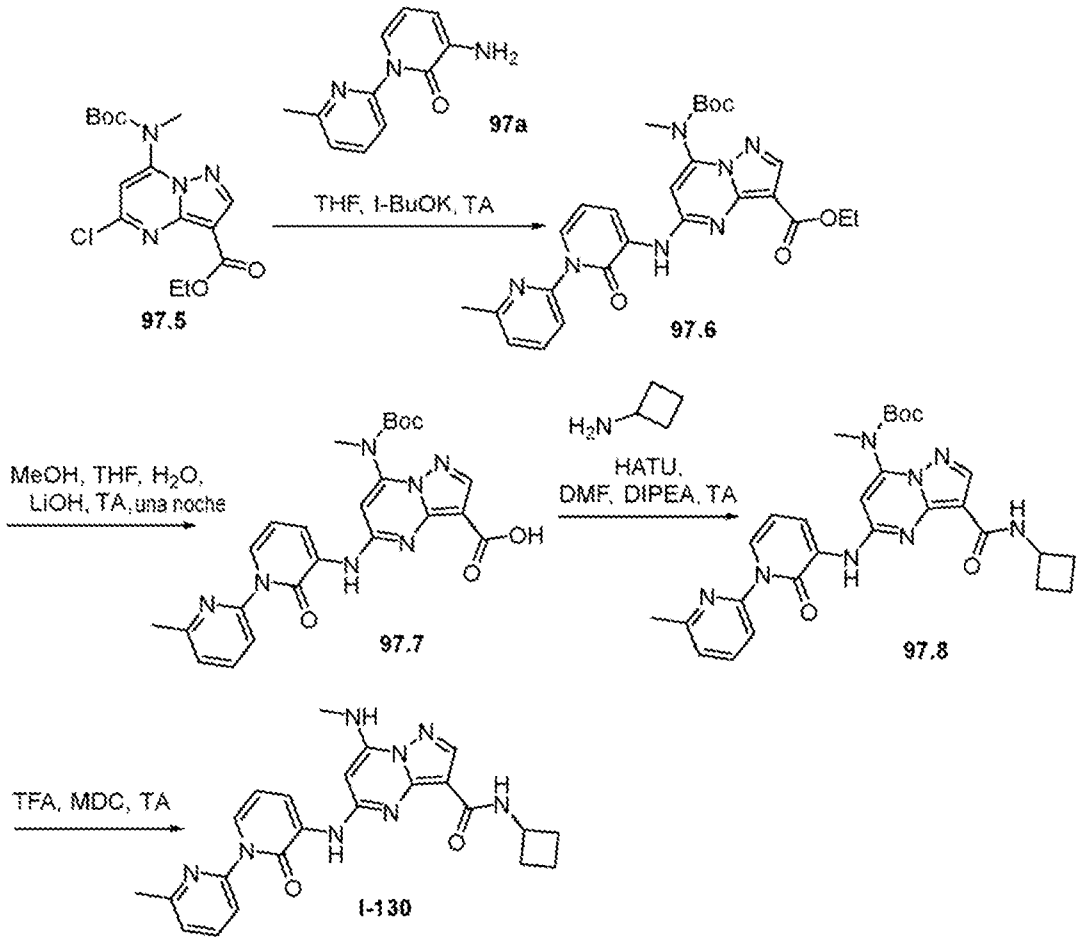


Síntesis del compuesto **97.3**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 103 (**I-272**) para obtener **97.3**.

Síntesis del compuesto **97.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **97.4** (0,075 g, 67,46%). MS (ES): *m/z* 529,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-273**: Una mezcla de **97.4** (0,075 g, 0,142 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-273** (0,035 g, 56,27%), MS (ES): *m/z* 438,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,04%, pureza por HPLC: 96,36% , RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,786-8,781 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60-1,58 (d, *J*=8Hz, 6H).

Síntesis de N-ciclobutil-5-((6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-130**).



Síntesis del compuesto **97.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **97.5**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97.6**. A una solución de **97.5** (0,30 g, 0,84 mmol, 1,0 eq) y **97a** (0,11 g, 0,92 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,7 ml, 1,78 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **97.6** puro (0,31 g, 70,56%). MS (ES): *m/z* 520,56 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97.7**. A una solución de **97.6** (0,31 g, 0,59 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,24 g, 5,90 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 50°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **97.7** (0,24 g, 81,84%). MS (ES): *m/z* 492,51 $[M+H]^+$.

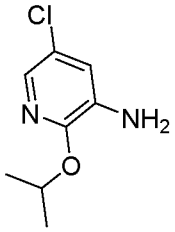
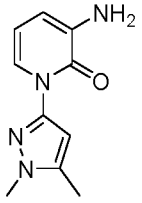
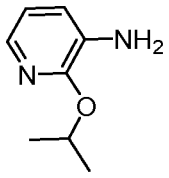
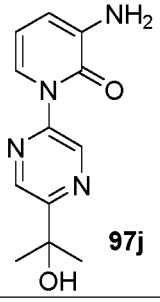
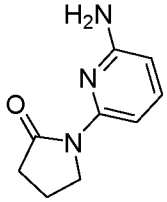
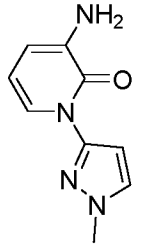
Síntesis del compuesto **97.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **97.8** (Rendimiento: 30,08%). MS (ES): *m/z* 545,62 $[M+H]^+$.

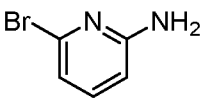
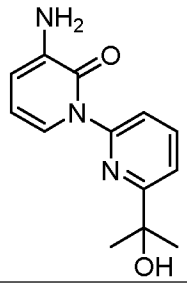
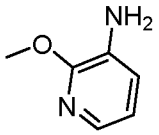
Síntesis del compuesto **I-130**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-130**. (Rendimiento: 41,35%). MS (ES): *m/z* 445,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,78%, pureza por HPLC: 98,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 3H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,41-7,39 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,52-4,45 (m,

1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,54-2,50 (m, 3H), 2,35-2,33 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H).

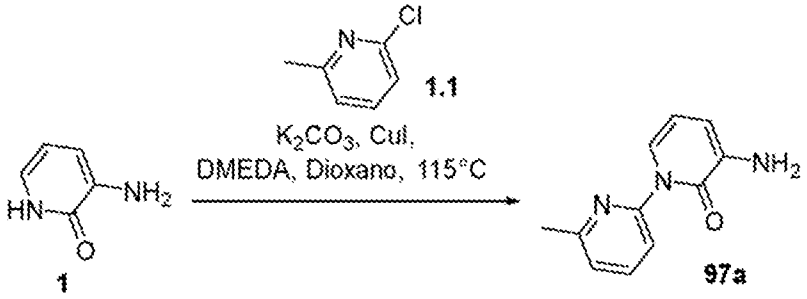
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 32 a continuación. Los compuestos de la Tabla 32 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-130**, donde **97a** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 32.

Tabla 32

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-149		MS (ES): *m/z* 430,91 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,70%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,37-8,37 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,93-7,93 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,21-2,20 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,35-1,33 (d, *J*=6Hz, 6H).
I-136	 **97i**	MS (ES): *m/z* 448,50$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,40-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,01-1,99 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,23 (s, 2H).
I-145		MS (ES): *m/z* 396,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,31%, pureza por HPLC: 96,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,28-8,28 (d, *J*=1,6Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=8,4Hz 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 2,94-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,21 (d, *J*=4Hz, 2H),1,74-1,63 (m, 4H), 1,37-1,32 (m, 6H).
I-95	 **97j**	MS (ES): *m/z* 490,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,86%, pureza por HPLC: 98,42%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10-9,08 (d, *J*=8Hz, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (s, 6H).
I-94		MS (ES): *m/z* 421,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,19%, pureza por HPLC: 99,43%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,80-7,78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,13-4,12 (t, *J*=4Hz, 2H), 2,98-2,97 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H) 2,09 (s, 2H), 2,00-1,98 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H).
I-139	 **97m**	MS (ES): *m/z* 434,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,85-7,84 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,70-7,70 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 6,76-6,76 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34-2,31 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H).

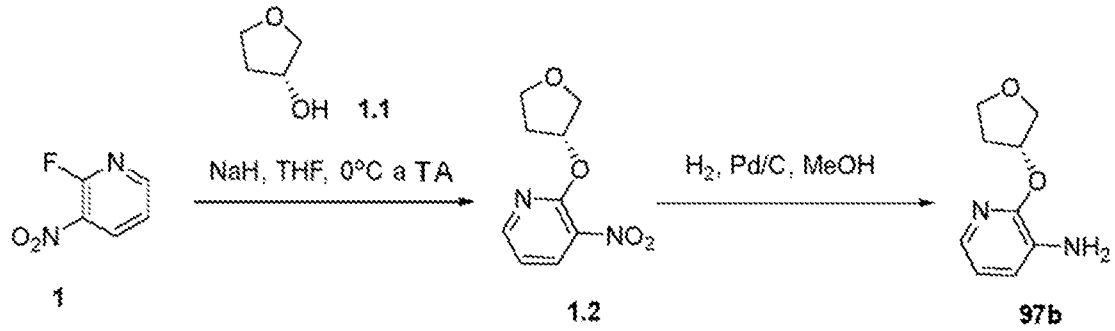
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-105		El compuesto intermedio correspondiente a 97.8 se hizo reaccionar primero con oxazolidin-2-ona, DMEDA, K_2CO_3 y CuI en dioxano a 110ºC antes de la eliminación de BOC: MS (ES): *m/z* 423,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,98%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,83-7,81 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,41-7,40(d, *J*=4Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 3H), 4,30-4,28 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,96-2,95 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H).
I-156		MS(ES): *m/z* 489,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,51 (s, 1H), 7,89-7,87 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 2H), 6,44-6,40 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 4,42-4,38 (t, *J*=16,4Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,21(m, 3H), 2,047-2,00 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).
I-4		MS (ES): *m/z* 368,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95%, pureza por HPLC: 95,98%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 4H).

Síntesis del compuesto intermedio de **97a.**



Síntesis del compuesto **97a.** A una solución de **1.** (2 g, 18,16 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1** (2,5 g, 19,97 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (5,0 g, 36,32 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,97 g, 5,44 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,51 g, 2,72 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **97a** (rendimiento: 41,04%). MS (ES): *m/z* 201,23 $[M+H]^+$.

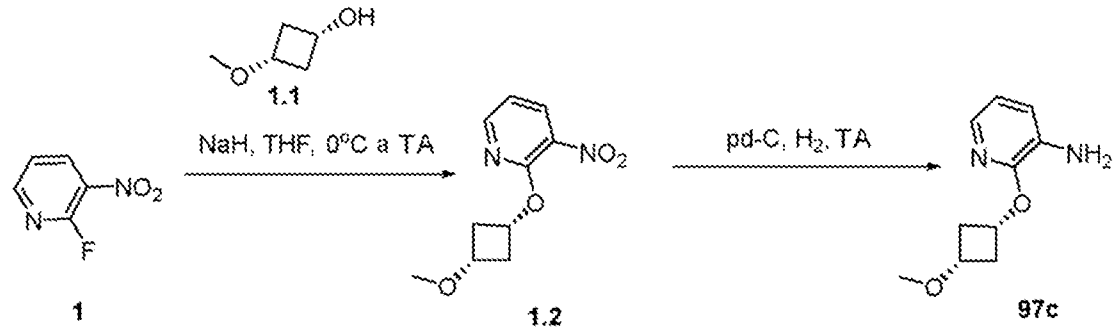
Síntesis del compuesto intermedio de **97b.**



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 7,04 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,570 ml, 14,08 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,930 g, 10,56 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2** puro (0,750 g, 50,70%), MS (ES): *m/z* 211,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97b**. A una solución de **1.2** (0,750 g, 3,57 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,250 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **97b** puro (0,600 g, 93,31%). MS (ES): *m/z* 181,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97c**.

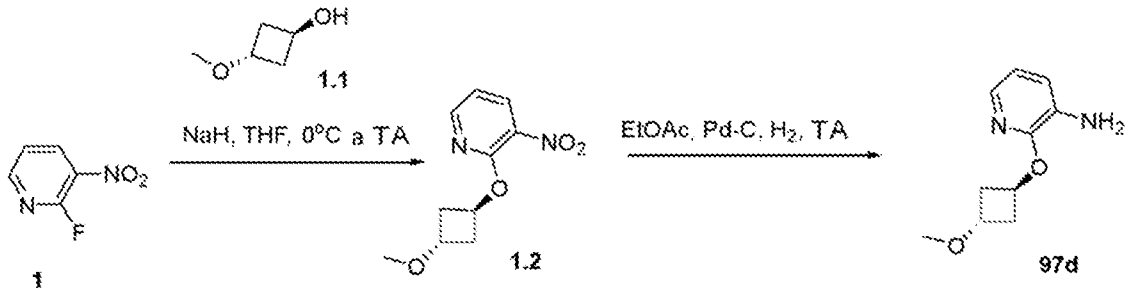


Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103 (**I-111**) para obtener **1.1**.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 7,04 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,563 g, 14,08 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,790 g, 7,74 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 9% para obtener **1.2** puro (0,800 g, 50,70%), MS (ES): *m/z* 225,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97c**. A una solución de **1.2** (0,800 g, 3,57 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,250 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,9% para obtener **97c** puro (0,500 g, 72,15%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97d**.

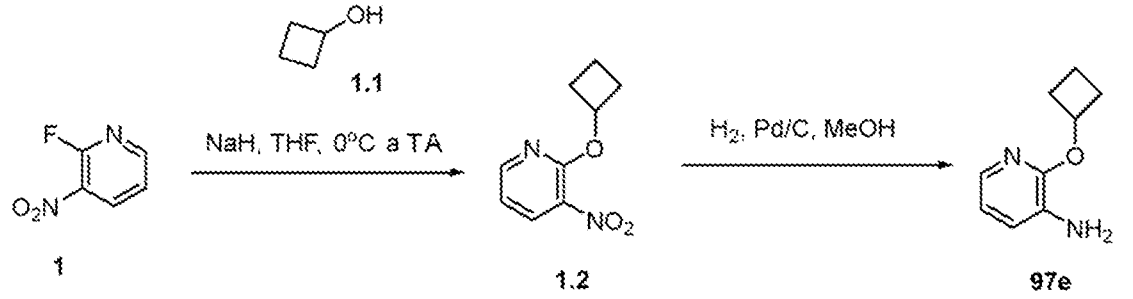


Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 103 (**I-111**) para obtener **1.1**.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (0,711 g, 6,97 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió hidruro de sodio (0,278 g, 6,97 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1** (0,900 g, 6,33 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.2** puro (0,800 g, 56,33%), MS (ES): *m/z* 225,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97d**. A una solución de **1.2** (0,800 g, 3,57 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **97d** (0,500 g, 72,15%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

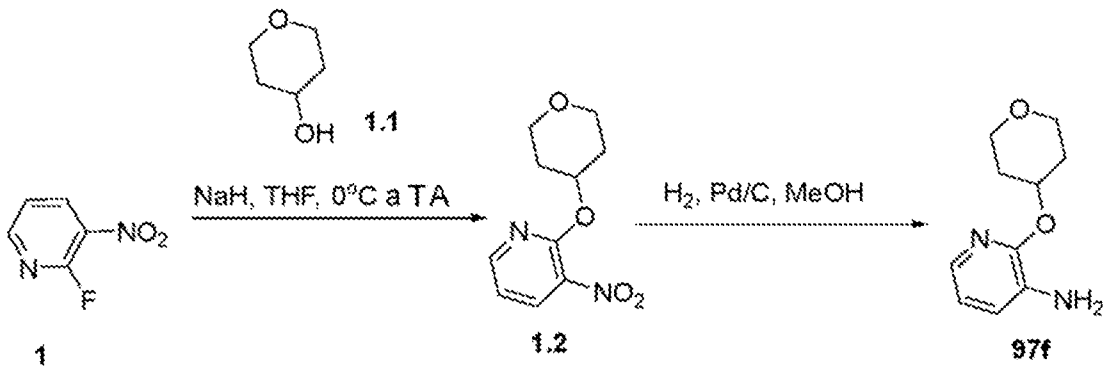
Síntesis del compuesto intermedio **97e**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 7,04 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,310 g, 7,74 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,660 g, 9,15 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (0,900 g, 65,85%), MS (ES): *m/z* 195,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97e**. A una solución de **1.2** (0,900 g, 4,63 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,250 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **97e** puro (0,600 g, 78,84%). MS (ES): *m/z* 165,21 $[M+H]^+$.

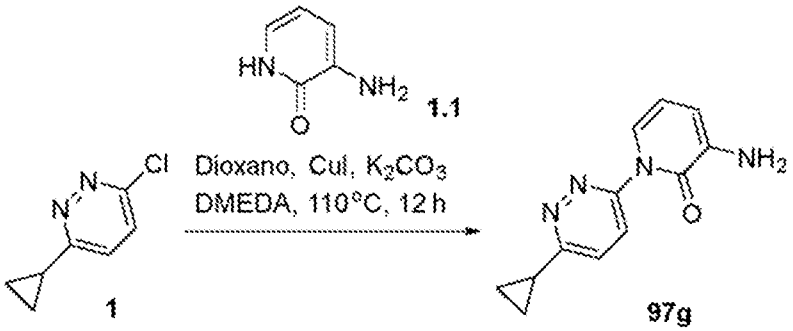
Síntesis del compuesto intermedio **97f**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 7,04 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,570 ml, 14,08 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,934 g, 9,15 mmol, 1,3 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2** puro (1 g, 63,37%), MS (ES): *m/z* 224,22 $[M+H]^+$.

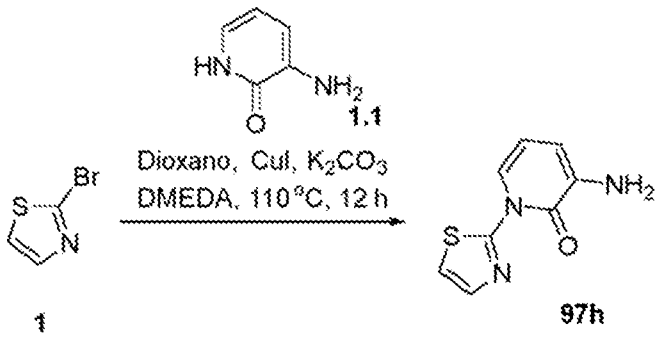
Síntesis del compuesto **97f**. A una solución de **1.2** (1 g, 4,46 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,250 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **97f** puro (0,800 g, 92,35%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97 g**.



Síntesis del compuesto **97 g**. A una solución de **1.** (0,700 g, 4,53 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,648 g, 5,89 mmol, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (7 ml) se añadió carbonato de potasio (1,25 g, 9,06 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,172 g, 0,906 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,159 g, 1,81 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 4,1% para obtener **97g** puro (0,140 g, 13,55%). MS (ES): *m/z* 229,26 $[M+H]^+$.

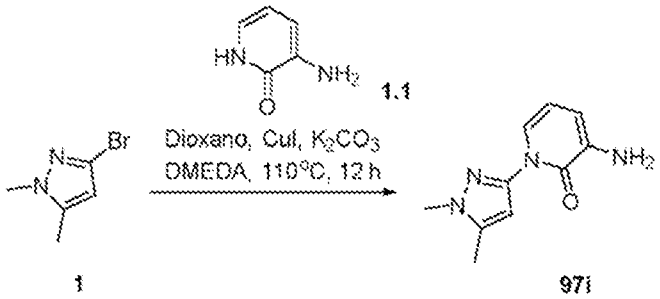
Síntesis del compuesto intermedio **97h**.



1 97h

Síntesis del compuesto **97h**. A una solución de **1.** (1 g, 6,10 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,805 g, 7,32 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,68 g, 12,20 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,348 g, 1,83 mmol, 0,3 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,161 g, 1,83 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en 1,3% de metanol en diclorometano para obtener **97h** puro (0,900 g, 76,40%). MS (ES): *m/z* 194,22 $[M+H]^+$.

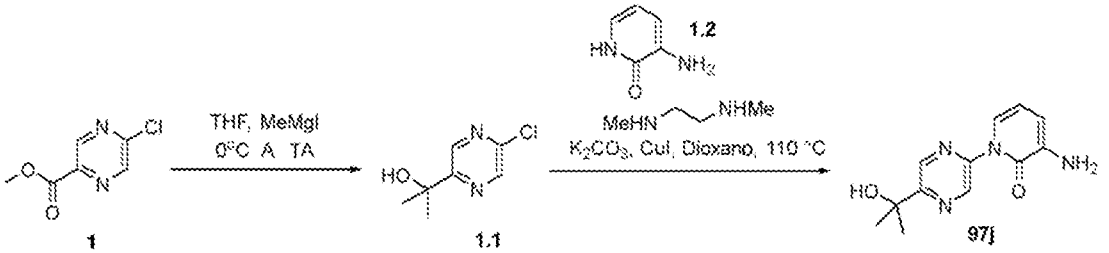
Síntesis del compuesto intermedio **97i**.



1 97i

Síntesis del compuesto **97i.** A una solución de **1.** (1,5 g, 8,57 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1** (1,0 g, 9,42 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,3 g, 17,14 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,45 g, 2,57 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,24 g, 1,28 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.2** (0,90 g, rendimiento: 51,42%). MS (ES): *m/z* 205,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97j**.



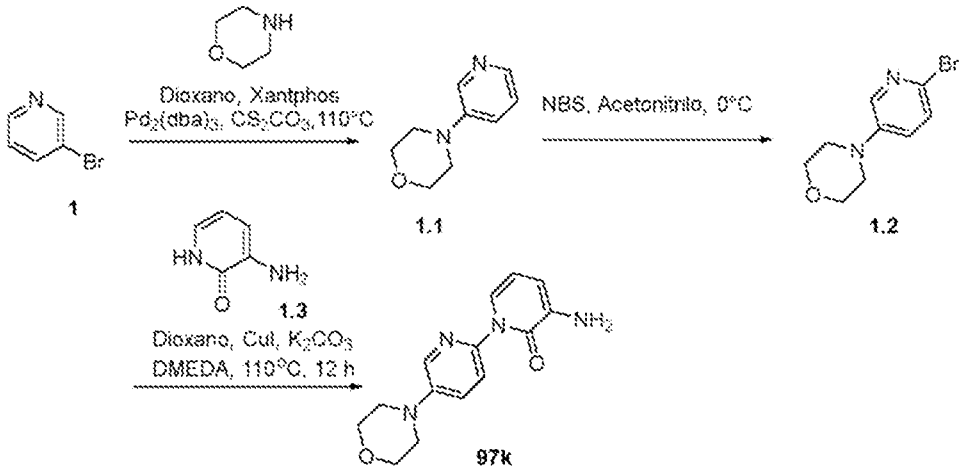
1 1.1 97j

Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1.** (2,0 g, 11,59 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió yoduro de metilmagnesio (2,88 g, 17,39 mmol, 1,5 eq) en nitrógeno a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución

saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.1** puro (1,4 g, 69,98%). MS (ES): *m/z* 173,61 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97j**. A una solución de **1.1** (1,4 g, 8,11 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (0,803 g, 7,30 mmol, 0,9 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2,24 g, 16,22 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,308 g, 1,62 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,286 g, 3,24 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 19% para obtener **97j** puro (0,600 g, 30,04%). MS (ES): *m/z* 247,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97k.**

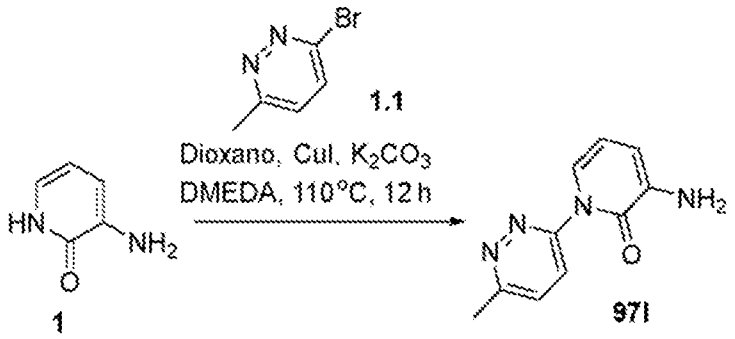


Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.1.** (Rendimiento: 96,22%). MS (ES): *m/z* 165,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (1 g, 6,09 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (30 ml), se añadió N-bromosuccinimida (1,3 g, 7,30 mmol, 1,2 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2.** (0,41 g, Rendimiento: 27,83%). MS (ES): *m/z* 244,10 $[M+H]^+$.

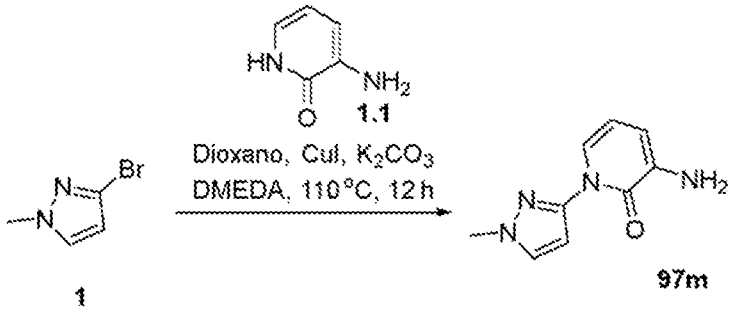
Síntesis del compuesto **97k**. A una solución de **1.2** (0,41 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió **1.3** (0,20 g, 1,85 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,23 g, 5,08 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,07 g, 0,67 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,06 g, 0,33 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **97k** (0,15 g, Rendimiento: 32,50%). MS (ES): *m/z* 273,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97l**.



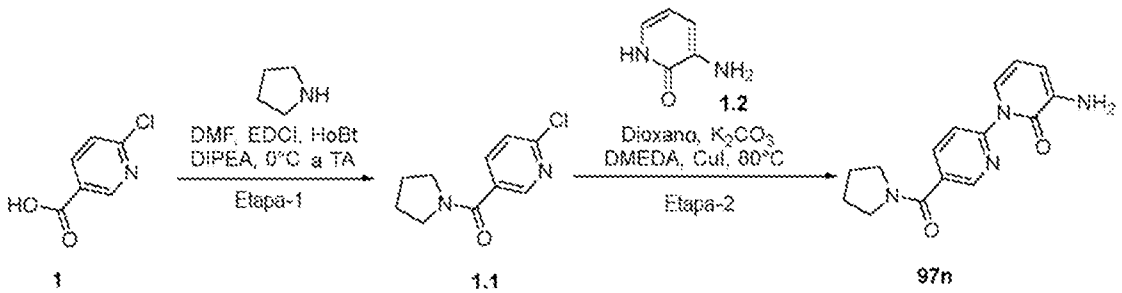
Síntesis del compuesto 97l. A una solución de **1.** (1 g, 9,08 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1** (1,7 g, 9,98 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,5 g, 18,16 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,48 g, 2,72 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,24 g, 1,28 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **97l** (0,35 g, Rendimiento: 19,06%). MS (ES): *m/z* 203,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97m**.



Síntesis del compuesto **97m**. A una solución de **1.** (2 g, 12,42 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1** (2,5 g, 13,66 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (3,4 g, 24,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,66 g, 3,72 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,35 g, 1,86 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **97m** (0,80 g, Rendimiento: 33,86%). MS (ES): *m/z* 191,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97n**.

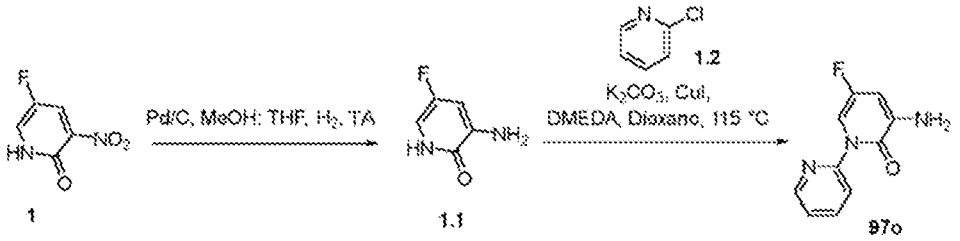


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (4,0 g, 25,47 mmol, 1,0 eq) y morfolina (3,32 g, 38,21 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (40 ml) a 0°C se añadieron N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (7,32 g, 38,21 mmol, 1,5 eq), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,12 g, 30,56 mmol, 1,2 eq)

seguido de N,N-diisopropiletilamina (9,87 g, 76,41 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.1** puro (2,5, 46,74%). MS (ES): *m/z* 211,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97n**. A una solución de **1.1** (1,0 g, 4,76 mmol, 1,2 eq) y 3-aminopiridin-2(1*H*)-ona (0,44 g, 3,96, 1,0 eq) en 1,4-dioxano se añadió carbonato de potasio (1,36 g, 9,9 mmol, 2,5 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (0,14 g, 1,58 mmol, 0,4 eq) seguido de la adición de yoduro de cobre (I) (0,15 g, 0,79 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4 h, Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 50% para obtener **97n** (0,5 g, 36,96%). MS (ES): *m/z* 285,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **97o.**

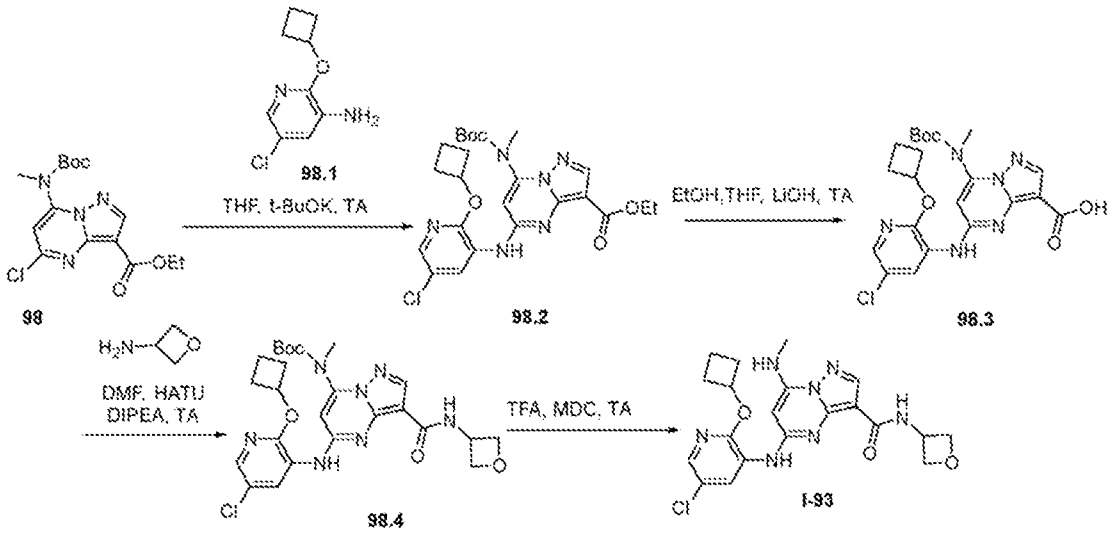


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (2,0 g, 12,65 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,400 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (1,32 g, 81,45%). MS (ES): *m/z* 129,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **97o**. A una solución de **1.1** (0,500 g, 3,90 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (0,487 g, 4,29 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato de potasio (1,076 g, 7,80 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,148 g, 0,780 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,137 g, 1,56 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 115°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,7% para obtener **97o** puro (0,380 g, 47,45%). MS (ES): *m/z* 206,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(oxetan-3-il)carboxamida, R^6 es hidrógeno, y R^7 es metilamina.

Síntesis de 5-((5-cloro-2-ciclobutoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-93).**



Síntesis del compuesto **98**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **98**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el compuesto intermedio **98a** en la sección de compuestos intermedios.

Síntesis del compuesto **98.2**. A una solución enfriada de **98** (0,300 g, 0,847 mmol, 1,0 eq) y **98.1** (0,168 g, 0,847 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1,7 ml, 1,69 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **98.2** puro. (0,260 g, 59,48%). MS (ES): *m/z* 517,98 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98.3**. A una solución de **98.2** (0,260 g, 0,502 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,210 g, 5,02 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,3% para obtener puro **98.3** (0,180 g, 73,20%). MS (ES): *m/z* 489,93 $[M+H]^+$.

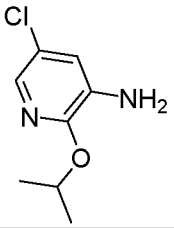
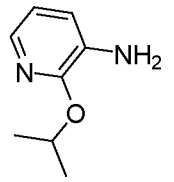
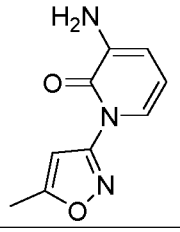
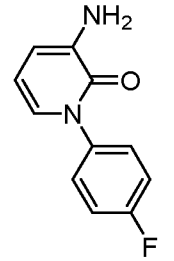
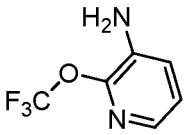
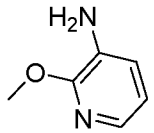
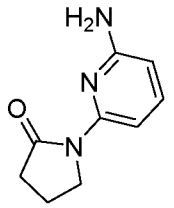
Síntesis del compuesto **98.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **98.4**. (0,090 g, 44,94%). MS (ES): *m/z* 545,01 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-93**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-93** (0,040 g, 54,47%). MS (ES): *m/z* 444,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,05%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,71-7,70 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,80-4,79 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,28-2,26 (t, *J*=8Hz, 2H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,23 (s, 3H).

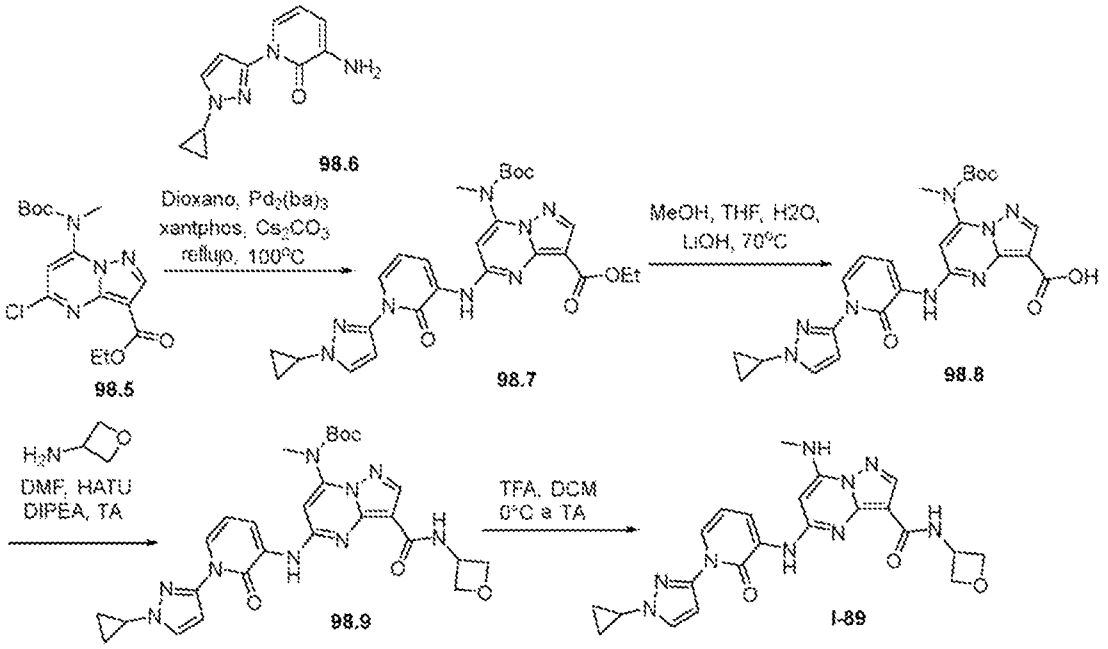
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 33 a continuación. Los compuestos de la Tabla 33 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-93**, donde **98.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 33.

Tabla 33

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización

I-87		MS (ES): *m/z* 432,88 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,83%, RMN ^1H (MeOD, 400 MHz): 9,62 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,68 (bs, 1H), 4,38 (bs, 2H), 3,65 (bs, 1H), 3,55 (bs, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,40 (s, 6H).
I-86		MS (ES): *m/z* 398,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,59%, pureza por HPLC: 96,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,37-9,35 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,41-5,38 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 4,81(s, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,40-1,39 (d, *J*=6,4Hz, 6H).
I-104		MS (ES): *m/z* 437,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,15%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,80 (s, 1H), 9,14-9,10 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,55-7,53 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49-6,47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,48 (s, 1H) 4,39 (s, 1H), 3,65-3,63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,67 (s, 3H).
I-109		MS (ES): *m/z* 448,30 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 99,74%, pureza por HPLC: 98,59%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27-9,25 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,25-7,24 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,38-6,36 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,82-4,81 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,41-4,39 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,89-2,88 (d, *J*=4Hz, 3H).
I-92		MS (ES): *m/z* 424,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,82%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,56-9,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,45-3,44 (d, *J*=4Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H).
I-83		MS (ES): *m/z* 370,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,68%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,44-9,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,80-4,77 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 4,39-4,35 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,44-2,9 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H).
I-88		MS (ES): *m/z* 423,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,69-7,68 (d, *J*=5,6Hz 2H), 6,87 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,97-2,96 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H).

Síntesis de 5-((1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(oxetan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-89**).



Síntesis del compuesto **98.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **98.5** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98.6.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el compuesto intermedio **98b** en la sección de compuestos intermedios.

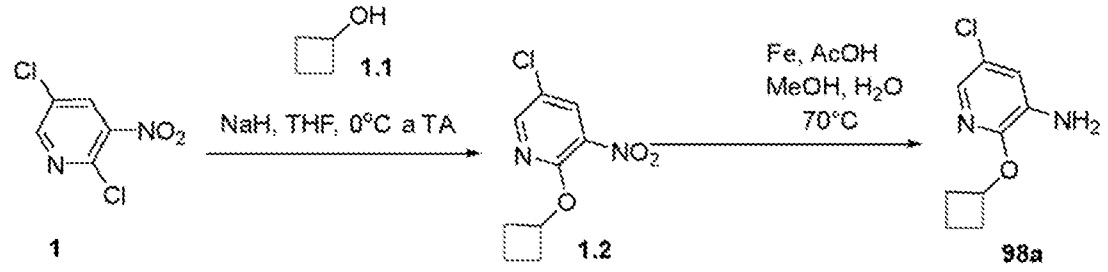
Síntesis del compuesto **98.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **98.7** (0,270 g, 59,73%). MS (ES): *m/z* 535,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98.8**. A una solución de **98.7** (0,270 g, 0,505 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,212 g, 5,05 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C de temperatura durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **98.8** puro (0,200 g, 78,18%). MS (ES): *m/z* 507,52 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98.9**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **98.9**. (0,100 g, 45,10%). MS (ES): *m/z* 562,60 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-89**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-89** (0,035 g, 42,59%). MS (ES): *m/z* 462,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,34%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27-9,25 (d, *J*=8Hz 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,61 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,39-4,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,12 (s, 2H), 1,02 (s, 2H).

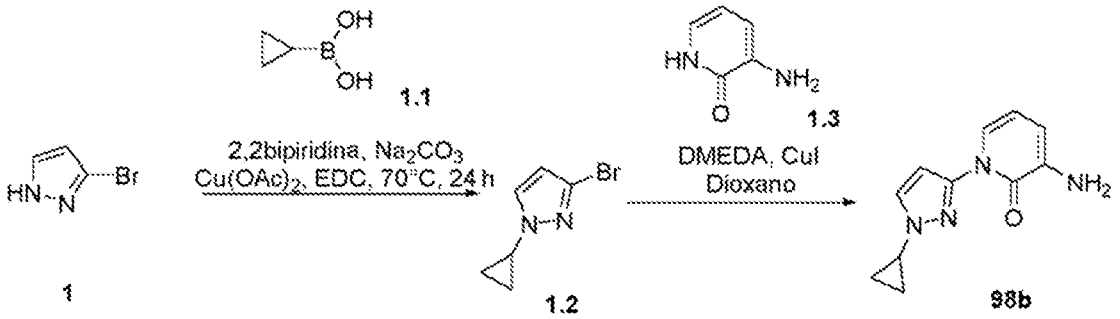
Síntesis del compuesto intermedio **98a**.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una suspensión enfriada de hidruro de sodio (0,250 g, 10,36 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota **1.1** (0,679 g, 9,42 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. El compuesto **1** (2 g, 10,36 mmol, 1,1 eq) se añadió gota a gota en la mezcla de reacción y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (0,600 g, 27,85%), MS (ES): *m/z* 229,63 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98a.** A **1.2** (0,600 g, 2,64 mmol, 1,0 eq) se añadió una mezcla de metanol: agua (8 ml, 2:1) y ácido acético (1,58 g, 26,4 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C, luego se añadió hierro en polvo en porciones (1,18 g, 21,14 mmol, 8 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **98a** puro (0,400 g, 76,73%). MS (ES): *m/z* 199,65 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio **98b**.

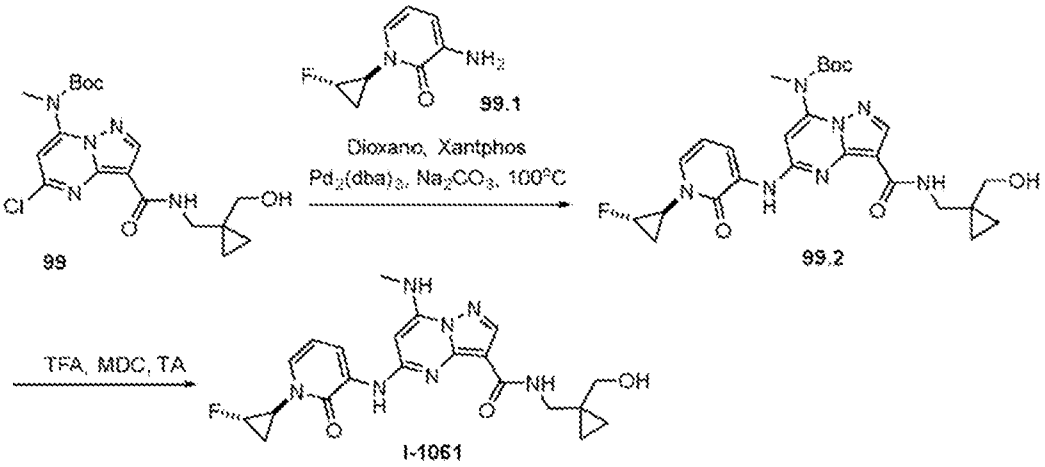


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (3 g, 20,41 mmol, 1 eq) y **1.1** (2,10 g, 24,49 mmol, 1,2 eq) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió carbonato de sodio (2,57 g, 24,49 mmol, 1,2 eq), acetato de cobre (2,58 g, 14,28 mmol, 0,7 eq) y 2,2bipiridina (2,22 g, 14,28 mmol, 0,7 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con oxígeno seguido de calentamiento a 70°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.2** puro (2 g, 52,39%). MS (ES): *m/z* 188,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **98b**. A una solución de **1.2** (2 g, 10,69 mmol, 1 eq) y **1.3** (1,06 g, 9,62 mmol, 0,9 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2,95 g, 21,38 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,304 g, 1,60 mmol, 0,15 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,281 g, 3,20 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,9% para obtener **98b** puro (1 g, 43,25%). MS (ES): *m/z* 217,24 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99: Síntesis de compuestos donde R^3 es N-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)carboxamida, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilamina.

Síntesis de 5-((1-(2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1061**).



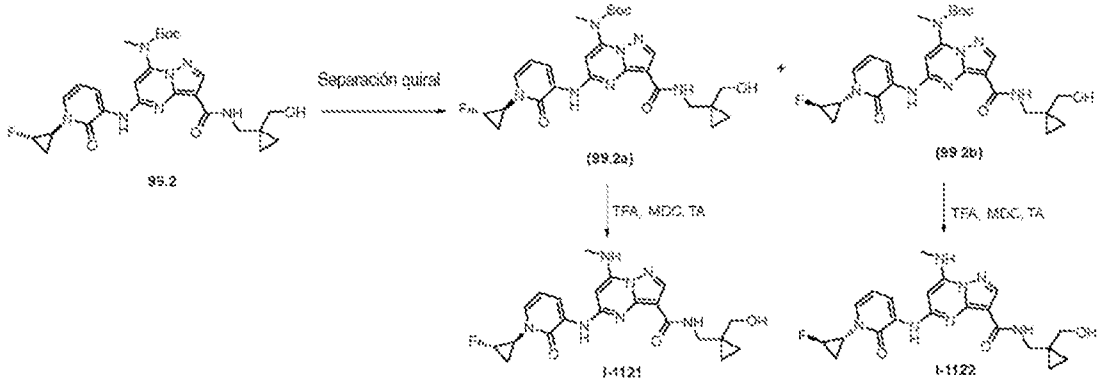
Síntesis del compuesto **99**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-541** para obtener **99**. (Rendimiento: 45,44%). MS (ES): *m/z* 410,87 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **99.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 101 (**I-1060**) para obtener **99.1**. MS (ES): *m/z* 169,05 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **99.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **99.2** (0,150 g, 75,68%). MS (ES): *m/z* 541,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1061**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1061** (0,025 g, 76,67%), MS (ES): *m/z* 442,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,57%, pureza por HPLC: 96,05%, Pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,77 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,16-7,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,28 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,56 (bs, 2H), 1,22 (bs, 3H), 0,43 (bs, 2H)).

Síntesis de 5-((1-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1121**) y 5-((1-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-il)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1122**).



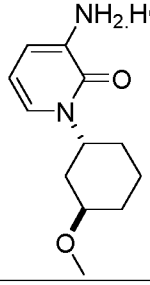
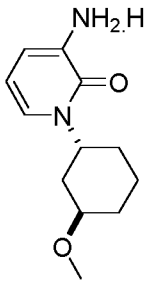
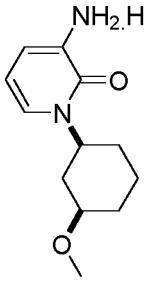
Síntesis del compuesto **99.2a** y **99.2b.** Los isómeros de **99.2** (0,110 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MeOH (50-50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **99.2a** puro. (0,044 g). MS (ES): *m/z* 542,58 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **99.2b** puro. (0,044 g). MS (ES): *m/z* 542,58 $[M+H]^+$.

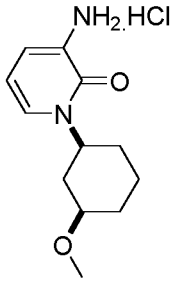
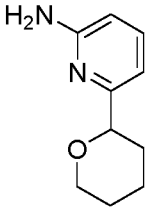
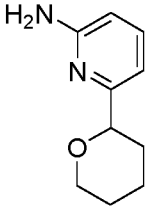
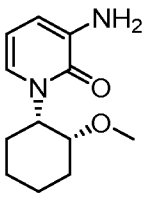
Síntesis del compuesto **I-1121** e **I-1122.** Los compuestos se sintetizaron utilizando el procedimiento general C, para obtener 0,028 g: MS (ES): *m/z* 442,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,16%, pureza por HPLC: 97,14%, HPLC quiral: 97,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22-8,21 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,17-7,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,64-4,861 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,30-3,29 (d,

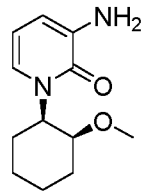
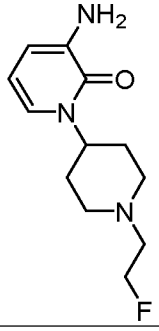
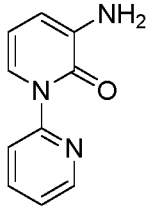
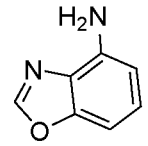
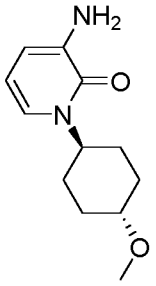
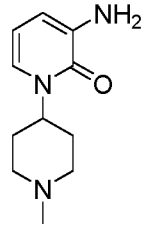
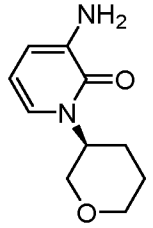
J=5,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 4H) y 0,029 g: MS (ES): *m/z* 442,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,60%, pureza por HPLC: 97,06%, HPLC quiral: 98,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22-8,21 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,17-7,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,64-4,861 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,30-3,29 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 4H).

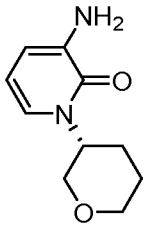
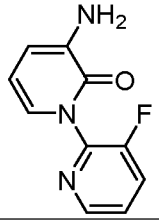
Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 34 a continuación. Los compuestos de la Tabla 34 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-1061**, donde **99.1** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 34.

Tabla 34

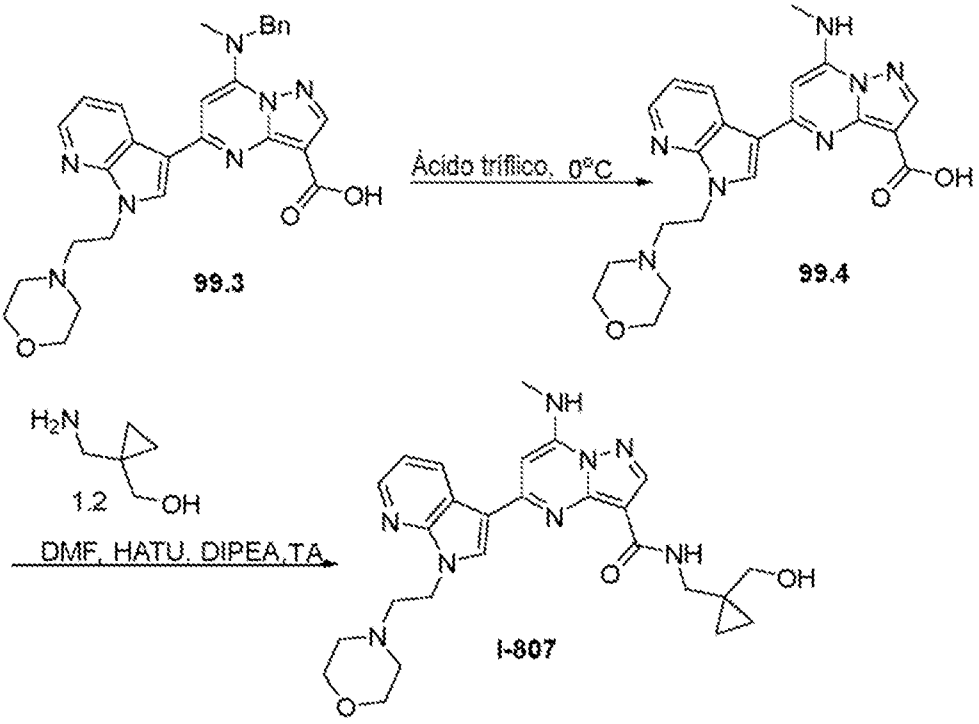
Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-1010		MS (ES): 496,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,69%, pureza por HPLC: 93,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,83-7,80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,43-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,41-3,40 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,32-3,30 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,28-3,26 (d, *J*=8Hz, 4H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02 (bs, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,82 (bs, 1H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,41 (s, 1H).
I-1086 I-1087		El compuesto intermedio correspondiente a 99.2 en la ruta a I-1010 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 496,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,26%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,83-7,80 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,71(bs, 1H), 3,42-3,40 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,44-1,638 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 4H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 496,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,93%, pureza por HPLC: 99,00%, HPLC quiral: 98,65%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,80 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (bs, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,71(bs, 1H), 3,42-3,40 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,44-1,638 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 4H).
I-862		MS (ES): *m/z* 496,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,78%, pureza por HPLC: 97,10%, pureza por HPLC quiral: 49,01%, 48,91%., RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H) 7,92-7,80 (m, 2H), 7,48-7,46 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,41-3,28 (m, 9H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,17-1,14 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 3H).

I-928 I-929		El compuesto intermedio correspondiente a 99.2 en la ruta a I-862 se separó en isómeros antes de la eliminación de BOC: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en HEX_IPA-MEOH (50-50) a 4 ml/min. Producto preparado a partir de la FR-a: MS (ES): *m/z* 496,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,11%, pureza por HPLC: 95,26%, HPLC quiral: 96,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,21-8,20 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,48-7,46 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,87-4,81 (t, *J*=4,0Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,41-3,40 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 3H). Producto preparado a partir de la FR-b: MS (ES): *m/z* 496,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,17%, pureza por HPLC: 96,19%, HPLC quiral: 97,99%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,21-8,20 (m, 2H), 7,93-7,80 (m, 2H), 7,48-7,46 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,87-4,81 (t, *J*=4,0Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,41-3,40 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 3H).
I-530		MS(ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,16%, pureza por HPLC: 98,99%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,79-7,75 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,04-7,03 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=11,6Hz, 1H), 4,34-4,32 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 4,07-4,00 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,41-3,38 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H),. 1,65-1,52 (m, 4H), 0,45-0,37 (m, 3H).
I-564 I-565		I-530 se separó en isómeros: CHIRAL PAK AD-H (250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico a 4 ml/min. FR-a: MS(ES): *m/z* 452,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,95%, pureza por HPLC: 98,33%, pureza por HPLC quiral: 96,48%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,80-7,76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,71-4,68 (t, *J*=6Hz, 1H), 4,36-4,33 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 4,08-4,05 (d, *J*=11,6Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,42-3,41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,96-2,95 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,03 (d, *J*=13,Hz, 1H), 1,93-1,89 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 1,67-1,63 (m, 4H), 0,46 (bs, 2H), 0,38 (bs, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 452,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,08%, pureza por HPLC: 98,07%, pureza por HPLC quiral: 97,68 RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,80-7,76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=9,4Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,71-4,68 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,36-4,33 (d, *J*=11,2Hz, 1H), 4,08-4,05 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,42-3,41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,32-3,31(d, *J*=5,6Hz 2H), 2,96-2,95 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,03 (d, *J*=13,6Hz, 1H), 1,93-1,89 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,67-1,63 (m, 4H), 0,46 (bs, 2H), 0,38 (bs, 2H).
I-1047		MS (ES): *m/z* 496,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,64%, pureza por HPLC: 97,42%, pureza por HPLC quiral: 99,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,66-8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,36-7,35 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,91-4,87 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 4,65-4,62 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 3,58 (bs, 1H), 3,32-3,31 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,11 (bs, 2H), 1,86 (bs, 1H), 1,56 (bs, 2H),1,47 (bs, 4H), 1,24 (bs, 2H), 0,39 (bs, 4H).

I-991		MS (ES): *m/z* 496,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,76%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,80 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,35-7,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,20 (bs, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,30-3,29 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,11 (s, 3H) 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,09 (bs, 2H), 1,85 (bs, 1H), 1,57-1,54 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 1,46 (bs, 4H), 0,43 (bs, 2H), 0,38 (bs, 2H).
I-846		MS (ES): *m/z* 513,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,35%, pureza por HPLC: 95,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,21-8,20 (m, 2H), 7,92-7,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,81-7,78 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,40-3,39 (d, *J*=6,0Hz, 3H), 3,31-3,30 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,78-1,77 (m, 2H), 0,44 (bs, 2H), 0,39 (bs, 2H).
I-684		MS(ES): *m/z* 461,5 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,45%, pureza por HPLC: 98,89%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,03 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8,Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,55-6,51 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,66-4,63 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,43-3,41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 0,46-0,40 (m, 4H).
I-749		MS (ES): 408,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,44%, pureza por HPLC: 98,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (bs, 2H), 7,49-7,47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,36 (bs, 2H), 3,20-3,19 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,22 (s, 1H), 0,26 (bs, 3H).
I-545		MS(ES): *m/z* 496,58 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,96%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,43-6,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,82-4,80 (d, *J*=6Hz, 1H), 4,67-4,61 (d, *J*=6Hz, 1H), 4,16-4,14 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,41-3,39 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 3,32-3,30 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,14(d, *J*=10,8Hz, 2H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,38-1,11 (m, 4H), 0,90-0,89 (m, 2H), 0,44-0,39 (d, *J*=3,6Hz, 2H).
I-543		MS (ES): *m/z* 481,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,30%, pureza por HPLC: 98,30%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,61 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,30-7,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,11-7,09 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,84-6,82 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,45-6,42 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,93 (bs, 2H), 3,44-3,42 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,98-2,96 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,39 (s, 4H), 0,88-0,86 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 0,46-0,43 (d, *J*=12,4Hz, 4H).
I-700 **B-ii**		MS (ES): *m/z* 468,11 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,07%, pureza por HPLC: 95,03%, pureza por HPLC quiral: 96,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24-8,21 (d, *J*=10Hz, 2H), 7,93 (bs, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,32-3,30 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,77 (bs, 2H), 0,44 (s, 4H).

I-699	 **B-i**	MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,12%, pureza por HPLC: 95,15%, pureza por HPLC quiral: 97,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,64-4,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,32-3,30 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,77 (bs, 2H), 0,44 (bs, 4H).
I-541		MS (ES): *m/z* 479,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09-8,04 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,81 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,75-7,72 (m ,1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 6,57-6,54 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,43-3,41 (m, 3H), 3,38-3,33 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,46-0,40 (m, 4H).

Síntesis de N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-807**).



Síntesis del compuesto **99.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con **I-582** para obtener **99.3** (Rendimiento: 94,47%). MS (ES): *m/z* 512,44 $[M+H]^+$.

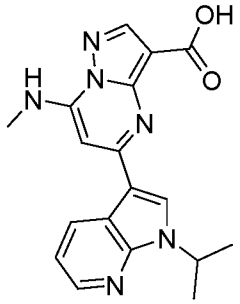
Síntesis del compuesto **99.4**. Una mezcla de **99.3** (0,100 g, 0,1956 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se le añadió ácido tríflico (1 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con MeOH: diclorometano al 10%. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **99.4** (0,070 g, 84,97%). MS (ES): *m/z* 422,19 $[M+H]^+$.

Síntesis de **I-807.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **I-807** (0,032 g, 38,18%). MS (ES): *m/z* 505,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,31-8,30 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,35-7,33 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 6H), 3,39 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4Hz,

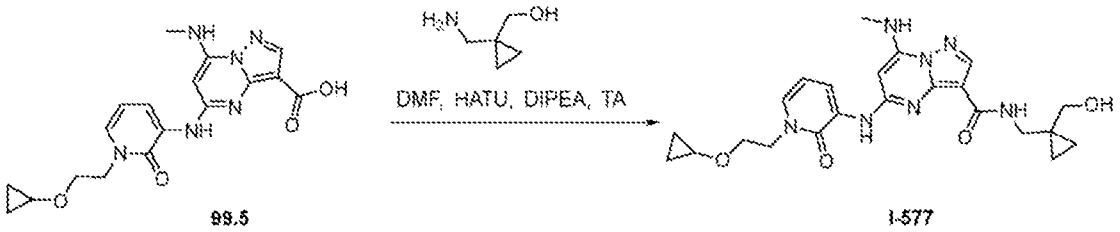
3H), 2,83 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 0,53-0,47 (m, 4H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 35 a continuación. Los compuestos de la Tabla 35 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-807**, donde **99.3** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 35.

Tabla 35

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-587		MS (ES): *m/z* 434,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,88%, pureza por HPLC: 94,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78 (s, 1H), 8,70-68 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,38-38 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,69-4,66 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,48-3,47 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,38-3,36 (t, *J*=6Hz, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 1,59-1,57 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 0,51-0,41 (t, 4H).

Síntesis de 5-((1-(2-ciclopropoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-577**).

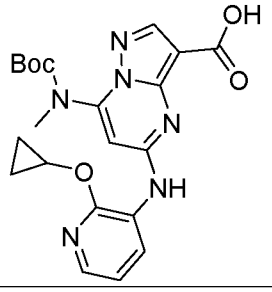


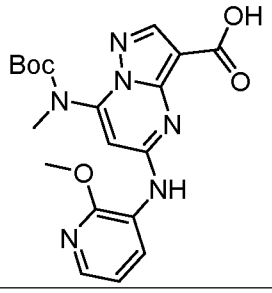
Síntesis del compuesto **99.5.** El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 109 (**I-576**). (0,3 g, 94,53%), MS (ES): *m/z* 385,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-577**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-577** (0,055 g, 44,22%). MS (ES): *m/z* 468,5 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,40-3,39 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,34-3,30 (d, *J*=13,6Hz, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 0,43-0,39 (m, 8H).

Se presentan datos de caracterización para otros compuestos preparados por los métodos anteriores en la Tabla 36 a continuación. Los compuestos de la Tabla 36 se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para preparar **I-577**, donde **99.5** se reemplazó con el reactivo indicado en la Tabla 36.

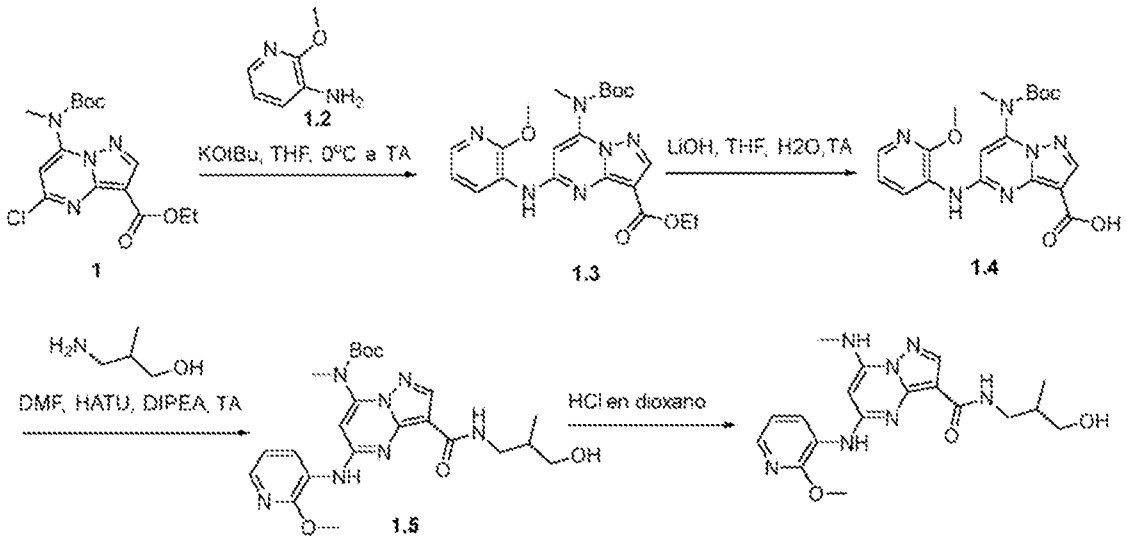
Tabla 36

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-426		BOC se eliminó como etapa final: MS(ES): *m/z* 424,4 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,41%, pureza por HPLC: 99,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,66 (bs, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,16(s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,21-3,20 (m, 2H), 2,92-2,91 (m, 3H), 0,81-0,74 (m, 4H), 0,31-0,29 (m, 4H).

Compuesto n.º	Reactivo	Condiciones de separación quiral y datos de caracterización
I-425		BOC se eliminó como etapa final: MS(ES): *m/z* 398,07 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 99,41%, pureza por HPLC: 99,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (bs, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,21-3,20 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 3H), 0,31-0,29 (m, 4H).

Ejemplo 100: Síntesis de los compuestos que comprenden N-(3-hidroxi-2-metilpropil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

100.1. Síntesis de N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-434**)



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución enfriada de **1.** (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq), y **1.2** (0,174 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.3** puro (0,630 g, 96,22%). MS (ES): *m/z* 442,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,600 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,312 g, 13,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.4** puro (0,400 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

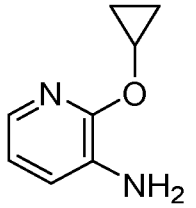
Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.5.** (0,165 g, 70,42%), MS (ES): 486,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-434**. A **1.5.** (0,165 g, 0,33 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de

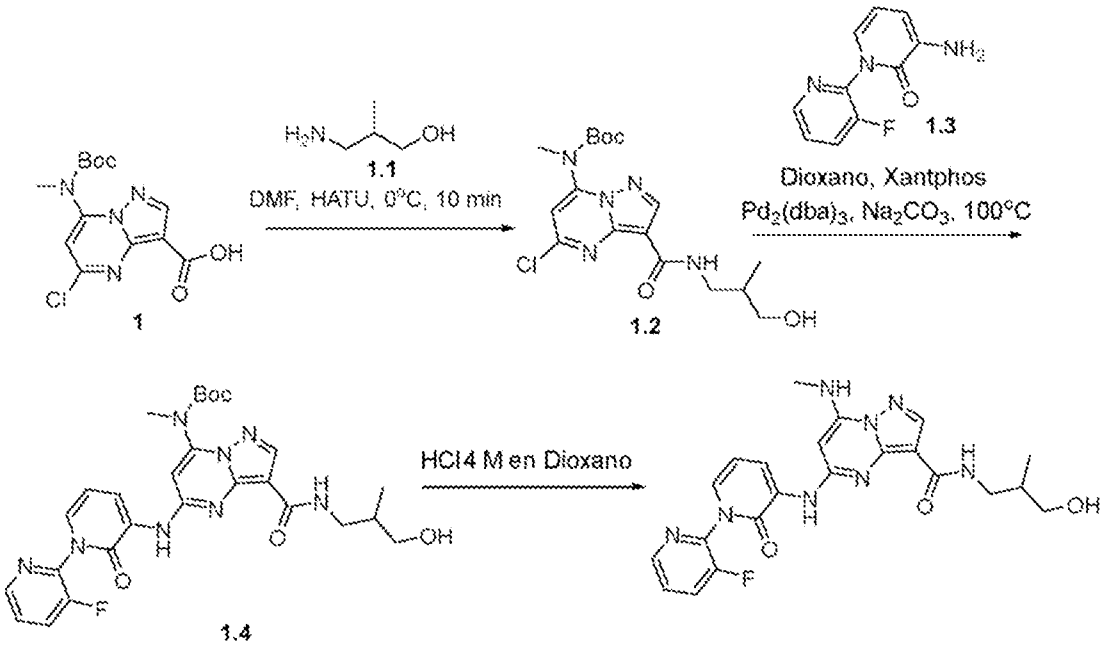
reacción se concentró a presión reducida; el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **I-434** (0,120 g, 91,62%). MS (ES): *m/z* 386,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,04%, pureza por HPLC: 97,82%, pureza por HPLC quiral: 49,95%, 50,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,83-7,80 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,56-4,53 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,69-1,65 (m, 1H), 0,78-0,76 (d, *J*=4,8Hz, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 37 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.2** del esquema anterior también se indica para cada compuesto.

Tabla 37

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-435		MS (ES): *m/z* 412,45 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,13%, pureza por HPLC: 91,09%, RMN^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,25-3,24 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,89-0,76 (m, 7H).

100.2. Síntesis de 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-593**)



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1** (Rendimiento: 71,67%).

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2** (1,2 g, 49,27%). MS (ES): *m/z* 398,8 $[M+H]^+$.

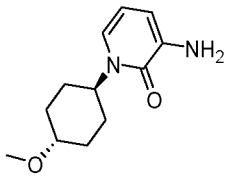
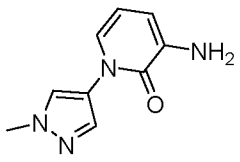
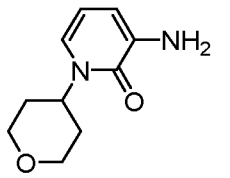
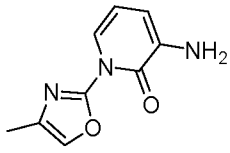
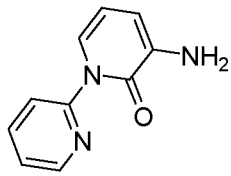
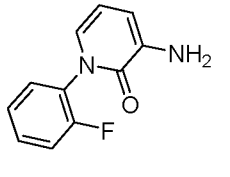
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4** (0,155 g, 60,47%). MS (ES): *m/z* 567,5 $[M+H]^+$.

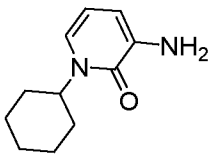
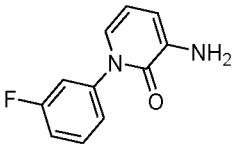
Síntesis del compuesto **I-593**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-593** (0,122 g, 95,60%), MS (ES): *m/z* 467,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,31%, pureza por HPLC: 96,37%, pureza por HPLC quiral: 48,31% + 49,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, J=6,8, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,06 (t, *J* =8,8Hz 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=4,4Hz, 1H),

7,83-7,82 (m, 1H), 7,75-7,73 (m ,1H), 7,45-7,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,53-6,49 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,247 (s, 1H), 4,64-4,62 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 3H).

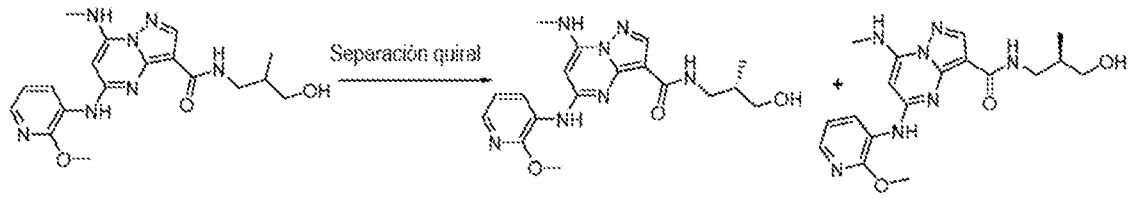
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 38 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior también se indica para cada compuesto.

Tabla 38

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-613		MS (ES): *m/z* 484,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,28 (s, 6H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,81 (bs, 5H), 1,24 (s, 3H), 0,89-0,87 (d, *J*=6,8Hz, 3H).
I-633		MS(ES): *m/z* 452,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,71%, pureza por HPLC: 96,77%, pureza por HPLC quiral: 49,60%, 46,7%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 1,79-1,78 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,89-0,88 (d, *J*=6,4Hz, 3H).
I-649		MS (ES): *m/z* 456,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,07%, pureza por HPLC quiral: 98,07%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,04-4,00 (dd, *J*=3,2Hz, 11,2Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,55-3,49 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 0,90-0,88 (d, *J*=6,8Hz, 3H).
I-663		MS (ES): *m/z* 453,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 50,25%, 48,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,79-7,76 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,31 (bs, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,80-1,75 (m, 1H), 0,88-0,87 (d, *J*=6,8Hz, 3H).
I-682		MS (ES): *m/z* 449,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,46%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 49,46%, 49,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,99 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,04 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,50-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,62 (bs, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,92-0,91 (d, *J*=6,8Hz, 3H).
I-941		MS (ES): 466,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,89%, pureza por HPLC: 98,32%, pureza por HPLC quiral: 49,61%, 48,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,34-8,30 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,84-7,81 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,51-7,47 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 7,43-7,39 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,65 (bs, 1H), 2,30-3,23 (m, 3H), 2,091 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,92-0,91 (d, *J*=6,8Hz, 3H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-944		MS (ES): *m/z* 454,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,76%, HPLC quiral: 45,50%, 48,84%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 3,28-3,20 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,77 (bs, 4H), 1,47-1,44 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,33 (s, 1H), 1,23-1,22 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 0,88-0,86 (d, *J*=6,8Hz, 4H).
I-947		MS (ES): *m/z* 466,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 97,51%, HPLC quiral: 50,53%, 48,27%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,80 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,50-7,47 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,37-7,36 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 6,45-6,42 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,22 (bs, 2H), 0,91-0,90 (d, *J*=6,4Hz, 3H).

1.3. Separación quiral de N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-434**)



Los isómeros de **I-434** (0,100 g), **I-483** e **I-484**, se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar un isómero puro (0,030 g). MS (ES): *m/z* 386,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,17%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,84-7,81 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,70-1,65 (m, 1H), 0,78-0,77 (d, *J*=6,8Hz, 3H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar el otro isómero puro (0,027 g). MS (ES): *m/z* 386,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,88%, pureza por HPLC: 96,34%, pureza por HPLC quiral: 95,05%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,83-7,80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 0,78-0,77 (d, *J*=6,8Hz, 3H).

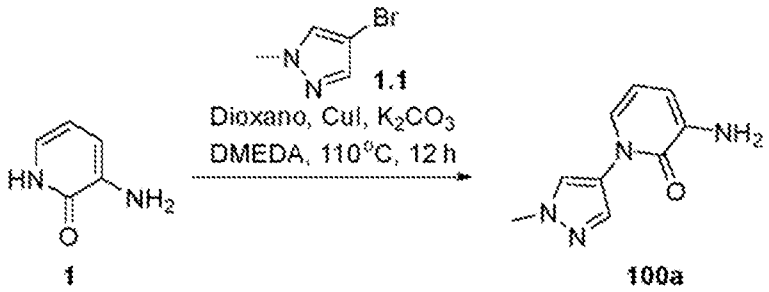
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 39 a continuación.

Tabla 39

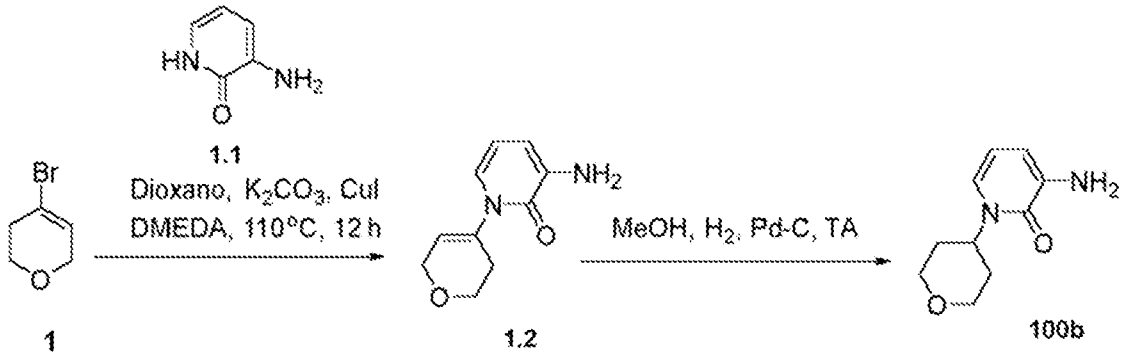
Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-682	**I-730** **I-731**	FR-a: MS(ES): *m/z* 449,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,82%, pureza por HPLC: 99,83%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,50-6,47 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,65-4,62 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,92-0,90 (d, *J*=6,8Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 449,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,66%, pureza por HPLC: 99,10%, pureza por HPLC quiral: 99,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,05 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,50-6,47 (t, *J*=7,2Hz,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		1H), 6,26 (s, 1H), 4,64 (bs, 1H), 3,92 (s, 1H)3,30-3,23 (m, 2H), 2,92 (bs, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,92-0,90 (d, *J*=6,8Hz, 3H).
I-663	**I-736** **I-737**	FR-a: MS(ES): *m/z* 453,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 97,49%, pureza por HPLC quiral: 97,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,27 (bs, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,35 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,12-1,08 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 453,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,85%, pureza por HPLC: 98,85%, pureza por HPLC quiral: 99,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,79-7,76 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,60 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,80-1,75 (m, 1H), 0,89-0,87 (d, *J*=6,8Hz, 4H).
I-613	**I-829** **I-830**	FR-a: MS(ES): *m/z* 484,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,73%, pureza por HPLC quiral: 99,65%, ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,81-7,78 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,60 (bs, 1H), 3,28 (s, 5H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 1,80 (bs, 5H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,89-0,87 (d, *J*=6,8Hz, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 484,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,35%, pureza por HPLC: 99,19%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,78 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 3,28 (s, 5H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,81 (bs, 5H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,89-0,87 (d, *J*=6,4Hz, 4H).
I-947	**I-1033** **I-1034**	FR-a: MS(ES): *m/z* 466,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,91%, pureza por HPLC quiral: 96,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,37- 7,36 (m, 3H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 0,91-0,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 466,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,11%, pureza por HPLC quiral: 99,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,37- 7,36 (m, 3H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 0,91-0,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H).
I-593	**I-868** **I-869**	FR-a: MS(ES): *m/z* 467,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,79%, pureza por HPLC: 98,65%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz: 9,03 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J=4,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,06 (t, *J* =8,0Hz 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s ,1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,82-1,81 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 467,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,12%, pureza por HPLC quiral: 99,25%, ^1H (DMSO-d_6), 400 MHz:- 9,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s ,1H), 7,44 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,38 (s, 4H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,24-0,91 (m, 3H).
I-941	**I-1076** **I-1077**	FR-a: MS(ES): *m/z* 466,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,01%, pureza por HPLC: 98,27%, pureza por HPLC quiral: 99,52%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,83-7,81 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,61-

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		7,57 (m, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 6,47-6,43 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 1H), 0,91-0,90 (d, J= 6,8Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 466,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,06%, pureza por HPLC: 95,85%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 6,47-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,33-0,99 (m, 1H), 0,91-0,90 (d, J= 6,4Hz, 3H).
I-649 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1031** **I-1032**	FR-a: MS (ES): *m/z* 456,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,86%, pureza por HPLC: 97,09%, HPLC quiral: 97,33%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,03-4,01 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 3,52-3,46 (t, *J*=13,2Hz, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J* =4,4Hz, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 0,89-0,88 (d, *J*=6,4Hz, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 456,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,48%, pureza por HPLC: 97,12%, HPLC quiral: 98,73%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,03-4,01 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 3,52-3,46 (t, *J*=13,2Hz, 3H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J* =4,4Hz, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 0,89-0,88 (d, *J*=6,4Hz, 3H).
I-944 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1119** **I-1120**	FR-a: MS (ES): *m/z* 454,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,05%, HPLC quiral: 98,46%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 4H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,88-1,65 (m, 9H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,89-0,88 (m, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 454,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 2H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,79 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 4H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,88-1,65 (m, 9H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,89-0,88 (m, 3H).
I-633	**I-668** **I-669**	FR-a: MS(ES): *m/z* 452,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 99,46%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82-7,78 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H) 6,25 (s, 1H), 4,62-4,60 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,23 (bs, 1H), 0,89-0,88 (d, *J*=6,8Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 452,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,86%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,79 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H) 6,25 (s, 1H), 4,62 (bs, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,23 (bs, 1H), 0,89-0,88 (d, *J*=6,8Hz, 3H).

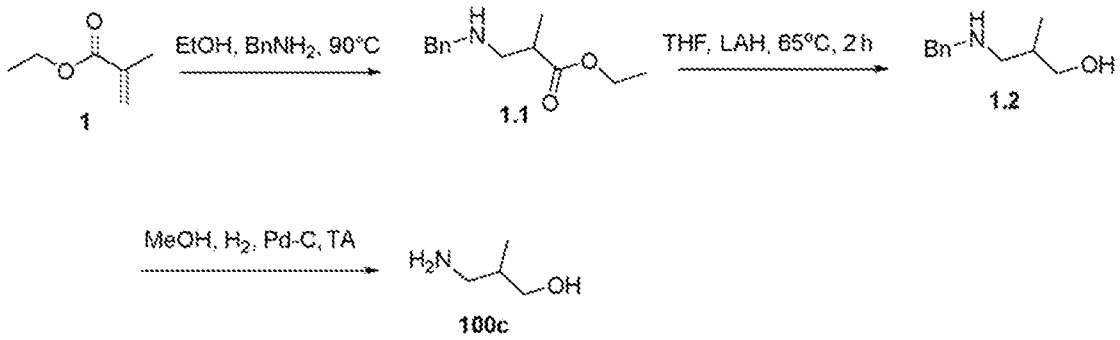


Síntesis del compuesto **100a.** A una solución de **1.** (1,0 g, 9,08 mmol, 1 eq) y **1.1** (1,7 g, 10,89 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18,16 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,345 g, 1,86 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,319 g, 3,632 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **100a** puro (0,6 g, 34,74%). MS (ES): *m/z* 191,20 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (0,9 g, 8,18 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (2,0 g, 12,27 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (2,26 g, 16,36 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,287 g, 3,27 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,31 g, 1,63 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.2** (1,2 g, rendimiento: 76,33%). MS (ES): *m/z* 193,22 $[M+H]^+$.

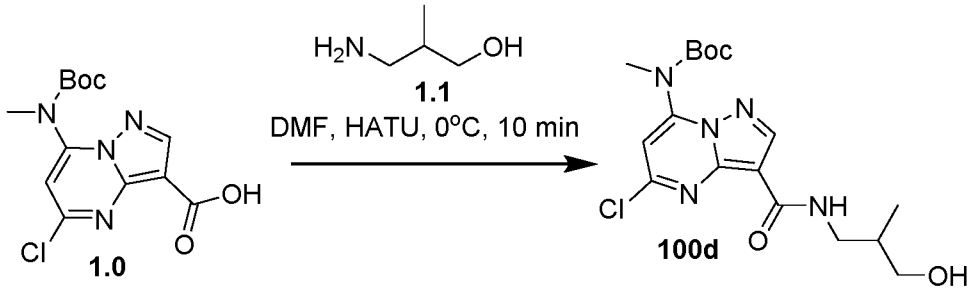
Síntesis del compuesto **100b**. A una solución de **1.2** (1,2 g, 6,24 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,1 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **100b** (0,96 g, 79,17%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1.** (5 g, 43,85 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 ml), se añadió bencilamina (6,56 g 61,39 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.1.** (2 g, 20,63%), MS (ES): *m/z* 222,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1.** (1,5 g, 6,78 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (75 ml), se añadió hidruro de litio aluminio (1 M en tetrahidrofurano) (20 ml, 20,34 mmol, 3,0 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.2.** (1,2 g, Rendimiento: 98,76%). MS (ES): *m/z* 180,13 $[M+H]^+$.

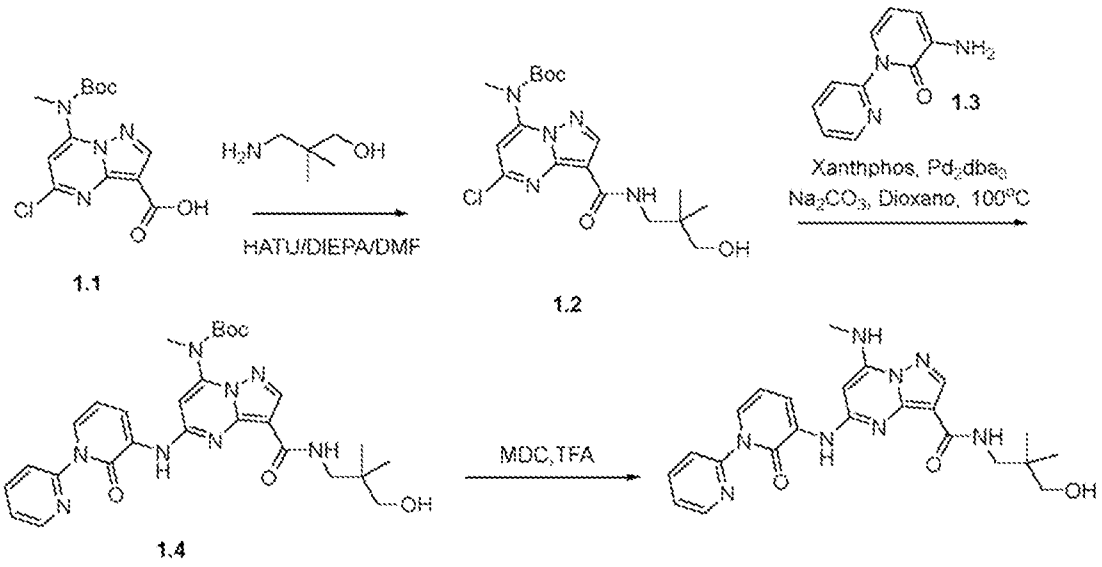
Síntesis de compuesto **100c**. A una solución de **1.2** (0,5 g, 2,78 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,25 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **100c** puro. (0,3 g, 96,53%). MS (ES): *m/z* 90,01 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.0**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.0** (Rendimiento: 71,67%).

Síntesis del compuesto **100d**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **100d** (1,2 g, 49,27%). MS (ES): *m/z* 398,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101: Síntesis de los compuestos que comprenden N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina 101.1. Síntesis de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-683**).



Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.1.** (13,2 g, 71,67%). RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz): 12,63 (s, 1H), 8,63(s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

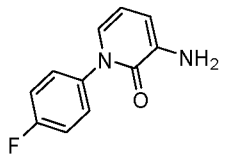
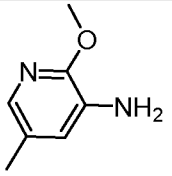
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,15 g, Rendimiento: 59,80%). MS (ES): *m/z* 412,88 $[M+H]^+$.

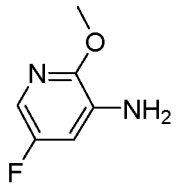
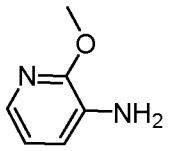
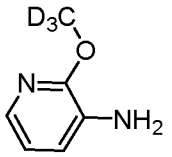
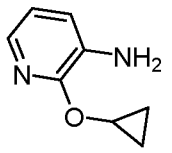
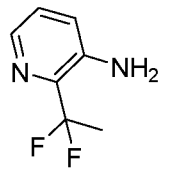
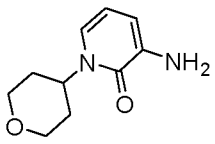
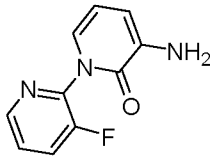
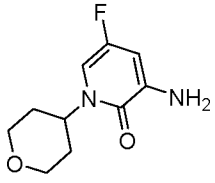
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4.** (0,07 g, Rendimiento: 51,25%). MS (ES): *m/z* 563,63 $[M+H]^+$.

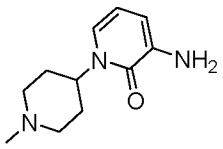
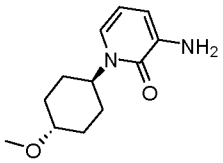
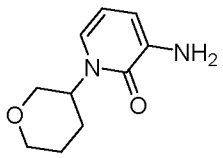
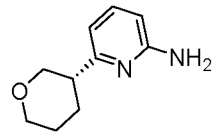
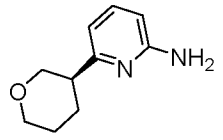
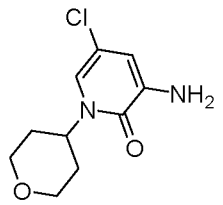
Síntesis del compuesto **I-683**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-683** (0,041 g, 88,65%). MS(ES): *m/z* 463,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,74%, pureza por HPLC: 98,50%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,03 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,87-7,83 (t, *J*=9,2Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,50-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,71 (bs, 1H), 3,28-3,27 (d, *J*=6Hz ,2H), 3,12 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 0,84 (bs, 6H).

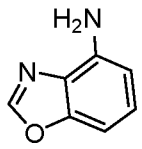
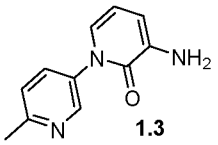
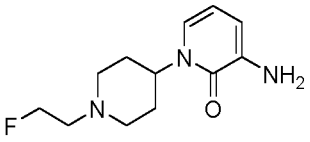
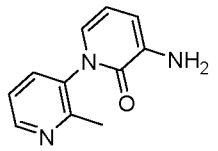
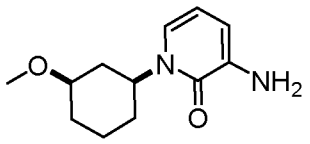
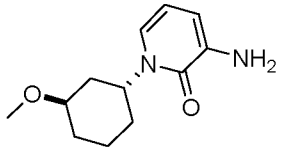
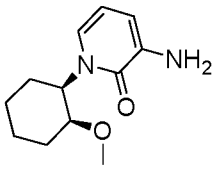
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 40 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior se indica para cada compuesto.

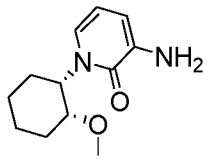
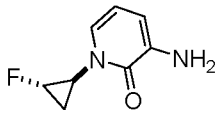
Tabla 40

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-245		MS (ES): *m/z* 480,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89-7,87 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,42-7,40 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,35-7,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,46-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,70-4,69 (t, *J*=4Hz, 1H), 3,29-3,27 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,14-3,12 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 0,86 (s, 6H).
I-270		MS(ES): *m/z* 414,48$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,06%, pureza por HPLC: 98,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 0,61 (s, 6H).

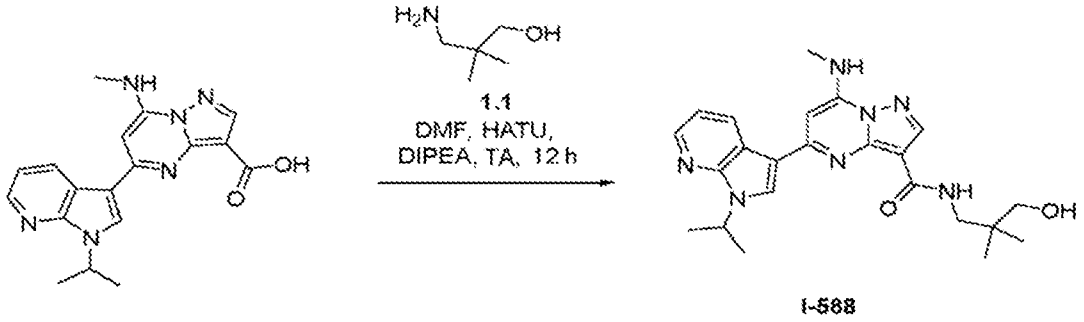
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-283		MS (ES): *m/z* 418,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,74%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,90-7,89 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,62-4,60 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,03-3,02 (d, *J*=4Hz, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 0,71 (s, 6H).
I-346		MS (ES): *m/z* 400,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,62%, pureza por HPLC: 99,44%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 3,14-3,12 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,70 (s, 6H).
I-347		MS (ES): *m/z* 403,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,74%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,65-4,61 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 3,15-3,13 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,03-3,02 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, J=3Hz, 3H), 0,71 (s, 6H).
I-350		MS (ES): *m/z* 426,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,81%, pureza por HPLC: 96,78%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93-7,92 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 7,87-7,84 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,63-4,60 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,02-3,01 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,85-0,73 (m, 10H).
I-355		MS (ES): *m/z* 434,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,74-7,71 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,96-2,89 (m, 6H), 2,06-1,96 (m, 4H), 0,50 (s, 6H).
I-509		MS (ES): *m/z* 470,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,65%, pureza por HPLC: 96,50%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37 (bs, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,03 (bs, 1H), 4,67 (bs, 1H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,53-3,48 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 3,25-3,24 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 3,10-3,09 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,91-2,90 (d, , *J*=3,6Hz, 3H), 1,75 (bs, 2H), 0,82 (s, 6H).
I-510		MS(ES): *m/z* 481,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,17%, pureza por HPLC: 95,5%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08-8,04 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,4,Hz, 1H), 7,88-7,85 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,43-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,52 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,70-4,67 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,29-3,27 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,13-3,11 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,84 (bs, 6H).
I-529		MS (ES): *m/z* 488,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,04%, pureza por HPLC: 94,24%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,05-8,03 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,89-7,087 (m, 1H), 7,66 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,03-4,00 (d, *J*=12Hz, 3H), 3,58-3,51 (t, *J*=12Hz, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,25-3,23 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,93-2,92(d, *J*=4,4Hz,

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 0,81 (s, 6H).
I-542		MS (ES): *m/z* 483,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 96,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,27-8,21 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,71 (bs, 1H), 7,41-7,42 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,09 (bs, 1H), 6,83 (bs, 1H), 6,37-6,36 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,69-4,68 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,13 (bs, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,25-3,24 (d, *J*=6Hz, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 0,81(s, 9H).
I-544		MS(ES): *m/z* 498,75 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40-7,39 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,34-3,23 (m, *J*=10,8Hz, 5H), 3,10-3,09 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,15-2,13(d, *J*=9,2Hz, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,3-1,23 (m, 3H), 0,81 (s, 6H).
I-571		MS(ES): *m/z* 470,55 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,82%, pureza por HPLC quiral: 49,50%, 49,99%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,84-3,82 (d, *J*=10Hz, 2H), 3,59-3,3,43 (m, 4H), 3,25-3,24 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,91-2,90 (m, 3H), 2,06-1,1,95 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H), 0,86 (s, 6H).
I-579		MS (ES): *m/z* 454,40 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 96,55%, pureza por HPLC: 96,35%, pureza por HPLC quiral: 100% MS (ES): *m/z* 454,55 $[M+H]^+$, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,71-7,69 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,95-6,93(d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,54-3,49 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,24-3,23,(d, *J*=4,0Hz, 2H), 3,12-3,10, (d, *J*=8,0Hz, 2H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,67 (bs, 1H), 1,23 (bs, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H) 0,83 (s, 6H).
I-580		MS (ES): *m/z* 454,40 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,18%, pureza por HPLC quiral: 97,62%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81 (s, 1H) 8,23 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,71-7,69 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,95-6,93(d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,54-3,49 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,24-3,23 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 3,12-3,10 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,67 (bs, 1H), 1,23 (bs, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H) 0,83 (s, 6H).
I-694		MS (ES): *m/z* 504,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,86%, pureza por HPLC: 97,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,94-7,91 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,67 (bs, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,53-3,47 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,32-3,30 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 3,09 (bs, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,76 (bs, 2H), 0,79 (s, 6H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-750		MS (ES): 410,37 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,60%, pureza por HPLC: 94,90%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,70 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,62-4,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 2,99-2,98 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 0,64 (bs, 6H).
I-767	 **1.3**	MS (ES): *m/z* 477,6$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,32, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,96 (s, 1H), 8,57-8,56 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,38-7,37 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,48-6,44 (t, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,71-4,68 (t, 1H), 3,28-3,27 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 3,13-3,12 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 0,85 (s, 6H).
I-847		MS (ES): *m/z* 515,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,47%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,87-7,84 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,27-3,25 (d, *J*=6,0Hz, 2H), 3,12-3,06 (m, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,78-1,76 (m, 2H), 0,83 (s, 6H).
I-850		MS (ES): *m/z* 477,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,72%, pureza por HPLC: 97,48%, pureza por HPLC quiral: 49,46%, 49,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,31-70,29 (m, 1H), 6,50-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,51-3,50 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 3,30-3,28 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz ,3H), 2,14 (s, 3H), 1,27 (s, 2H), 0,85 (s, 6H).
I-861		MS (ES): *m/z* 498,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,91%, pureza por HPLC: 97,61%, pureza por HPLC quiral: 46,12%, 51,19%., RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,47-7,45 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 5H), 3,25 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H), 0,82 (bs, 6H).
I-958		MS (ES): 498,42 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,78%, pureza por HPLC: 98,04%, HPLC quiral: 49,93%, 49,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,85 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,25 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02 (bs, 2H), 1,36 (bs, 2H), 1,24 (bs, 3H), 0,83 (s, 6H).
I-990		MS (ES): *m/z* 498,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,18 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36-7,35 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,90-4,87 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 4,69 (bs, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,26-3,25 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,11 (bs, 5H), 2,93-2,92

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		(d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,10 (bs, 2H), 1,86 (bs, 1H), 1,57-1,55 (d, *J*=10Hz, 1H), 1,47 (bs, 4H), 0,83 (bs, 6H).
I-1046		MS (ES): *m/z* 498,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,36-7,35 (d, J=6,8Hz 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,26-3,25 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,18 (bs, 5H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,10 (bs, 2H), 1,86 (bs, 1H), 1,57 (bs, 1H), 1,47 (bs, 4H), 0,83 (s, 6H).
I-1060		MS (ES): *m/z* 444,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,84%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,16-7,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,32-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (bs, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,25-3,24 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,10-3,08 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,22 (bs, 3H), 0,81 (s, 6H).

101.2. Síntesis de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-588**).

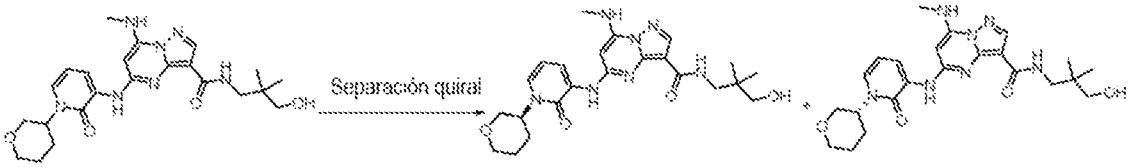


1 **I-588**

Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-653** para obtener **1**.

Síntesis del compuesto **I-588**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-588**. (Rendimiento: 32,18%). MS (ES): *m/z* 436,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 97,86%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,32-7,31 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,58-1,57 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 0,88 (bs, 6H).

101.3. Separación quiral de **I-571**



Síntesis del compuesto **I-598** e **I-599:** Los isómeros de **I-571** (0,120 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol y alcohol isopropílico como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar un isómero puro (0,040 g). MS (ES): *m/z* 470,55 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,45%, pureza por HPLC: 98,5%, pureza por HPLC quiral: 99,08%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,82 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,87-4,84 (d, *J*=10Hz, 1H), 4,69-4,66 (t,

J=6Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,38-3,77 (m, 2H), 3,25-3,24 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06-1,1,95 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,82 (bs, 6H).

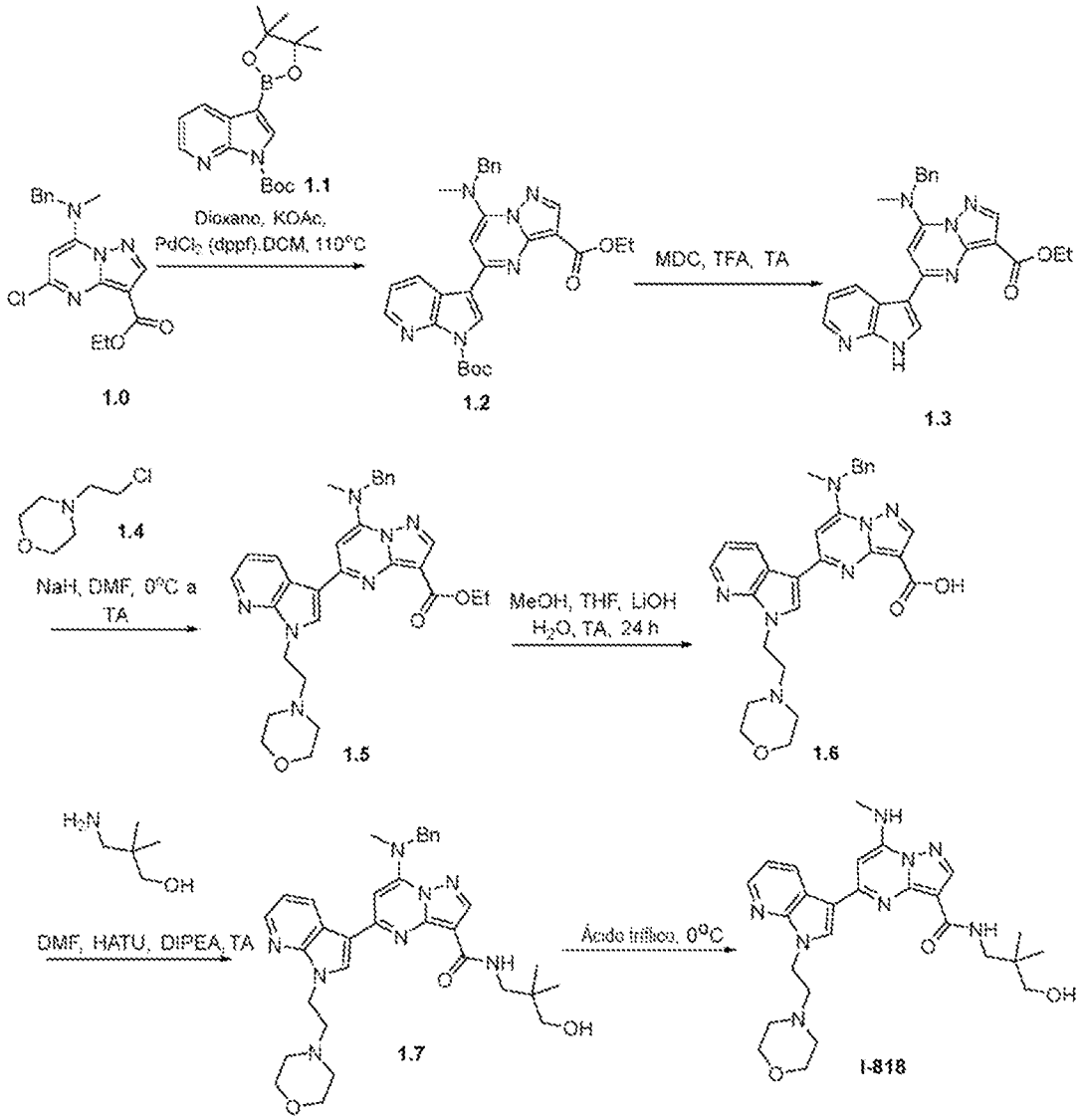
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar el otro isómero puro (0,042 g). MS (ES): *m/z* 470,55 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, pureza por HPLC quiral: 99,39%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,177 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,83 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,90-4,85 (t, *J*=10Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=10,4Hz, 2H), 3,26-3,25 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H) 1,04-1,01 (m, 2H), 0,83 (bs, 6H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 41 a continuación.

Tabla 41

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-861 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-950** **I-951**	FR-a: MS (ES): *m/z* 498,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,51%, HPLC quiral: 99,34%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,87-7,86 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,39-6,37 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,86-4,83 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,27-3,25 (d, *J*=8Hz, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,17-2,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,06-2,04 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,86-1,84 (d, *J*=8,6Hz, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,42-1,39 (t, *J*=12,6Hz, 2H), 1,24-1,11 (m, 2H), 0,82 (s, 6H). FR-b: MS (ES): *m/z* 498,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 98,61% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,86-7,85 (t, *J*=6Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,38-6,36 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,85-4,82 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,27-3,25 (d, *J*=8Hz, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,17-2,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,05-2,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,86-1,84 (d, *J*=8,6Hz, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,41-1,38 (t, *J*=12,6Hz, 2H), 1,24-1,11 (m, 2H), 0,82 (s, 6H).
I-958 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1027** **I-1028**	FR-a: MS (ES): *m/z* 498,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 5H), 3,11 (s, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 6H), 1,41-1,35 (m, 1H), 0,83 (s, 6H). FR-b: MS (ES): *m/z* 498,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, HPLC quiral: 99,42%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,38-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 5H), 3,12-3,11 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 6H), 1,41-1,35 (m, 1H), 0,83 (s, 6H).

2.4. Síntesis de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-818**).



Síntesis del compuesto **1.0**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.0** (Rendimiento: 45,00%). MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2.** Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución agitada de **1.1** (2,3 g, 6,7 mmol, 1,0 eq), **1.0** (3,0 g, 8,72 mmol, 1,3 eq) y carbonato de sodio (1,78 g, 16,75 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (100 ml). Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,550 g, 0,67 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 20-25% para obtener **1.2** puro (2,1 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 527,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3.** Se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) a una solución de **1.2** (2,1 g, 3,99 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3**. (1,69 g, 99,41%). MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$

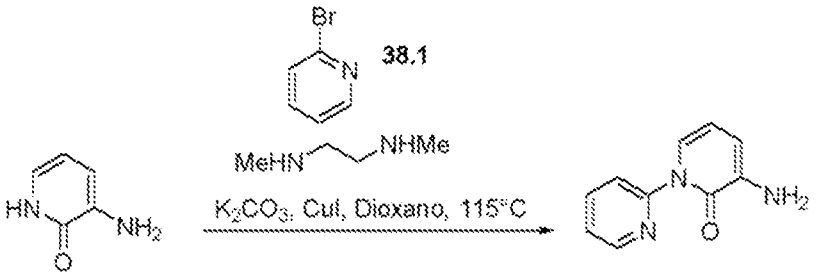
Síntesis del compuesto **1.5.** Se añadió hidruro de sodio (0,225 g, 5,6 mmol, 4,0 eq) a una solución de **1.3** (0,600 g, 1,4 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, se añadió **1.4** (0,635 g, 4,22 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se dejó

en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en metanol en diclorometano al 2-2,5% para obtener **1.5** puro (420 mg, 55,26%). MS (ES): *m/z* 540,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**.. A una solución de **1.5** (0,400 g, 0,744 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,315 g, 7,44 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se filtró y se secó al vacío para obtener **1.6** puro (0,360 g, 94,47%). MS (ES): *m/z* 512,2 $[M+H]^+$.

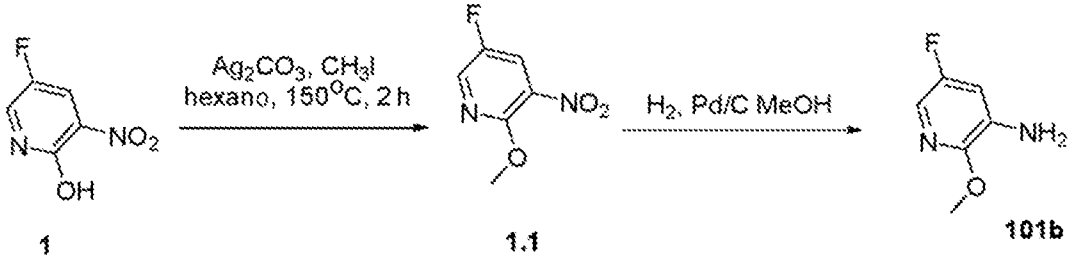
Síntesis del compuesto **1.7.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.7.** (0,065 g, 55,72%), MS (ES): 597,33 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-818**: Una mezcla de **1.7** (0,065 g, 0,108 mmol, 1,0 eq) en diclorometano 1,0 ml se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml) a la misma y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-818** (0,040 g, 72,49%), MS (ES): *m/z* 507,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,81%, pureza por HPLC: 98,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (bs, 1H), 8,74-8,69 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 8,45-8,42 (t, *J*=3,6Hz, 2H), 8,35 (bs, 2H), 7,40 (bs, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,77 (bs, 3H), 4,11 (bs, 1H), 3,77 (bs, 3H), 3,66 (bs, 3H), 3,37 (bs, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,12-3,11 (d, *J*=4Hz, 3H), 0,88 (s, 6H).



38 101a

A una solución de **38** (2 g, 18,18 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió **38.1** (7,2 g, 45,45 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (7,5 g, 54,54 mmol, 3,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,640 g, 7,27 mmol, 0,4 eq), y yoduro de cobre (0,692 g, 3,636 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **101a** (2 g, rendimiento: 58,82%). MS (ES): *m/z* 188,20 $[M+H]^+$.

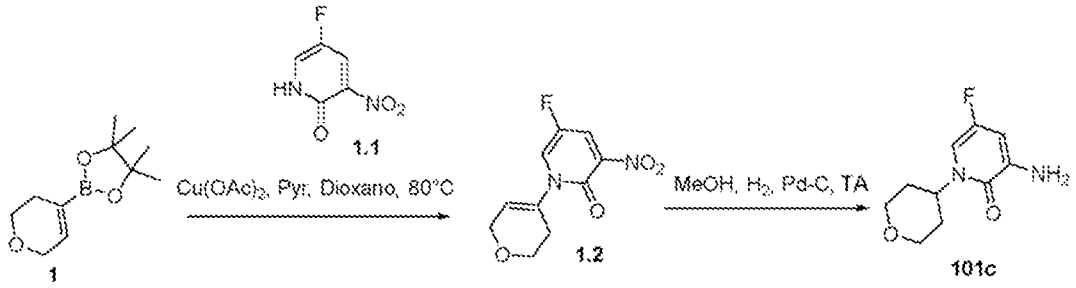


1 1.1 101b

Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de **1** (1 g, 6,33 mmol, 1 eq) en hexano (10 ml) se añadió carbonato de plata (3,50 g, 12,66 mmol, 2 eq) seguido de la adición de yodometano (0,988 g, 6,96 mmol, 1,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 150°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas

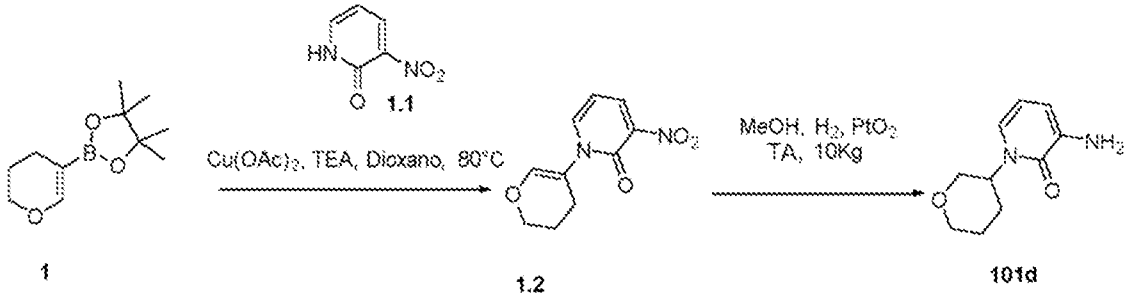
orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.1** puro (0,580 g, 53,27%), MS (ES): *m/z* 173,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **101b**. A una solución de **1.1** (0,580 g, 3,37 mmol, 1,0 eq) en metanol (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,150 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **101b** puro (0,400 g, 83,51%). MS (ES): *m/z* 143,13 $[M+H]^+$.



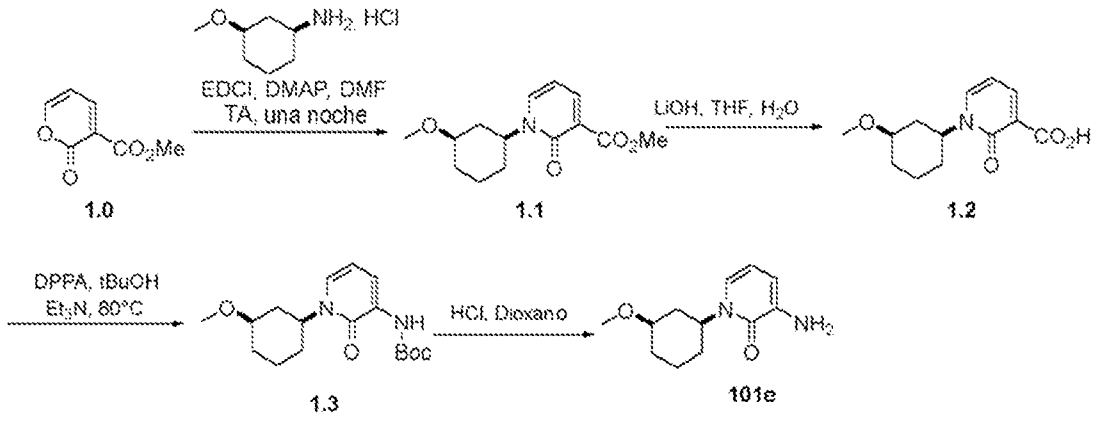
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (0,500 g, 2,38 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron acetato de cobre (0,432 g, 2,38 mmol, 1,0 eq), **1.1** (0,864 g, 5,47 mmol, 2,3 eq) y piridina (0,376 g, 4,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (0,140 g, 24,49%). MS (ES): *m/z* 241,06 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **101c**. A una solución de **1.2** (0,140 g, 0,58 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,080 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **101c** puro. (0,080 g, 64,67%). MS (ES): *m/z* 231,10 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1** (1,0 g, 4,76 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron acetato de cobre (0,8 g, 4,76 mmol, 1,0 eq), **1.1** (0,6 g, 11,81 mmol, 2,4 eq) y se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,52 mmol, 2,0 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (0,360 g, 34,98%). MS (ES): *m/z* 222,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **101d**. A una solución de **1.2** (0,36 g, 1,6 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió dióxido de platino (0,2 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **101d** puro (0,8 g, 52,13%). MS (ES): *m/z* 194,23 $[M+H]^+$

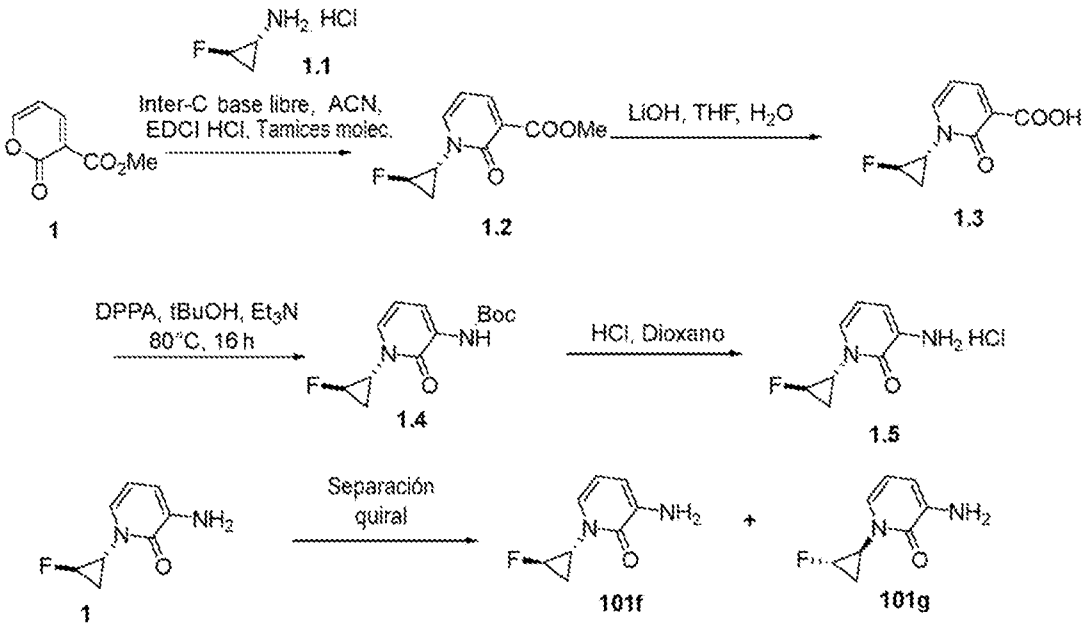


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.0** (2,0 g, 12,98 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió hidrocloruro de cis-3-metoxiciclohexan-1-amina (2,15 g, 12,98 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,23 g, 16,87 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,396 g, 3,24 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.1** (1,70 g, rendimiento: 49,38%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (0,800 g, 3,02 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,633 g, 15,1 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.1** (0,500 g, rendimiento: 65,99%). MS (ES): *m/z*: 252,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,500 g, 1,99 mmol, 1,0 eq) en alcohol terc-butilo se añadió difenilfosforilazida (0,711 g, 2,58 mmol, 1,3 eq), trietilamina (0,342 g, 3,38 mmol, 1,7 eq). La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando MeOH en diclorometano al 1,0% como eluyente para **1.3** (0,408 g, Rendimiento: 63,60%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **101e**. A **1.3** (0,408 g, 1,27 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **101e** (0,272 g, 96,69%). MS (ES): *m/z* 223,29 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,5 g, 3,24 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (10 ml) se añadió **1.1** (0,395 g, 3,56 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,652 g, 4,21 mmol, 1,3 eq) y tamices moleculares. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,320 g, 46,71%). MS (ES): *m/z* 212,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,320 g, 1,51 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (8 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,362 g, 15,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,265 g, 88,70%). MS (ES): *m/z* 198,05 $[M+H]^+$.

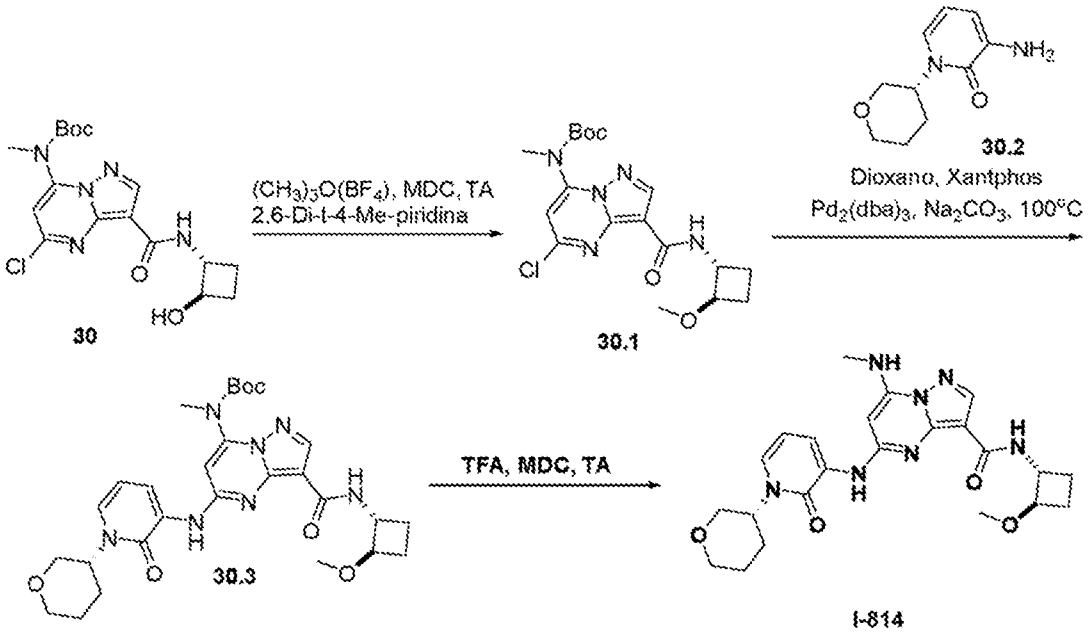
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,265 g, 1,34 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,230 g, 2,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,478 g, 1,74 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,160 g, 44,37%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5.** A una solución enfriada de **1.4** (0,160 g, 0,59 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.5** puro. (0,125 g, 98,33%). MS (ES): *m/z* 205,05 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto **101f** y **101g.** Los isómeros de **1** (0,420 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **101f** puro. (0,190 g). MS (ES): *m/z* 169,07 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para dar **101g** puro. (0,180 g). MS (ES): *m/z* 169,07 $[M+H]^+$

Ejemplo 102: Síntesis de compuestos que comprenden N-(-2-metoxiciclobutil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

102.1. Síntesis de N-(-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-814**).



Síntesis del compuesto **30**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-676** para obtener **30**. (Rendimiento: 52,83%), MS (ES): *m/z* 396,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **30.1.** A una solución de **30** (1,0 g, 2,52 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml), se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,957 g, 5,04 mmol, 2,0 eq) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (1,54 g, 7,56 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **30.1**. (0,600 g, Rendimiento: 57,95%). MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

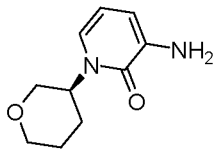
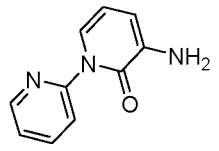
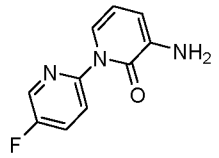
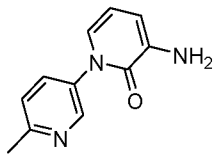
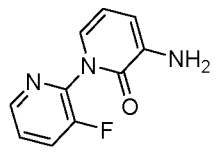
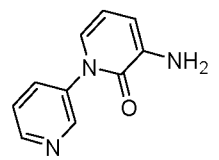
Síntesis del compuesto **30.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **30.3**. (0,150 g, 86,65%), MS (ES): 568,28 $[M+H]^+$

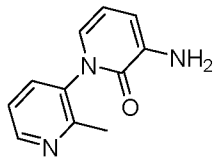
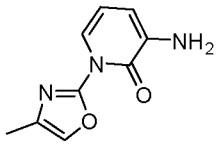
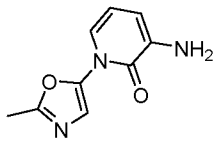
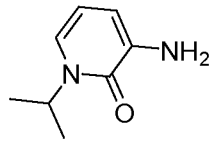
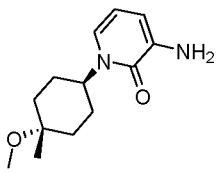
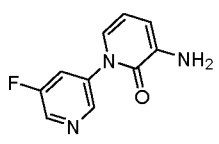
Síntesis del compuesto **I-814**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-814** (0,120 g, 97,13%), MS (ES): *m/z* 468,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,92%, HPLC quiral: 49,46%, 49,90% ,RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,58-7,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,86 (bs, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,21 (bs, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,78 (bs, 2H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,25 (bs, 2H), 1,12-1,09 (m, 1H).

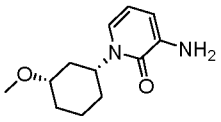
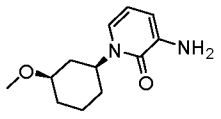
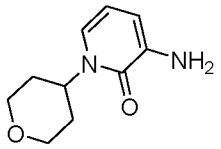
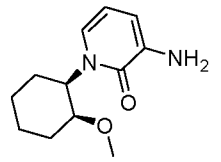
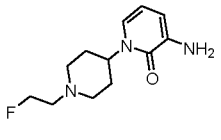
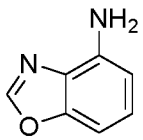
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 42 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **30.2** del esquema anterior se indica para cada compuesto.

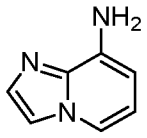
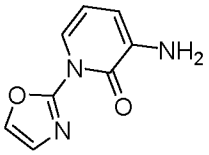
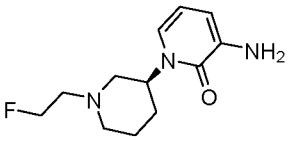
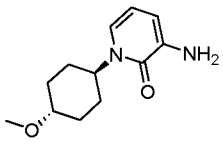
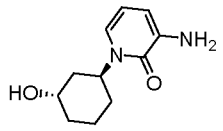
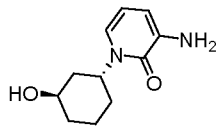
Tabla 42

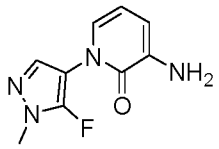
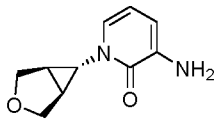
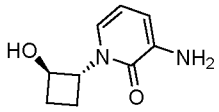
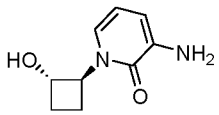
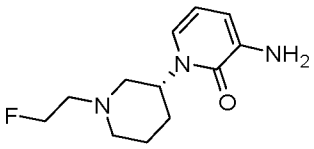
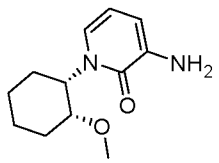
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización

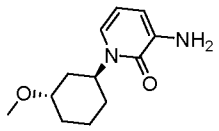
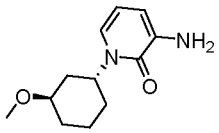
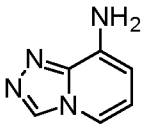
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-815		MS (ES): *m/z* 468,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,55%, pureza por HPLC: 97,19%, HPLC quiral: 48,14%, 50,77%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,71-3,69 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,61-3,56 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48 (bs, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,99 (bs, 1H), 1,78-1,72 (m, 3H), 1,56-1,51 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,40-1,35 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,25 (bs, 1H).
I-816		MS (ES): *m/z* 461,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,84%, pureza por HPLC: 93,86%, HPLC quiral: 47,78%, 51,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H).
I-817		MS (ES): *m/z* 479,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,81%, HPLC quiral: 48,65%, 48,75%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,60-7,59 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,48-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,18-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H).
I-843		MS (ES): *m/z* 475,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,78%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 46,90%, 46,26%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (bs, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,44-6,41 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,37-4,33 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,91 (bs, 3H), 2,58 (bs, 3H), 1,57-1,52 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,45-1,40 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,25 (bs, 1H).
I-863		MS (ES): *m/z* 479,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,97%, HPLC quiral: 49,85%, 49,96%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,50-6,47 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,25 (bs, 1H).
I-864		MS (ES): *m/z* 461,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,07%, pureza por HPLC: 98,52%, HPLC quiral: 49,65%, 49,73%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,77-8,76 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,70-8,69 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,46-6,43 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,37-4,33 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,91(d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,25 (bs, 3H), 0,87 (bs, 1H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-865		MS (ES): *m/z* 475,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,34%, pureza por HPLC: 95,92%, HPLC quiral: 47,58%, 50,32%,, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,36-7,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,46-6,43 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38-4,34 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,91(d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,15 (bs, 5H), 1,56-1,51 (m, 1H).
I-890		MS (ES): *m/z* 465,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 97,42%, HPLC quiral 48,98%, 48,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (bs, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,05 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,47-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,20 (bs, 3H), 1,54-1,50 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 1,41-1,36 (t, *J*=10Hz, 1H), 1,25 (bs, 1H), 1,12-1,09 (t, *J*=7,2Hz, 1H).
I-895		MS (ES): *m/z* 464,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,17%, HPLC quiral: 49,18%, 49,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,14 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,89-7,57 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,55-1,50 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 1,42-1,25 (m, 1H).
I-917		MS (ES): *m/z* 426,70 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,47%, pureza por HPLC: 95,39%, HPLC quiral: 46%, 47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,94 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).
I-959		MS (ES): *m/z* 510,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,11%, HPLC quiral: 47,26%, 52,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,20 (s, 5H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,94 (bs, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,60-1,51(m, 3H), 1,40-1,35 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,24 (bs, 4H).
I-984		MS (ES): *m/z* 479,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,50%, pureza por HPLC: 95,14%, HPLC quiral: 49,43%, 48,71%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,69 (bs, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,40-1,34 (m, 1H).

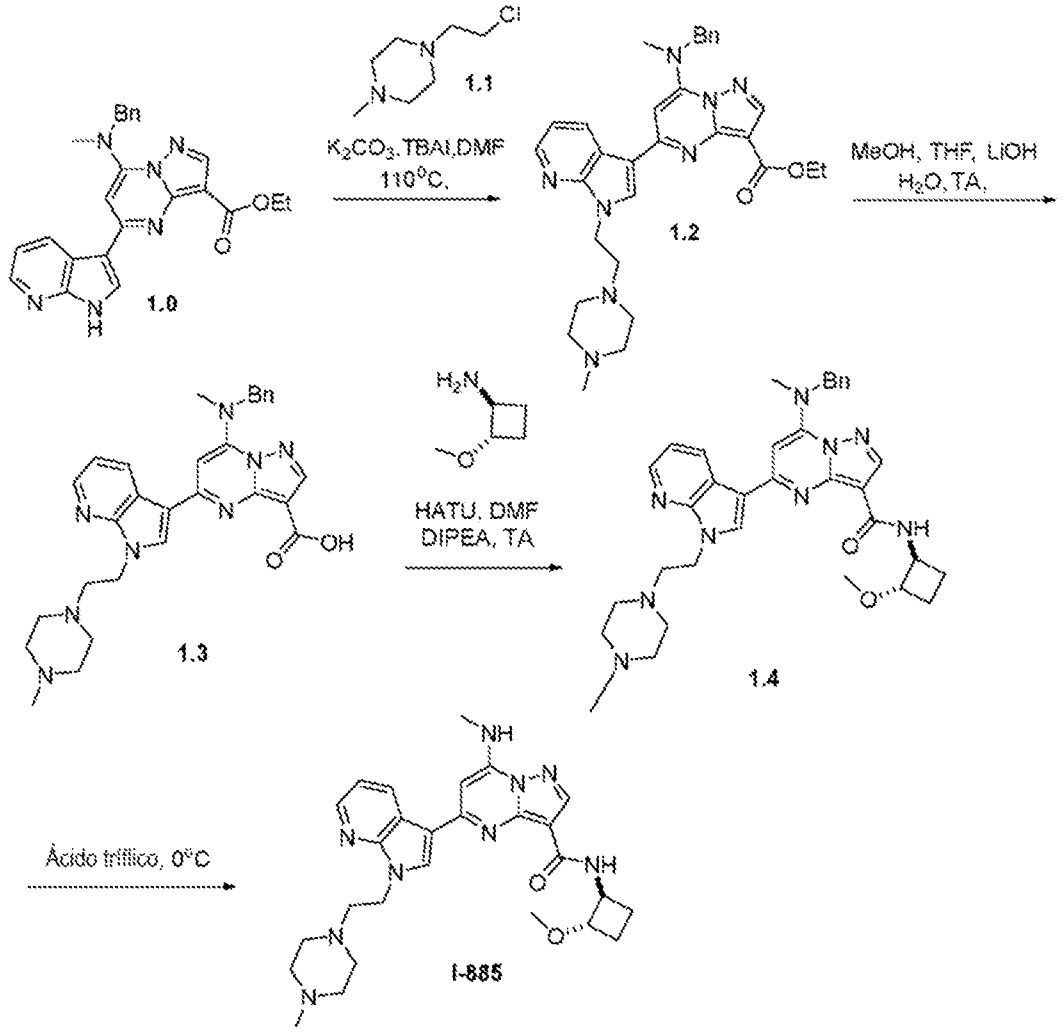
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-995		MS (ES): 496,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,17%, HPLC quiral: 50,13%, 49,38%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,87-4,81 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (bs, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,07 (m, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,88-1,85 (d, *J*=13,6Hz, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,61-1,50 (m, 3H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,23 (bs, 1H).
I-996		MS (ES): 496,62 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,18%, HPLC quiral: 49,00%, 48,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,86-4,80 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,33-4,28 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (bs, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,87-1,83 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 1,73 (bs, 1H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,13 (bs, 1H).
I-1014		MS (ES): *m/z* 468,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,40%, pureza por HPLC quiral: 48%, 51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=5,6Hz 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,08-8,06 (d, *J=8,8*Hz, 1H), 7,97-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,52 (d, *J*=6,0Hz 1H), 6,36-6,32 (t, *J=7,6*Hz 1H), 6,23 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,21-3,20 (d, *J*=2,8Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz 3H), 2,16 (m, 2H), 2,38-2,36 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,25 (m, 1H).
I-1037		MS (ES): 496,61 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: 49,65, 49,73%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,04 (m, 4H), 1,86 (bs, 1H), 1,39 (bs, 6H).
I-1049		MS (ES): 513,72 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,03%, HPLC quiral: 49,13% 50,65%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,64-4,62 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,50 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08-3,05 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,74-2,71 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,67-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,77 (bs, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,12 (bs, 1H).
I-1051		MS (ES): *m/z* 408,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96%, pureza por HPLC: 98,16%, HPLC quiral: 50%, 49%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,43 (t, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 1H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1052		MS (ES): 407,27 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,11%, pureza por HPLC: 96,64%, pureza por HPLC quiral: 49,32%, 50,67%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,62 (bs, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,63 (bs, 1H), 6,91 (bs, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,64-3,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,09 (bs, 2H), 1,54-1,49 (t, *J*=10,4Hz, 2H).
I-1056		MS (ES): 451,30 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,39%, pureza por HPLC: 99,04%, HPLC quiral: 49,35%, 50,20%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,53 (bs, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,49-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,24 (bs, 2H).
I-1059		MS (ES): *m/z* 513,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 50,04%, 49,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,61-7,60 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,09-7,08 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,84-6,82 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,32 (bs, 1H), 6,23 (bs, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,62 (bs, 1H), 4,50 (bs, 1H), 4,34-4,30 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86 (bs, 1H), 2,66 (bs, 1H),2,36 (bs, 1H), 2,19-2,04 (m, 3H), 1,82 (bs, 2H), 1,56-1,51 (m, 3H).
I-1062		MS (ES): 496,32 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,00%, pureza por HPLC quiral: 49,86%, 49,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,33-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,71-3,68 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,77 (bs, 5H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H).
I-1063		MS (ES): *m/z* 482,70 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,29%, HPLC quiral: 49%, 50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, J=3,6Hz, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H),7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,32-5,25 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,51 (bs, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, J=4,8Hz, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,44 (bs, 2H).
I-1064		MS (ES): *m/z* 482,70 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,49%, pureza por HPLC: 96,41%, HPLC quiral: 49%, 49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, J=3,6Hz, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,32-5,25 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,51 (bs, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, J=4,8Hz, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,44 (bs, 2H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1066		MS (ES): *m/z* 482,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,56%, HPLC quiral: 49,57%, 50,26%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (bs, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,41-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H).
I-1088		MS (ES): *m/z* 465,851 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99%, pureza por HPLC: 97%, pureza por HPLC quiral: 50:49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 2H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,33 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,28-6,26 (m, 1H), 6,24-6,21 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=5,2Hz , 3H), 2,29 (s, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,42-1,32(m, 1H).
I-1093		MS(ES): *m/z* 454,46 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,28%, HPLC quiral: 48,87%, 51,12%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,64-5,63 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14-2,04 (m, 3H), 1,63 (bs, 2H), 1,24 (bs, 2H).
I-1094		MS(ES): *m/z* 454,62 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,40%, HPLC quiral: 48,93%, 51,06%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,64-5,63 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,69 (bs, 4H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,24 (bs, 2H).
I-1095		MS (ES): 513,62 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,19%, HPLC quiral: 49,75% 50,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93-7,91(d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,63-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,51-4,49 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,96 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,83 (bs, 1H), 2,75-2,73 (t, *J*=4,4Hz, 1H), 2,68-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,22-2,16 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 3H), 1,77 (bs, 3H), 1,66 (bs, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H).
I-1097		MS (ES): *m/z* 496,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 99,05%, HPLC quiral: 49,28%, 49,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,39-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,32-6,29 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,91-4,88 (d, *J*=12,8Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,13-3,12 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,07 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,59-1,24 (m, 7H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1098		MS (ES): 496,67 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,68%, HPLC quiral: 49,20%, 49,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,71 (bs, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 2,14 (bs, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,35 (bs, 3H), 1,24 (bs, 3H), 0,88-0,85 (m, 1H).
I-1099		MS (ES): *m/z* 496,70 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,72%, pureza por HPLC: 97,69%, HPLC quiral: 49%, 50%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 8,09-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,49-7,84 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,34-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,20-2,20 (d, *J*=1,2Hz 3H), 2,16-2,03 (m, 3H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,40-1,31 (m, 3H).
I-1102		MS (ES): *m/z* 408,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,54%, HPLC quiral: 48,03%, 51,74%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,89 (s, 1H), 8,72-8,70 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,20-7,17 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,55 (bs, 1H), 1,23 (bs, 2H).

102.2. Síntesis de N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-885**).



Síntesis del compuesto **1.0**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 67 de **I-653** para obtener **1.0** (0,500 g, Rendimiento: 90,55%). MS (ES): *m/z* 427,48 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.0** (0,500 g, 1,17 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-(2-cloroetil)-4-metilpiperazina (0,380 g, 2,34 mmol, 2,0 eq), carbonato de potasio (0,485 g, 3,57 mmol, 3,0 eq), seguido de la adición de yoduro de tetrabutilamonio (0,043 g, 0,117 mmol, 0,1 eq). La reacción se agitó a 110°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 52% para obtener **1.2** puro (0,184 g, Rendimiento: 28,40%), MS (ES): *m/z* 553,68 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución de **1.2** (0,184 g, 0,332 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,069 g, 1,66 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,120 g, rendimiento: 68,72%). MS (ES): *m/z* 525,63 $[M+H]^+$.

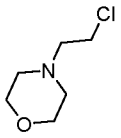
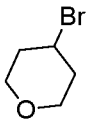
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.4**. (0,140 g, 75,53%), MS (ES): 608,34 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-885**: El compuesto **1.4** (0,140 g, 0,23 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadió ácido tríflico (1 ml) a la mezcla de reacción enfriada. La reacción se agitó a temperatura

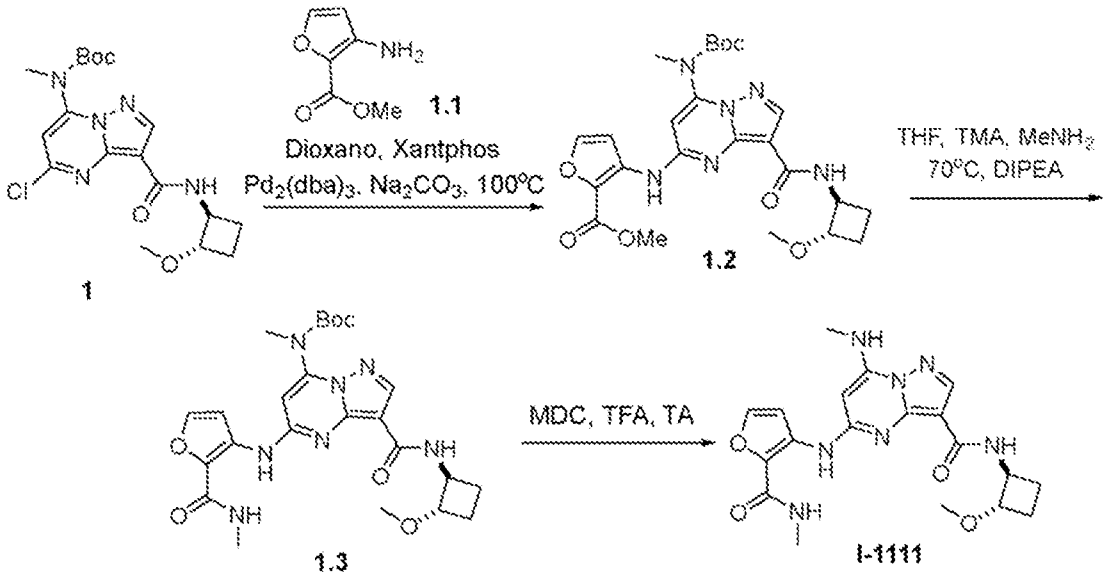
ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-885** puro (0,103 g, rendimiento: 86,38%). MS (ES): *m/z* 518,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,18%, pureza por HPLC: 96,58%, HPLC quiral: 49,57%, 47,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,52-4,48 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,41-4,37 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,12-3,10 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,85-2,82 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 1,34 (bs, 4H), 2,18 (s, 6H), 1,63-1,56 (m, 3H), 0,87-0,85 (m, 2H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 43 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.1** del esquema anterior se indica para cada compuesto.

Tabla 43

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-886		MS (ES): *m/z* 505,27$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,48%, pureza por HPLC: 96,18%, HPLC quiral: 48,61%, 49,47%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,53-4,50 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,43-4,39 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,81 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 3H), 0,87-0,84 (m, 2H).
I-1065		MS (ES): *m/z* 476,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,50%, pureza por HPLC: 97,91%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,53-8,51 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,85-3,81(m, 1H), 3,66-3,61 (t, *J*=11,6Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,23-2,14 (m, 4H), 2,03-2,00 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 3H).

102.3. Síntesis de N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-(metilcarbamoil)furan-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1111**).



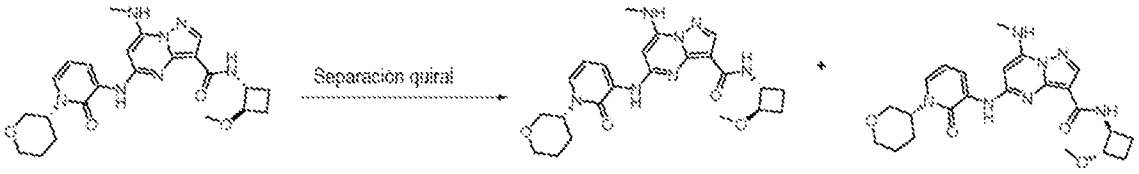
Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 30 de **I-814** para obtener **1**. (Rendimiento: 57,95%), MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2**. (0,190 g, rendimiento: 60,54%). MS (ES): *m/z* 515,22 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,190 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió trimetilamina (0,047 g, 0,81 mmol, 1,5 eq), metilamina (0,025 g, 0,81 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,092 g, 0,72 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,3% para obtener **1.3** puro (0,150 g, 79,10%). MS (ES): *m/z* 514,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1111**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1111** (0,120 g, 99,37%), MS (ES): *m/z* 414,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, HPLC quiral: 49,93%, 49,84%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,36 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,40 (bs, 1H), 6,00 (bs, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,79-2,78 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H).

102.4. Separación quiral de N-(-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-814**).



Los isómeros de **I-814** (0,12 g), **I-902** e **I-903**, se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1% en MeOH (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 468,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,58%, pureza por HPLC: 99,24%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,026 g). MS (ES): *m/z* 468,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,27%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 44 a continuación.

Tabla 44

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-815	**I-876** **I-877**	FR-a: MS(ES): *m/z* 468,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,91%, pureza por HPLC quiral: 98,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 6,36-6,33 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 468,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,85%, pureza por HPLC: 99,04%, pureza por HPLC quiral: 98,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H),

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 3H).
I-816	**I-908** **I-909**	FR-a: MS(ES): *m/z* 461,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,70%, pureza por HPLC: 99,53%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,76-3,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 461,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,64%, pureza por HPLC: 95,06%, pureza por HPLC quiral: 98,21%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,66-8,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15-8,12 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,08-8,04 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,63-7,61(d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,48-6,45 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H).
I-817 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-926** **I-927**	FR-a: MS (ES): *m/z* 479,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,13%, pureza por HPLC: 98,03%, HPLC quiral: 99,05%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=6,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,05-8,04 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,48-6,46 (d, J=8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, J=8,5Hz, 1H), 3,75-3,73 (d, J=7,3Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,1-2,06 (m, 2H), 1,56-1,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 479,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,60 HPLC quiral: 99,08%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=6,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,05-8,04 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,48-6,46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8,5Hz, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,1-2,06 (m, 2H), 1,56-1,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H).
I-843 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-973** **I-974**	FR-a: MS(ES): *m/z* 475,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,05%, pureza por HPLC quiral: 99,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,35-8,32 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 3H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,32-4,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,73-3,71 (d, J=8Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,52-1,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,38-1,35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1,27-1,25 (d, *J*=8Hz, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 475,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,17%, pureza por HPLC quiral: 96,45%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 3H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,72-3,70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,52-1,50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,38-1,35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1,27-1,25 (d, *J*=8Hz, 1H).
I-863 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-904** **I-905**	FR-a: MS (ES): *m/z* 479,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,30%, HPLC quiral: 98,50 RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 6,50-6,48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 479,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,33%, pureza por HPLC: 98,61% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 6,50-6,48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H),

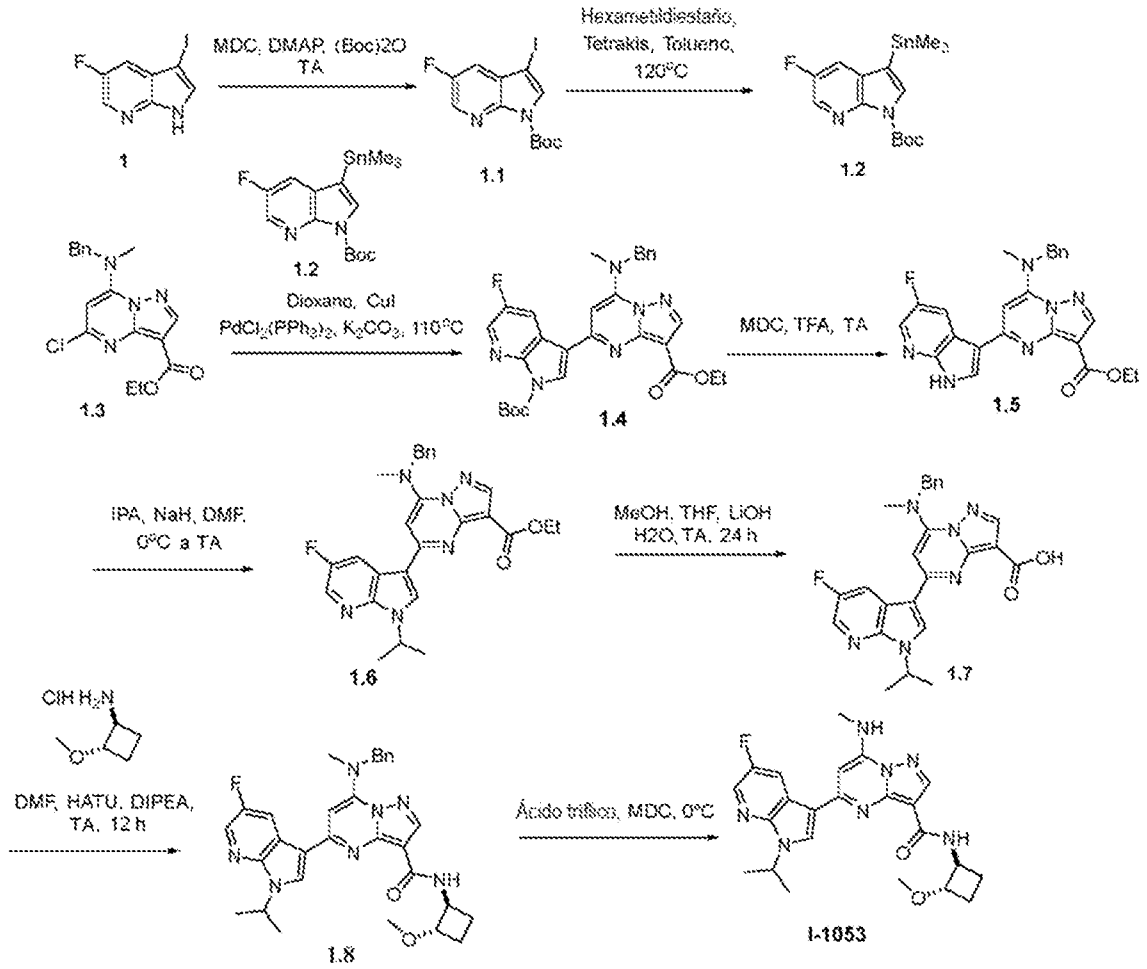
Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		3,22 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 1H).
I-864	**I-922** **I-923**	FR-a: MS(ES): *m/z* 461,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,19%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,77-8,76 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 8,70-8,69 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,60-1,38 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 461,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,91%, pureza por HPLC quiral: 95,44%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,57-1,35 (m, 2H).
I-865 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-924** **I-925**	FR-a: MS (ES): *m/z* 475,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,44%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 99,82%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,37-7,35 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,46-6,44 (t, J=7Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,23-3,22 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,1-2,06 (m, 2H), 1,56-1,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 475,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,81%, pureza por HPLC: 97,42% HPLC quiral: 99,15%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,37-7,35 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,46-6,44 (t, J=7Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,23-3,22 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,1-2,06 (m, 2H), 1,56-1,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 2H).
I-885	**I-952** **I-953**	FR-a: MS(ES): *m/z* 518,99 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,12%, pureza por HPLC: 96,78%, pureza por HPLC quiral: 99,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 518,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,22%, pureza por HPLC: 96,64%, pureza por HPLC quiral: 95,79%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 4H).
I-890 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-975** **I-976**	FR-a: MS(ES): *m/z* 465,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,05%, pureza por HPLC quiral: 99,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,34-8,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,47-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,72-3,70 (d, J=8Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,54-1,49 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,40-1,35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1,27-1,24 (d, *J*=8Hz, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 465,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,17%, pureza por HPLC quiral: 96,45%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,34-8,33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,47-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,27-1,25 (d, *J*=8Hz, 1H).
I-895 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición	**I-1074** **I-1075**	FR-a: MS (ES): *m/z* 465,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,71%, pureza por HPLC: 96,10%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,14 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=0,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,34-4,30 (t,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)		*J*=8,0Hz, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 465,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,98%, pureza por HPLC: 95,32%, HPLC quiral: 99,73%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,14 (s, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,55-1,47 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 1,42-1,25 (m, 1H).
I-917	**I-979** **I-980**	FR-a: MS(ES): *m/z* 426,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,73-3,68 (q, *J*=7,6Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 7H). FR-b: MS(ES): *m/z* 426,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,99%, pureza por HPLC: 97,52%, pureza por HPLC quiral: 99,10%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 7H).
I-959 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1105** **I-1106**	FR-a: MS (ES): *m/z* 510,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,33%, pureza por HPLC: 95,90%, HPLC quiral: 97,91%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,32-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,94 (bs, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,60-1,51(m, 3H), 1,40-1,35 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,24 (bs, 4H). FR-b: MS (ES): *m/z* 510,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,92%, pureza por HPLC: 95,82%, HPLC quiral: 97,23%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,94 (bs, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,60-1,51(m, 3H), 1,40-1,35 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,24 (bs, 4H).
I-984	**I-1084** **I-1085**	FR-a: MS(ES): *m/z* 479,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,50%, pureza por HPLC: 95,98%, pureza por HPLC quiral: 99,31%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,37-4,33 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 479,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,53%, pureza por HPLC: 97,41%, pureza por HPLC quiral: 95,64%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,75-8,74 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38-8,37 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 8,09-8,07 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,46-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,35-4,31 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).
I-995 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido	**I-1082** **I-1083**	FR-a: MS (ES): *m/z* 496,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,20%, HPLC quiral: 98,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,91 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,03 (m, 4H), 1,92-1,11 (m, 8H). FR-b: MS (ES): *m/z* 496,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
por la eliminación de Boc)		HPLC: 99,38%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,91 (t, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,03 (m, 4H), 1,92-1,11 (m, 8H).
I-996	**I-1125** **I-1126**	FR-a: MS (ES): *m/z* 496,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,87%, pureza por HPLC: 97,07%, HPLC quiral: 97,00%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,87-1,83 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 1,73 (bs, 1H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,13 (bs, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 496,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,88%, HPLC quiral: 99,37%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,797-3,68 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,87-1,83 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 1,73 (bs, 1H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,13 (bs, 1H).
I-1037	**I-1127** **I-1128**	FR-a: MS (ES): *m/z* 496,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,50%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,91 (bs, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,13-2,11 (m, 4H), 1,86 (bs, 1H), 1,39 (bs, 6H). FR-b: MS (ES): *m/z* 496,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,22%, pureza por HPLC: 98,48%, HPLC quiral: 99,37%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,91 (bs, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,13-2,11 (m, 4H), 1,86 (bs, 1H), 1,39 (bs, 6H).
	I-1057 **I-1058** (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	FR-a: MS(ES): *m/z* 482,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,4%, pureza por HPLC quiral: 97,9%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*= 6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*= 9,2Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,85-4,81 (d, *J*= 12,8Hz, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,40%, pureza por HPLC: 97,90%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*= 6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, *J*= 9,2Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,85-4,81 (d, *J*= 12,8Hz, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 1H).
I-1049	**I-1117** **I-1118**	FR-a: MS(ES): *m/z* 513,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,53%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,7349633-3,41 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,17-1,94 (m, 4H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 513,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,29%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,05

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		(d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,73-3,41 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,17-1,94 (m, 4H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H).
I-1051	**I-1115**	FR-a: MS(ES): *m/z* 408,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,67%, pureza por HPLC: 96,58%, pureza por HPLC quiral: 96,0%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,36 (bs, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 3H).
I-1053	**I-1131**	FR-a: MS(ES): *m/z* 452,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,00%, pureza por HPLC: 96,58%, pureza por HPLC quiral: 98,00%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,30-8,29 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13-3,12 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,08-2,06 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,24 (bs, 2H).
I-1064 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1129** **I-1130**	FR-a: MS (ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 95,09%, HPLC quiral: 96,59%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,32-5,26 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 97,06%, HPLC quiral: 99,08%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 8,09-8,07 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,33-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,32-5,26 (t, *J*=12,0Hz, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).
I-1088	**I-1100** **I-1101**	FR-a: MS(ES): *m/z* 465,51 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,74%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,08-8,06 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,34-7,33 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,02-3,99 (d, J=8,4 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s , 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 465,51 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,52%, pureza por HPLC quiral: 99,63%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 8,07-8,05 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 3H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,15-1,99 (m , 2H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H).

102.5. Síntesis de 5-(5-fluoro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1S,2S)-2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1053**)



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1.** (0,7 g, 2,67 mmol, 1 eq) en diclorometano (7 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,015 g, 0,13 mmol, 0,05 eq) y trietilamina (0,809 g, 8,01 mmol, 3 eq). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,638 g, 2,93 mmol, 1,1 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.1.** (0,650 g, Rendimiento: 67,19%). MS (ES): *m/z* 361,99 $[M-H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución desgasificada de **1.1** (0,650 g, 1,79 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (2,3 g, 7,16 mmol, 4,0 eq) en tolueno (39 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,196 g, 0,17 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h en atmósfera de N_2. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.2.** (0,5 g, Rendimiento: 69,81%). MS (ES): *m/z* 400,06 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.3.** (Rendimiento: 45%), MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **1.3** (3,5 g, 1,16 mmol, 1,0 eq), **1.2** (0,696 g, 1,74 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (0,4 g, 2,9 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (8 ml). Se le añadió yoduro de cobre (I) (0,043 g, 0,23 mmol, 0,2 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,077 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.4.** (0,4 g, 63,31%). MS (ES): *m/z* 545,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.5.** (0,310 g, 94,96%), MS (ES): 445,17 $[M+H]^+$

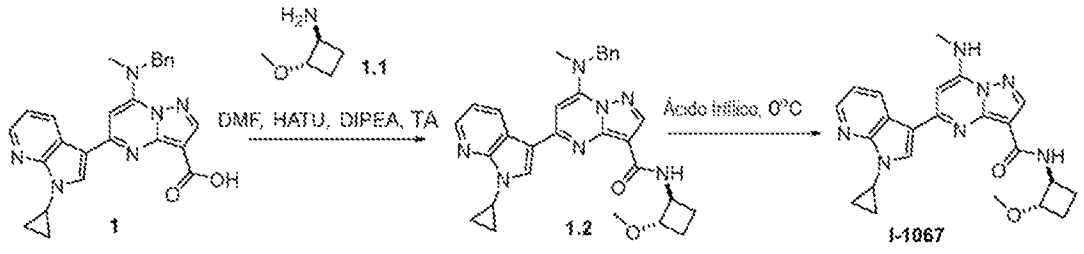
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,310 g, 0,69 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (3 ml), se añadió hidruro de sodio (0,033 g, 1,38 mmol, 2 eq) a 0°C. Se le añadió alcohol isopropílico (0,053 mg, 0,89 mmol, 1,3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.6**. (0,262 g, rendimiento: 77,21%). MS (ES): *m/z* 487,22 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,262 g, 0,53 mmol, 1,0 eq), en metanol: tetrahidrofurano: agua (5 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,127 g, 5,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.7** puro (0,2 g, 81,01%). MS (ES): *m/z* 459,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.8**: El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general A para obtener **1.8** (0,13, 55,05%). MS (ES): *m/z* 542,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1053**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1053** (0,021 g, 83,97%), MS (ES): *m/z* 452,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,41%, pureza por HPLC: 95,89%, HPLC quiral: 50,82%, 49,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,30-8,29 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13-3,12 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,08-2,06 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,24 (s, 2H).

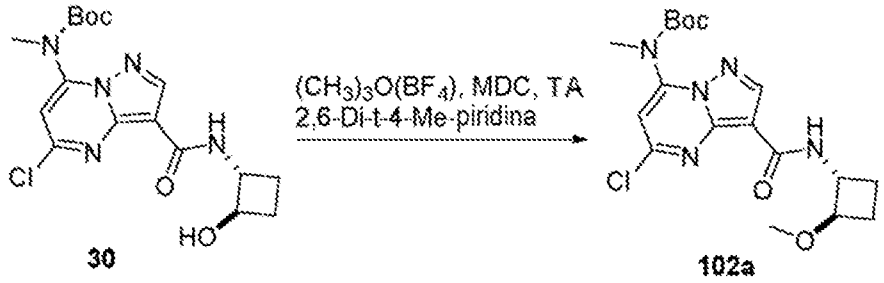
102.6. Síntesis de 5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3 carboxamida (**I-1067**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 78 de **I-960** para obtener **1**. (Rendimiento: 78,96%), MS (ES): *m/z* 439,18 $[M+H]^+$

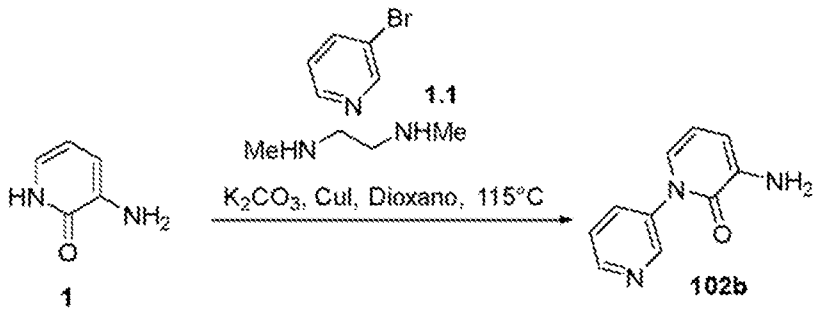
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,145 g, 64,15%), MS (ES): 522,26 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1067**: Una solución de **1.2** (0,145 g, 0,27 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-1067** (0,100 g, 83,37%), MS (ES): *m/z* 432,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,35% , HPLC quiral: 50,23%, 49,46%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78-8,76 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,45-8,44 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,24 (bs, 3H).

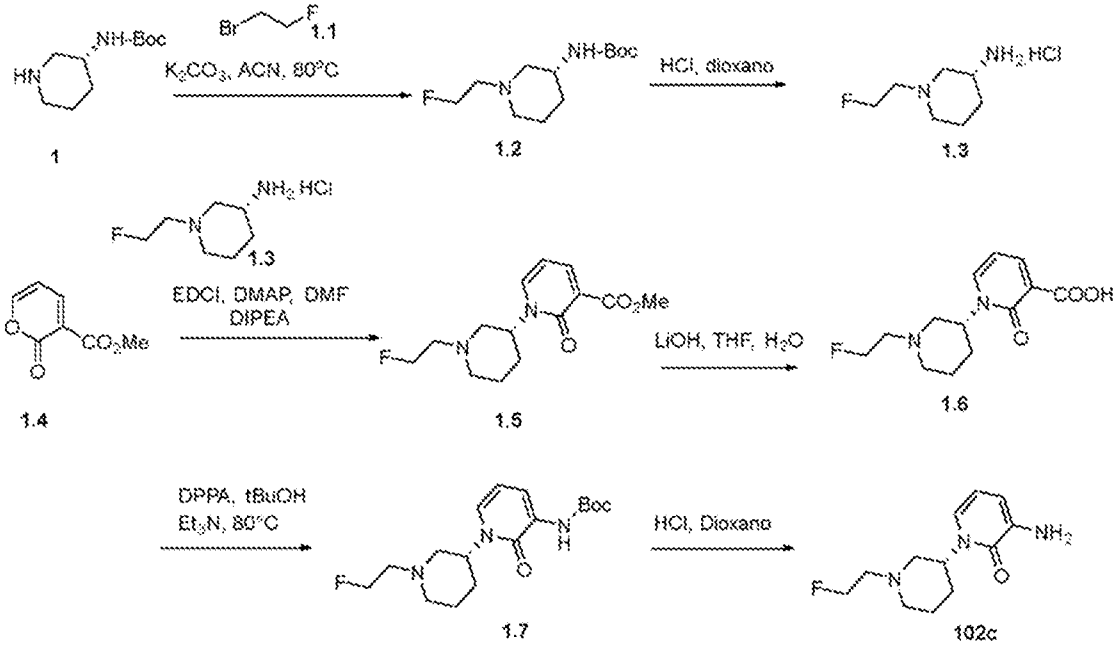


Síntesis del compuesto **30**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 29 de **I-676** para obtener **30**. (Rendimiento: 52,83%), MS (ES): *m/z* 396,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **102a.** A una solución de **30** (1,0 g, 2,52 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml), se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,957 g, 5,04 mmol, 2,0 eq) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (1,54 g, 7,56 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **102a**. (0,600 g, Rendimiento: 57,95%). MS (ES): *m/z* 410,16 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **102b**. A una solución de **1.** (2,0 g, 18,16 mmol, 1 eq) y **1.1** (3,15 g, 19,97 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (90 ml) se añadió carbonato de potasio (5,0 g, 36,32 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,691 g, 3,63 mmol, 0,2 eq) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,639 g, 7,26 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **102b** puro. (0,8 g, 23,53%). MS (ES): *m/z* 188,08 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2,0 g, 10,0 mmol, 1,0 eq), y **1.1** (1,5 g, 12,0 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (60 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (3,4 g, 25 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro. (1,7 g, 69,11%). MS (ES): *m/z* 247,18 $[M+H]^+$.

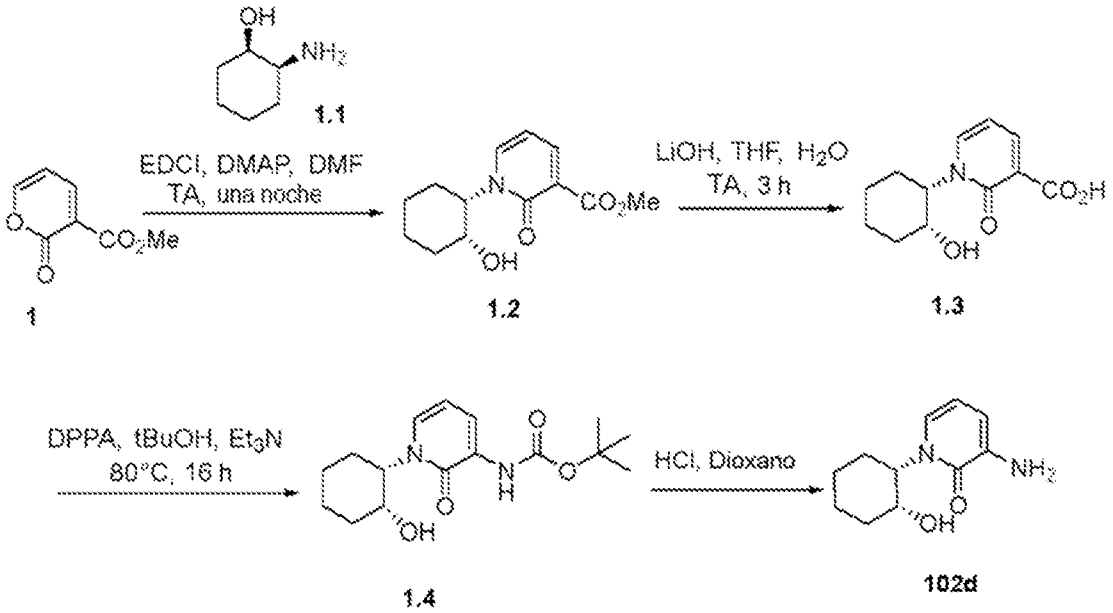
Síntesis del compuesto **1.3**. Una solución enfriada de **1.2** (1,7 g, 6,90 mmol, 1 eq) en dioxano (35 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.3** puro. (1,5 g, 95,19%). MS (ES): *m/z* 183,10 $[M+HCl]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución enfriada de **1.4** (1,5 g, 9,73 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió **1.3** (1,7 g, 9,73 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,9 g, 12,64 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,236 g, 1,94 mmoles, 0,2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,878 g, 6,81 mmol, 0,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.5**. (0,710 g, 25,84%). MS (ES): *m/z* 283,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,710 g, 2,51 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,602 g, 25,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.6.** puro (0,455 g, 67,44%). MS (ES): *m/z* 269,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,455 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,290 g, 2,87 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,604 g, 2,19 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.7** puro (0,210 g, 36,48%). MS (ES): *m/z* 340,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **102c**. A **1.7** (0,210 g, 0,61 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **102c**. (0,160 g, Rendimiento: 94,56%), MS (ES): *m/z* 240,15 $[M+H]^+$.

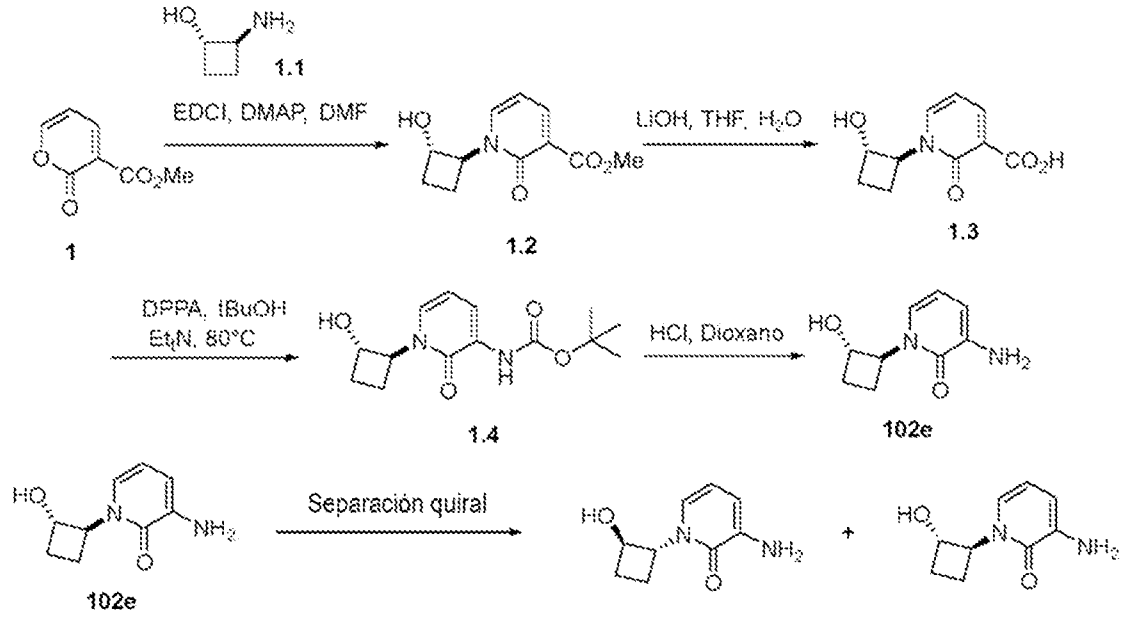


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0°C en atmósfera de Ar seguido de diisopropiletilamina (6,3 g, 48,71 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,1 g, 42,21 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,11 mmol, 0,25 eq) en atmósfera de Ar y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **1.2** puro (4,3 g, 52,76%). MS (ES): *m/z* 252,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (1,5 g, 5,98 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió metanol (16,5 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,1 g, 25,71 mmol, 4,5 eq) en agua (22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se ajustó a pH 3 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 1 N a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto **1.3** puro (0,90 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 238,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** Una mezcla agitada de **1.3** (0,90 g, 3,80 mmol, 1,0 eq), terc-butanol (11 ml), difenilfosforilazida (1,5 g, 5,32 mmol, 1,4 eq) y trietilamina (540 mg, 5,32 mmol, 1,4 eq) se calentó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **1.4** puro (0,70 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 309,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **102d**. A una solución agitada de **1.4** (0,70 g, 2,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter dietílico para obtener la sal de hidrocloruro de **102d** (0,40 g, 72,11%). MS (ES): *m/z* 209,32 $[M+H]^+$.



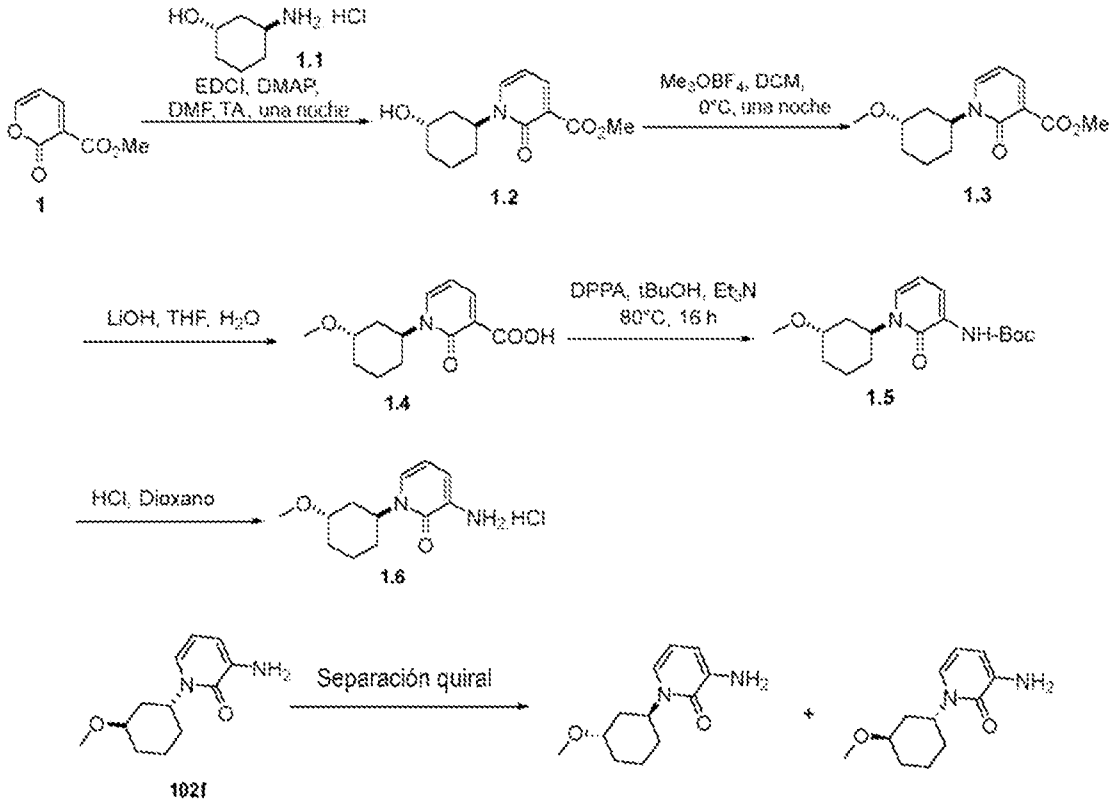
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1.** (1,0 g, 6,48 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió **1.1** (0,619 g, 7,12 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,3 g, 8,42 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,157 g, 1,29 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,8 g, 55,23%). MS (ES): *m/z* 224,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,8 g, 3,58 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (12 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,859 g, 35,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,7 g, 93,37%). MS (ES): *m/z* 210,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3.** (0,7 g, 3,34 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (7 ml) se añadió trietilamina (0,572 g, 5,67 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,19 g, 4,34 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,6 g, 63,97%). MS (ES): *m/z* 281,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **102e**. A una solución enfriada de **1.4** (0,6 g, 1,42 mmol, 1 eq) en dioxano (12 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **102e** puro. (0,480 g, 99,82%). MS (ES): *m/z* 181,09 $[M+HCl]^+$.

Los isómeros de **102e** (0,48 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,150 g). MS (ES): *m/z* 181,09 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura. (0,155 g). MS (ES): *m/z* 181,09 [M+H]



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1,0 g, 6,48 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió **1.1** (0,982 g, 6,48 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,30 g, 8,42 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,157 g, 1,29 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,4 g, 29,53%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,4 g, 1,59 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (5 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,470 g, 3,18 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.3**. (0,150 g, 35,52%). MS (ES): *m/z* 266,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,150 g, 0,56 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (3 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,134 g, 5,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.4** puro. (0,123 g, 86,58%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5.** A una solución de **1.4** (0,123 g, 0,48 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (3 ml) se añadió trietilamina (0,081 g, 0,81 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,171 g, 0,62 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22%

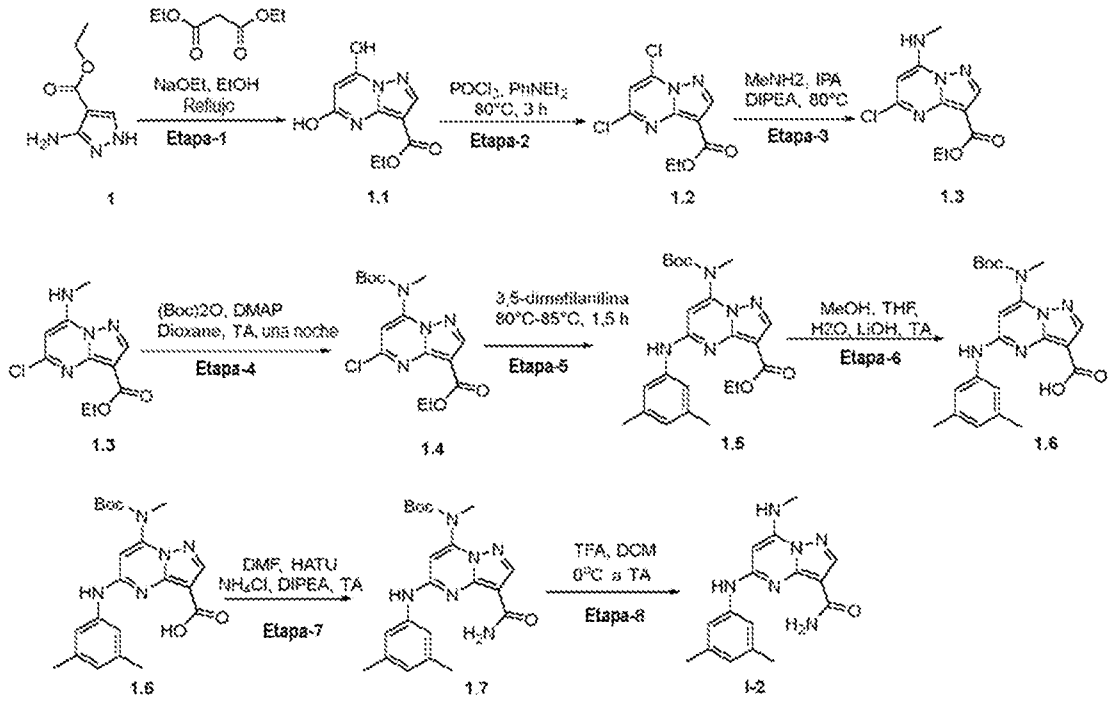
para obtener **1.5** puro. (0,080 g, 50,69%). MS (ES): *m/z* 323,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6.** A una solución enfriada de **1.5.** (0,080 g, 0,24 mmol, 1 eq) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.6** puro. (0,060 g, 93,45%). MS (ES): *m/z* 259,12 $[M+HCl]^+$.

Los isómeros de **102f** (0,9 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura. (0,300 g). MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura. (0,280 g). MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$

Ejemplo 103: Síntesis de compuestos que comprenden aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

103.1. Síntesis de 5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-2**).



Síntesis del compuesto **1.1.**. A una solución de **1** (10 g, 64,45 mmol, 1,0 eq) en etanol (300 ml) se añadió gota a gota malonato de dietilo (20,65 g, 128,9 mmol, 2,0 eq) seguido de etóxido de sodio (74,97 g, solución de etanol al 21%, 3,59 eq). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH~3-4. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó bien para obtener **1.1** puro (10 g, 69,52%). MS (ES): *m/z* 224,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una mezcla de **1.1** (3 g, 13,44 mmol, 1,0 eq) en oxicloruro de fósforo (8,7 ml) se añadió dietilanilina (3,37 g, 22,56 mmol, 1,68 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Tras completarse la reacción; la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.2** puro (3,0 g, 85,82%). MS (ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (3,0 g, 11,54 mmol, 1,0 eq) en alcohol isopropílico (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (4,2 ml, 23 mmol, 2,0 eq) a 0°C seguido de metilamina (6,9 ml, 13 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se extrajo con diclorometano Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre

sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a la presión para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.3**. (2,9 g, 95,12%). MS (ES): *m/z* 310 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (2,9 g, 11,39 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,138 g, 1,139 mmol, 0,1 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (4,79 g, 22,78, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua, el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.4**. (2,9 g, 71,78%). MS (ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5.** Una mezcla de **1.4** (1,0 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) y 3,5-dimetilanilina (2 ml) se agitó a 80°C-85°C durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua, el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.5**. (1,0 g, 80,72%). MS (ES): *m/z* 440,5 $[M+H]^+$.

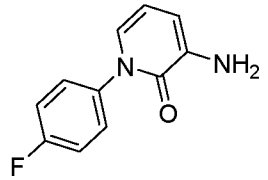
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,0 g, 2,28 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,957 g, 22,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.6** (0,8 g, 85,45%). MS (ES): *m/z* 412 $[M+H]^+$.

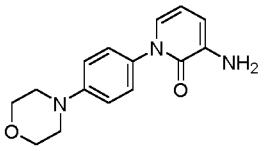
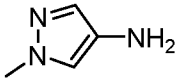
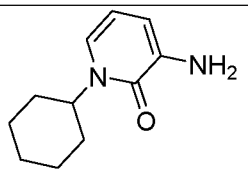
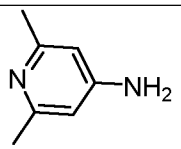
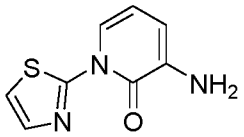
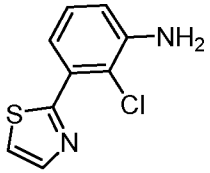
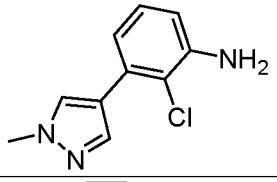
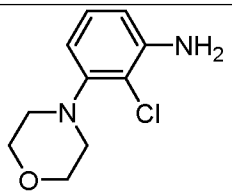
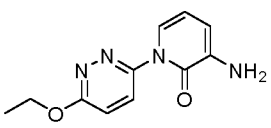
Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.6** (0,150 g, 0,364 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,276 g, 0,728 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A este se añadió diisopropiletilamina (0,195 ml, 1,092 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de cloruro de amonio (0,058 g, 1,092 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.7**. (0,070 g, 46,78%). MS (ES): *m/z* 411,5 $[M+H]^+$.

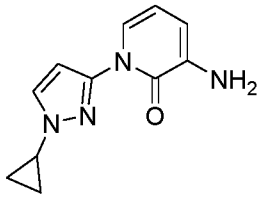
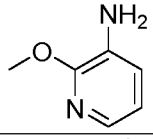
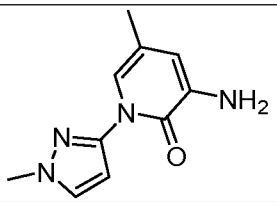
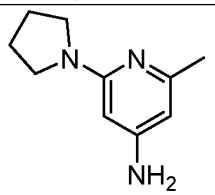
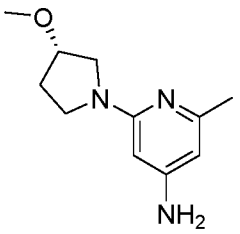
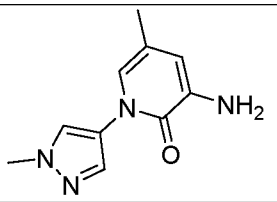
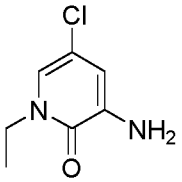
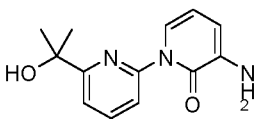
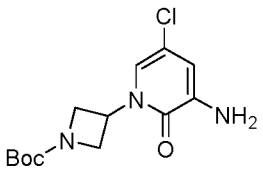
Síntesis del compuesto **I-2.** El compuesto **1.7** (0,070 g, 0,170 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-2** puro (0,025 g, 94,47%). MS (ES): *m/z* 311,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,61%, pureza por HPLC: 97,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,66(s, 1H), 5,51(s, 1H), 2,91(s, 3H), 2,25(s, 6H).

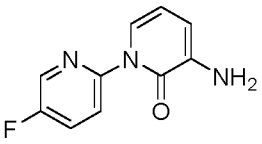
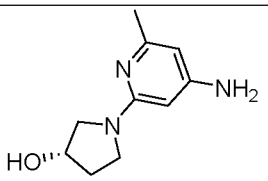
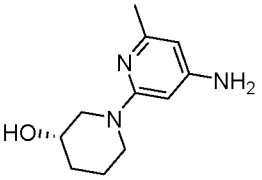
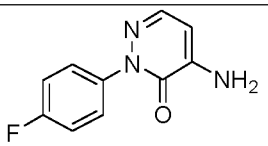
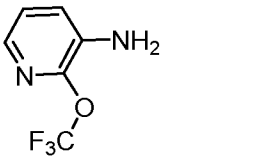
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 45 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a la 3,5-dimetilanilina en la etapa-5 del esquema anterior se indica para cada compuesto.

Tabla 45

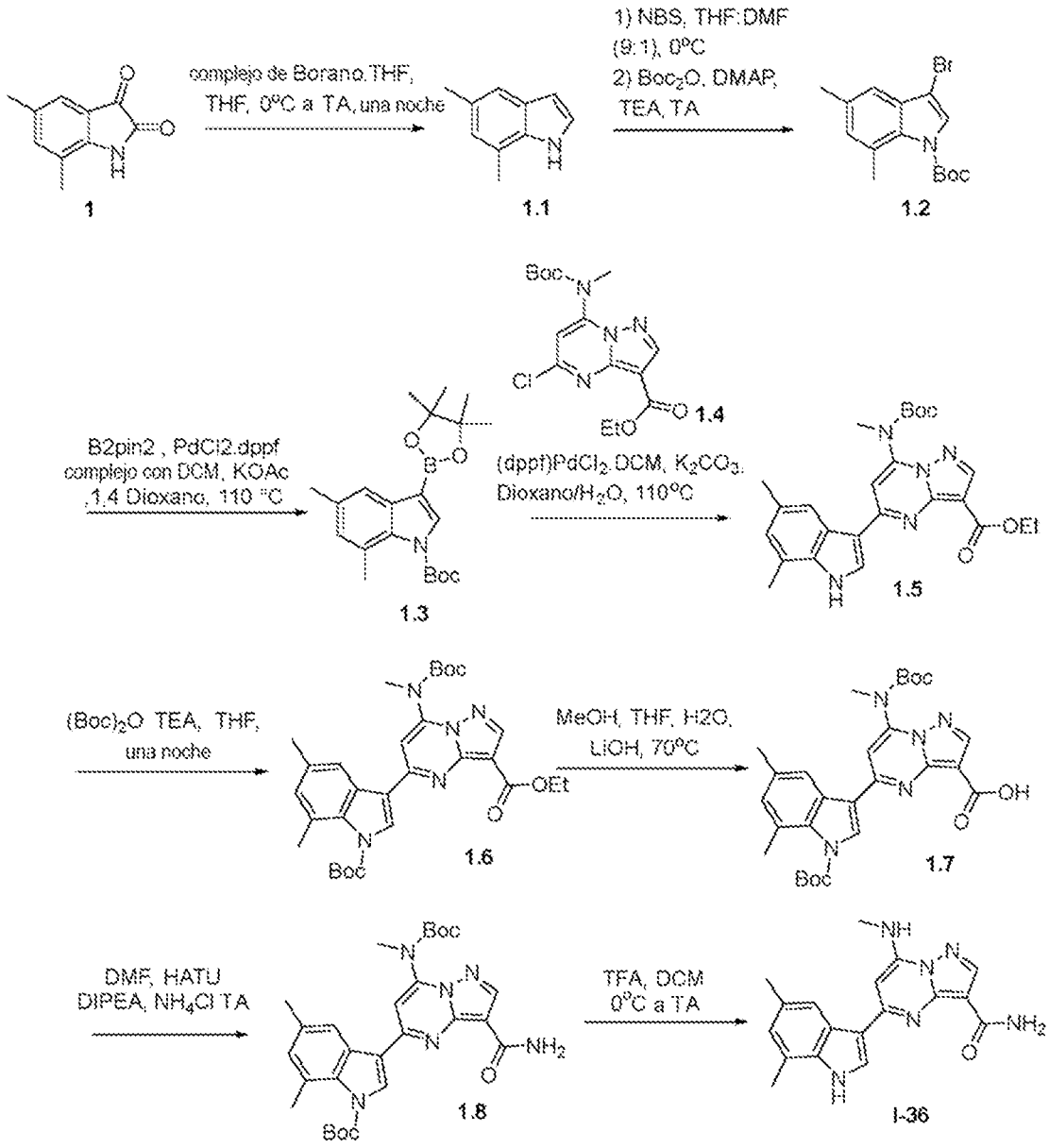
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-9		MS (ES): *m/z* 394,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,40%, pureza por HPLC: 98,08%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=16Hz, 1H), 6,21(s, 1H), 2,92-2,91(d, *J*=4,4Hz, 3H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-10		MS (ES): *m/z* 461,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,48, pureza por HPLC: 96,5%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,68 (S, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,14-7,12 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,42-6,38 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 3,00 (s, 3H).
I-11		MS (ES): *m/z* 287,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,32%, pureza por HPLC: 97,40%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,14 (m, 3H).
I-12		MS (ES): *m/z* 382 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,78%, pureza por HPLC: 94,9%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,81(bs, 1H), 8,971 (bs, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59-7,58 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,76 (t, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,85-1,77 (t, 4H), 1,65(t, 2H), 1,42-1,39 (d, 2H), 1,21(bs, 2H).
I-13		MS (ES): *m/z* 312,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99%, pureza por HPLC: 95,10%, RMN ^1H (MeOH, 400 MHz): 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,61 (s, 6H).
I-14		MS (ES): *m/z* 331,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,63%, pureza por HPLC: 98,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24-7,21 (t, 1H), 7,17-7,15 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,03(s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, 3H), 2,39 (s, 3H).
I-15		MS (ES): *m/z* 383,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,85%, pureza por HPLC: 98,95%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,29 (s, 1H), 8,50-8,48 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30-7,23 (d, 2H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,93 (s, 2H), 1,24 (s, 1H).
I-16		MS (ES): *m/z* 400,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,14(s, 1H), 8,06-8,05 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 4H), 7,49-7,45 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).
I-17		MS (ES): *m/z* 397,84 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,86%, pureza por HPLC: 99,15%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,16-8,13 (d, *J*=12,4Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34(s, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).
I-18		MS (ES): *m/z* 402,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,24%, pureza por HPLC: 97,96%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99-6,97 (d, *J*= 8Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H).
I-19		MS (ES): *m/z* 422,65 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,32-8,31(d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56-4,54 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,23 (s, 3H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-20		MS (ES): *m/z* 406,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,81%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94-7,93 (s, 2H), 7,68-7,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=2,4Hz, 3H), 1,11 (bs, 2H), 1,02-1,01 (d, 2H).
I-24		MS (ES): *m/z* 314,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,10%, pureza por HPLC: 98,71%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,34 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).
I-26		MS(ES): *m/z* 394,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,11%, pureza por HPLC: 99,85%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,138 (s, 3H).
I-27		MS (ES): *m/z* 367,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,46 (d, *J*=13,6Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,345 (bs, 4H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (s, 4H).
I-29		MS (ES): *m/z* 397,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,90%, pureza por HPLC: 95,12%, pureza por HPLC quiral: 98,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,69 (s, 1H), 9,66 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,33 (s , 1H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H).
I-31		MS (ES): *m/z* 394,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,26-8,16 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (bs, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,98-2,97 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,16 (s, 3H).
I-35		MS (ES): *m/z* 362,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,17%, pureza por HPLC: 97,51%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,33 (s, 1H), 8,32 (S, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,69-7,68 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,02-4,01 (d, *J*=4Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 3H).
I-37		MS (ES): *m/z* 435,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,07%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03-8,01 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,77-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,71-7,69 (d, , *J*=8Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 1,54 (s, 6H).
I-40		MS (ES): *m/z* 389,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,52%, pureza por HPLC: 97,86%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,22 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,45-5,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,09-4,07 (t, *J*=8Hz, 2H), 3,91-3,90 (t, *J*=4Hz, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-48		MS (ES): *m/z* 395,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,71%, pureza por HPLC: 96,61%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13-8,11 (t, *J*=8Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,64 (d, , *J*=4Hz, 1H), 6,48-6,46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 2,98 (s, 3H).
I-60		MS (ES): *m/z* 383,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,42%, pureza por HPLC: 98,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,94-2,93 (d, , *J*=4Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H).
I-61		MS (ES): *m/z* 397,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,72%, pureza por HPLC: 96,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,63 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,12 (bs, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (bs, 1H),1,72-1,68 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 2H).
I-69		MS (ES): *m/z* 395,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,62 (s, 1H), 8,31(s, 1H), 8,16-8,15(d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,97-7,96(d, *J*=4Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,40-7,36(t, *J*=8Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 2,94 (s, 3H).
I-91		MS (ES): *m/z* 368,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,9%, pureza por HPLC: 97,89%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,27 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07-8,25 (m, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,94-2,92 (d, *J*=8Hz, 3H).

103.2. Síntesis de 5-(5,7-dimetil-1H-indol-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (I-**36**).



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1.** (10,0 g, 57,08 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota borano-tetrahidrofurano (114,0 ml, 114,16 mmol, 2,0 eq) a 0°C de temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico al 5%. La mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **1.1** puro (3,2 g, 39,61%). MS (ES): *m/z* 146,21 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (3,2 g, 22,04 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tetrahidrofurano: dimetilformamida (40 ml, 9:1), se añadió N-bromosuccinimida (3,92 g, 22,04 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min seguido de la adición de trietilamina (7,79 g, 77,14 mmol, 3,5 eq), 4-dimetilaminopiridina (15 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (13,75 g, 66,12 mmol, 3 eq) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **1.2** puro (3,2 g, 44,79%). MS (ES): *m/z* 325,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (3,2 g, 9,87 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) se

añadió bis(pinacolato)diboro (7,53 g, 29,61 mmol, 3 eq) y acetato de potasio (2,90 g, 29,61 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (0,241 g, 0,295 mmol, 0,03 eq) y nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (1,2 g, 32,75%). MS (ES): *m/z* 372,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.4** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,575 g, 1,62 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (5 ml) se añadió **1.3** (1,2 g, 3,23 mmol, 2 eq), carbonato de potasio (0,600 g, 4,86 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (0,039 g, 0,0486 mmol, 0,03 eq) que se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 21% para obtener **1.5** puro (0,320 g, 42,72%). MS (ES): *m/z* 464,54 $[M+H]^+$.

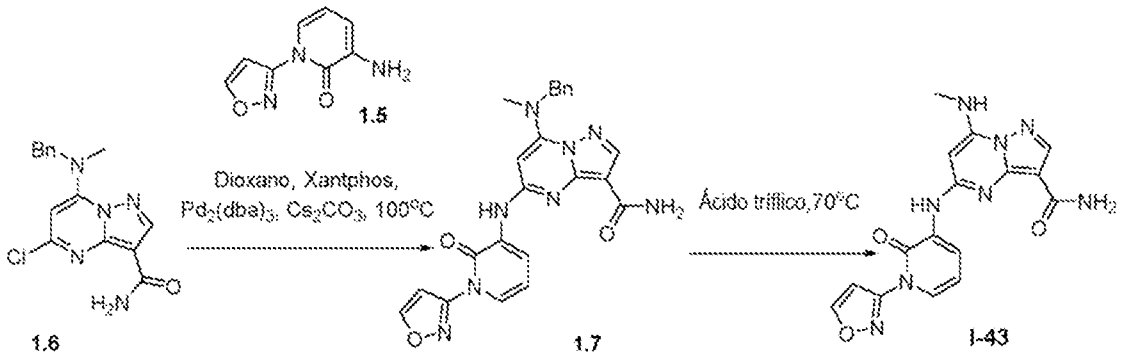
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución enfriada de **1.5** (0,320 g, 0,690 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trietilamina (0,243 g, 2,41 mmol, 3,5 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (0,430 g, 2,07 mmol, 3,0 eq) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 3% para obtener **1.2** puro (0,200 g, 51,40%). MS (ES): *m/z* 564,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.5** (0,200 g, 0,354 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,148 g, 3,54 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,4% para obtener **1.7** puro (0,110 g, 57,88%). MS (ES): *m/z* 536,60 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.8**. (0,070 g, 63,75%). MS (ES): *m/z* 535,62 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-36**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-36** (0,030 g, 68,52%). MS (ES): *m/z* 335,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100,0%, pureza por HPLC: 98,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,10-3,09 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,34 (s, 6H).

103.3. Síntesis de 5-((1-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-43**).



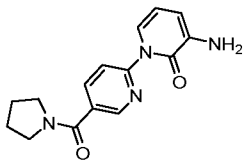
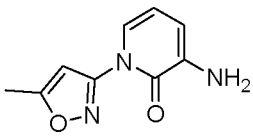
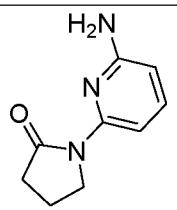
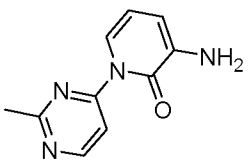
Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.6** (Rendimiento: 45,0%). MS (ES): *m/z* 316,76 $[M+H]^+$

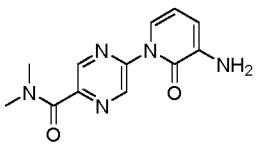
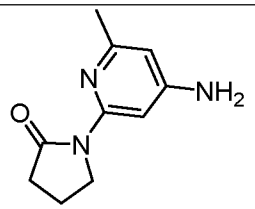
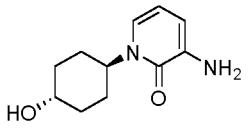
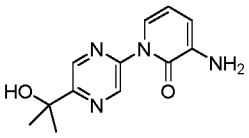
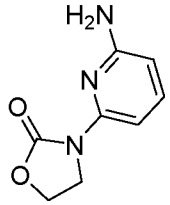
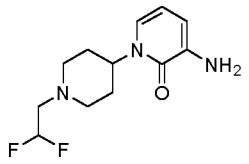
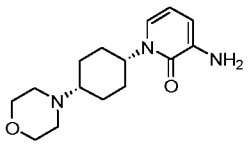
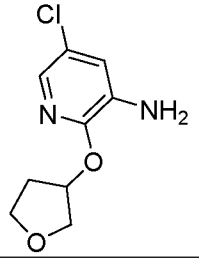
Síntesis del compuesto **1.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento de síntesis general B para obtener **1.7** (0,055 g, 31,71%). MS (ES): m/z 457,47 $[M+H]^+$

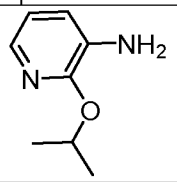
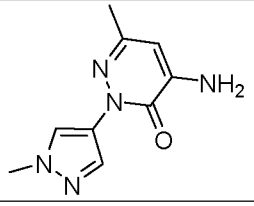
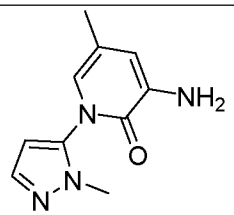
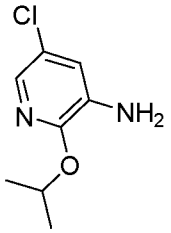
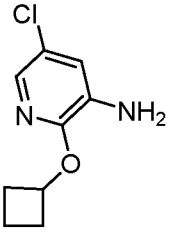
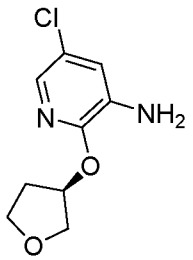
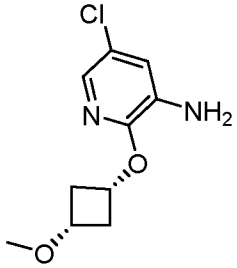
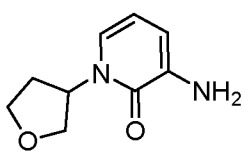
Síntesis del compuesto **I-43.** Una mezcla de **1.7** (0,055 g, 0,120 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (2 ml) se dejó en agitación a 70°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-43** (0,027 g, 61,17%). MS (ES): m/z 367,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,60%, pureza por HPLC: 98,59%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,13 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, J=4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, J=4Hz, 1H), 7,60-7,59 (d, J=4Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,47-6,45 (t, J=8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, J=8Hz, 3H).

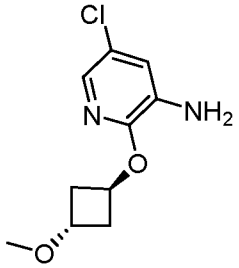
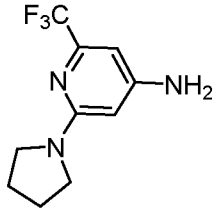
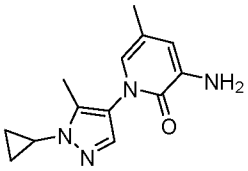
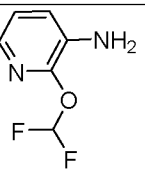
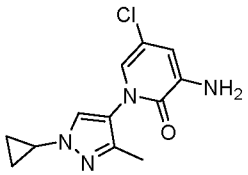
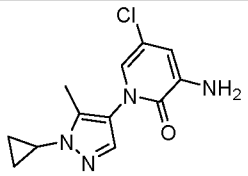
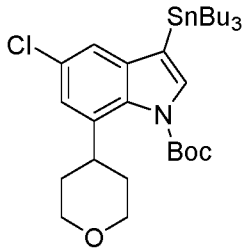
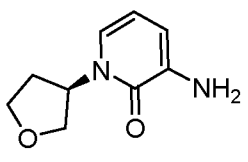
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 46 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.5** del esquema anterior se indica para cada compuesto.

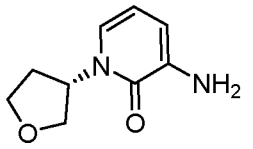
Tabla 46

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-45		MS (ES): *m/z* 474,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,62-7,61 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,92-1,87 (m, 4H).
I-46		MS (ES): *m/z* 381,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,47%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,46-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,51 (s, 3H).
I-47		MS (ES): *m/z* 367,58 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,03%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,27 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 7,95-7,93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,89-7,87 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,22-4,20 (t, *J*=8Hz, 2H), 3,07-3,05 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,61-2,59 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H).
I-51		MS (ES): *m/z* 390,53 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 98,35%, pureza por HPLC: 98,59%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,91-8,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz 2H), 7,76-7,74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,48-6,46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,71 (s, 3H).

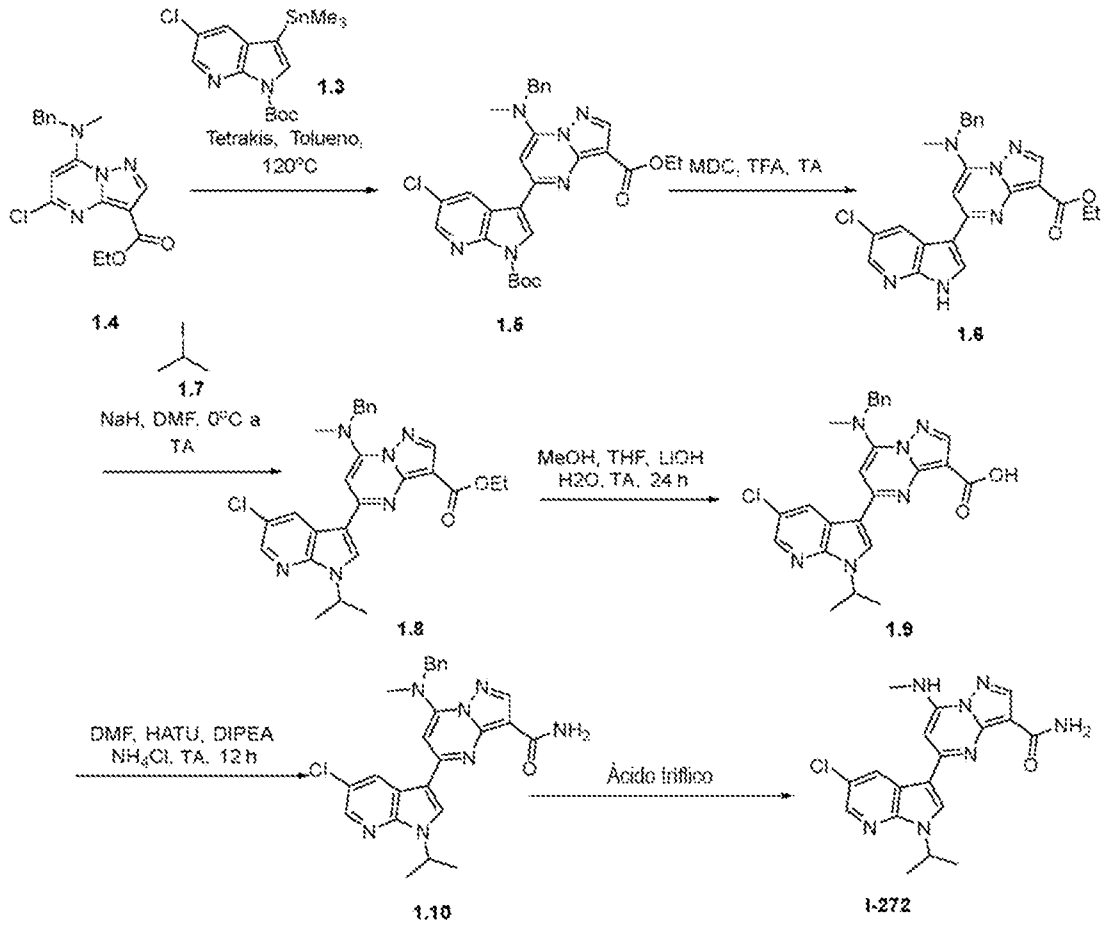
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-53		MS (ES): *m/z* 449,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,33-8,31 (t, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,51-6,50 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=12Hz, 6H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H).
I-54		MS (ES): *m/z* 381,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,46%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,00-3,98 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,60-2,58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H).
I-59		MS(ES): *m/z* 398,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,03%, pureza por HPLC: 98,40%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*= 7,2Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,41-7,40 (d, *J*=6Hz , 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,98-1,95 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,81-1,77(m, 4H), 1,37-1,34 (m, 2H).
I-63		MS (ES): *m/z* 436,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,42%, pureza por HPLC: 95,28%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,61-7,60 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49-6,45 (t, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,55 (s, 6H).
I-65		MS(ES): *m/z* 369,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,59%, pureza por HPLC: 98,22%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,73 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,17-7,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,49-4,47 (t, *J*=8Hz, 2H), 4,33-4,31 (t, *J*=8,4Hz, 2H) , 3,01-3,00 (d, 2H).
I-67		MS (ES): *m/z* 447,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,69%, pureza por HPLC: 95,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,31-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,07-3,05 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,93-1,915 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 1,76-1,74 (d, 2H).
I-68		MS(ES): *m/z* 467,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,69%, pureza por HPLC: 95,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,18-8,14 (t, *J*=13,6Hz, 2H), 7,88-7,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,31- 7,27 (t, *J*=10,8Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=14Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,40-2,33 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,53 (s, 4H).
I-71		MS (ES): *m/z* 404,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,22%, pureza por HPLC: 96,42%, pureza por HPLC quiral: (50,17%, 49,82%), RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,55-7,55 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,86-7,86 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-72		MS(ES): *m/z* 342,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,80%, pureza por HPLC: 99,05%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,63(s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 2,94-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,35-1,24 (m, 6H).
I-73		MS(ES): *m/z* 395,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,98%, pureza por HPLC: 97,31%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,35-2,33 (d, *J* =7,6Hz, 3H).
I-75		MS(ES): *m/z* 394,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 98,66%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,30-8,30 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,45-6,45 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,10 (s, 3H).
I-78		MS(ES): *m/z* 376,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,52-8,52 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,85 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,31 (s, 1H) , 7,21 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 2,94(s, 3H), 1,361-1,34 (d, *J* =6Hz, 6H).
I-80		MS(ES): *m/z* 388,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,18%, pureza por HPLC: 98,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,55-8,55 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,02 (s, 1H) , 5,24-5,18 (m, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H).
I-84		MS(ES): *m/z* 404,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,14%, pureza por HPLC: 99,05%, pureza por HPLC quiral: 98,91%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J* =4,4Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,01 (s, 1H) , 5,54 (s, 1H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34-2,14 (m, 2H).
I-96		MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,59%, pureza por HPLC: 96,28%, pureza por HPLC quiral: 99,42%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,57-8,56 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,818-7,812 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,91-4,90 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,04-4,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,68-3,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 3H).
I-108		MS (ES): *m/z* 370,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,34%, pureza por HPLC: 96,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,31-7,28 (t, *J*=12Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,51-5,50 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,08-4,07 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,78-3,76 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,01 (m, 1H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-111		MS (ES): *m/z* 418,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,05%, pureza por HPLC: 96,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,32-5,30 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,10-4,08 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,95-2,93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,43-2,41 (t, *J*=8Hz, 4H).
I-112		MS (ES): *m/z* 421,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,39%, pureza por HPLC: 95,48%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 4H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,99-1,95 (m, 4H).
I-114		MS (ES): *m/z* 434,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,28%, pureza por HPLC: 99,12%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23-8,23 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,64-3,58 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,09-1,02 (m, 4H).
I-152		MS(ES): *m/z* 350,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,58%, pureza por HPLC: 98,99%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, *J* =8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H).
I-178		MS (ES): *m/z* 454,80 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,28%, pureza por HPLC: 95,12%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,13 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04 (s, 4H), 1,04 (bs, 1H).
I-180		MS (ES): *m/z* 454,37 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 97,32%, pureza por HPLC: 96,77%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,13 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,61 (bs, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,08 (bs, 4H).
I-190		MS (ES): *m/z* 425,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,07%, pureza por HPLC: 96,61%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 12,06 (s, 1H), 8,50-8,49 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,03-4,00 (d, *J*=12Hz, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,10-3,08 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,80 (bs, 4H).
I-195		MS (ES): *m/z* 370,18 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,89%, pureza por HPLC: 97,27%, pureza por HPLC quiral: 98,45%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (bs, 2H), 7,45 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,97 (s, 2H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-196		MS (ES): *m/z* 370,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,60%, pureza por HPLC: 97,79%, pureza por HPLC quiral: 99,40%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,01 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (bs, 2H), 7,45 (bs, 2H), 6,36 (bs, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,97 (s, 2H).

103.4. Síntesis de 5-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-272**).



Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.4** (Rendimiento: 45,00%). MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4**. (0,500 g, 1,45 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml), se añadió paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (0,161 g, 0,14 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, después se añadió **1.3** (0,800 g, 2,10 mmol, 1,5 eq) y la reacción se agitó a 120°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se trató con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.5** puro (0,400 g, 49,17%). MS (ES): *m/z* 562,64 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.6** puro (0,320 g, 97,38%). MS (ES): *m/z* 461,92 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución enfriada de **1.6** (0,320 g, 0,695 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (4 ml) se añadió hidruro de sodio (0,041 g, 1,04 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.7** (0,130 g, 0,764 mmol, 1,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en

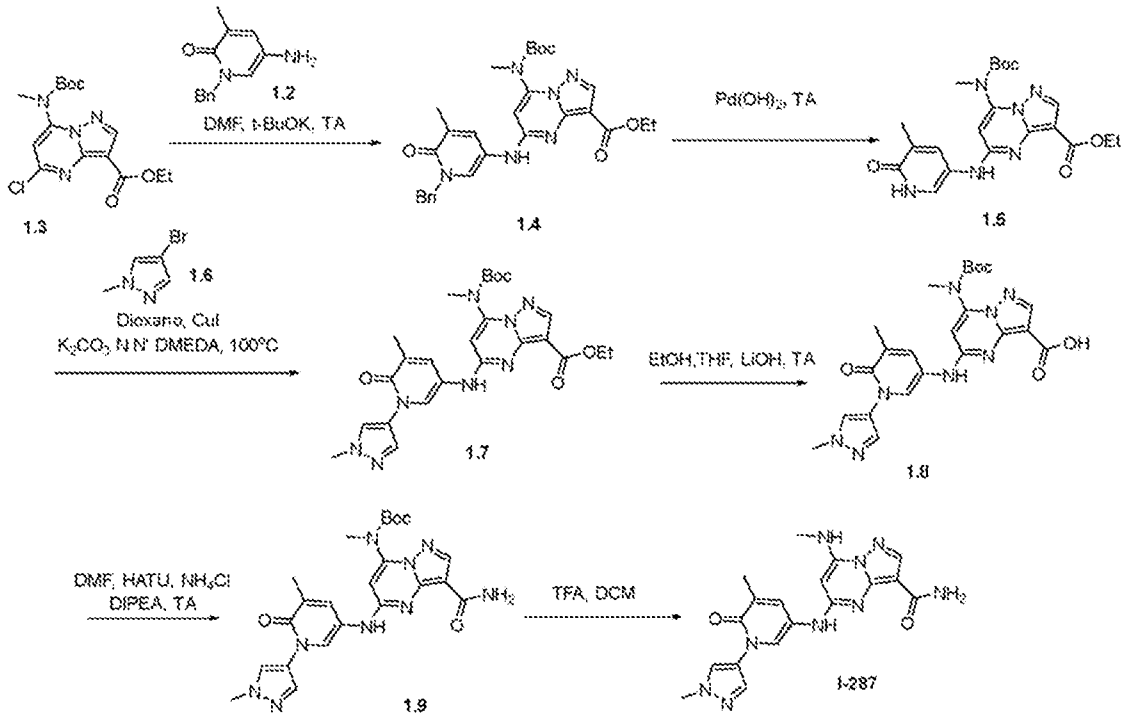
columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 5% en hexano para obtener **1.8** puro (0,300 g, 85,51%), MS (ES): *m/z* 504,00 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**. A una solución de **1.8** (0,300 g, 0,596 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,250 g, 5,96 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,4% para obtener **1.9** puro (0,220 g, 77,66%). MS (ES): *m/z* 475,95 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.10**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **1.10** (0,048 g, 48,10%). MS (ES): *m/z* 474,97 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-272:** Una mezcla de **1.10** (0,048 g, 0,101 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-272** (0,025 g, 64,31%), MS (ES): *m/z* 384,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,18%, pureza por HPLC: 95,86% , RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=8Hz, 2H), 8,26-8,25 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,18-5,06 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,59-1,58 (d, *J*=4Hz, 6H).

103.5: Síntesis de 5-((5-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-287**).



Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.3** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución enfriada de **1.3** (1,0 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (0,604 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (5,6 ml, 5,64 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.4** puro (0,630 g, 41,97%). MS (ES):

m/z 533,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,630 g, 2,82 mmol, 1,0 eq) en metanol (7 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,300 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,0% para obtener **1.5** puro (0,240 g, 45,85%). MS (ES): *m/z* 443,48 $[M+H]^+$.

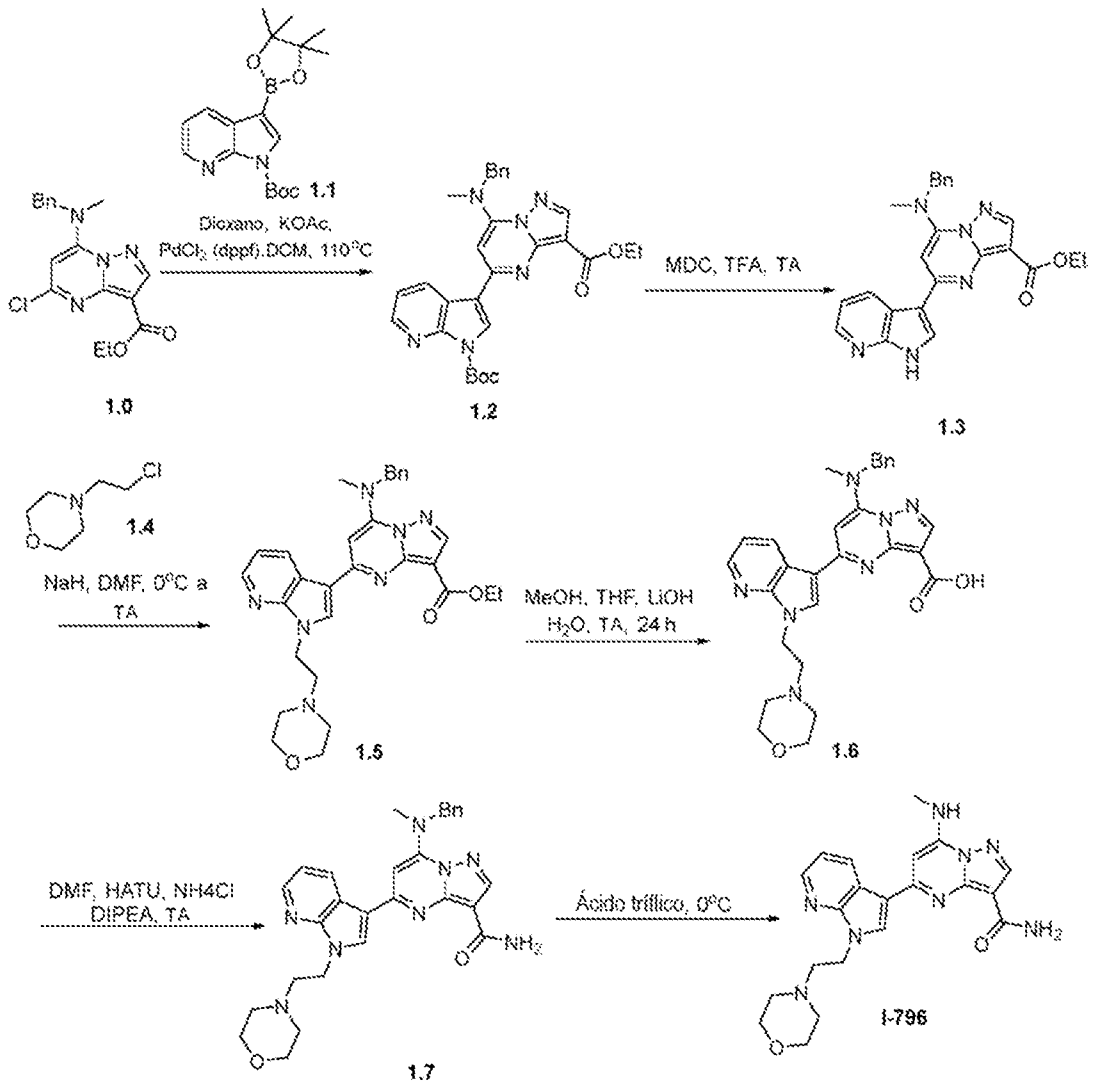
Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución de **1.5** (0,240 g, 0,542 mmol, 1,0 eq) y **1.6** (0,174 g, 1,08 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió carbonato de potasio (0,225 g, 1,62 mmol, 3,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,021 g, 0,108 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,019 g, 0,216 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.7** puro (0,130 g, 45,86%). MS (ES): *m/z* 523,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución de **1.7** (0,095 g, 0,182 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (2 ml, 2:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,076 g, 1,82 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.8** puro (0,050 g, 55,62%). MS (ES): *m/z* 495,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.9**. (0,035 g, 70,14%). MS (ES): *m/z* 494,53 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-287**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-287** (0,020 g, 71,68%). MS (ES): *m/z* 394,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,13%, pureza por HPLC: 95,08%, RMN 1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 2,09 (s, 3H).

103.6. Síntesis de 7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I -796**).



Síntesis del compuesto **1.0.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.0** (Rendimiento: 45,00%). MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2.** Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución agitada de **1.1** (2,3 g, 6,7 mmol, 1,0 eq), **1.0** (3,0 g, 8,72 mmol, 1,3 eq) y carbonato de sodio (1,78 g, 16,75 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (100 ml). Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,550 g, 0,67 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 20-25% para obtener **1.2** puro (2,1 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 527,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. Se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) a una solución de **1.2** (2,1 g, 3,99 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3**. (1,69 g, 99,41%). MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. Se añadió hidruro de sodio (0,225 g, 5,6 mmol, 4,0 eq) a una solución de **1.3** (0,600 g, 1,4 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, se añadió **1.4** (0,635 g, 4,22 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se

lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en metanol en diclorometano al 2-2,5% para obtener **1.5** puro (420 mg, 55,26%). MS (ES): *m/z* 540,51 $[M+H]^+$.

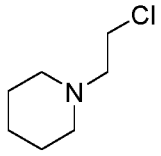
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,400 g, 0,744 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,315 g, 7,44 mmol, 10 eq). La reacción se agitó 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se filtró y se secó al vacío para obtener **1.6** puro (0,360 g, 94,47%). MS (ES): *m/z* 512,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **1.7** (0,070 g, 70,13%). MS (ES): *m/z* 511,25 $[M+H]^+$

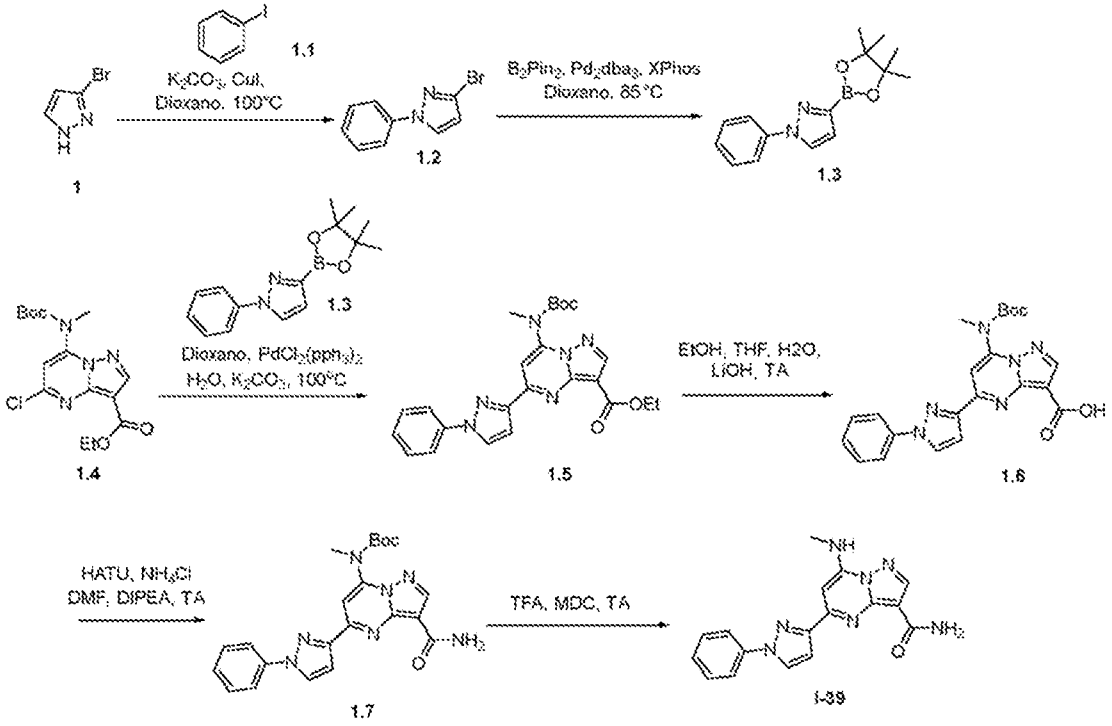
Síntesis de **I-796.** Una mezcla de **1.7** (0,070 g, 0,1372 mmol, 1,0 eq) en diclorometano 1,0 ml se enfrió a 0°C y se le añadió ácido tríflico (1 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con MeOH: diclorometano al 10%. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-796** (0,030 g, 52,04%), MS (ES): *m/z* 421,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,65%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,39-8,37 (t, *J*=4Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,11(s, 3H), 2,83-2,80 (t, 4Hz, 2H), 2,52 (m, 4H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 47 a continuación. El compuesto intermedio correspondiente a **1.4** del esquema anterior se indica para cada compuesto.

Tabla 47

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-797		MS (ES): *m/z* 419,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,27%, pureza por HPLC: 97,28%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,49 (bs, 2H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,77 (bs, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,48 (bs, 4H), 1,39 (bs, 2H), 1,24 (s, 1H).

103.7. Síntesis de 7-(metilamino)-5-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-39**).



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2 g, 13,61 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (3,3 g, 16,33 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió carbonato de potasio (4,2 g, 30,62 mmol, 2,25 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,258 g, 1,36 mmol, 0,1 eq) y 1,2-diaminociclohexano (0,386 g, 2,72 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.2** puro (1,8 g, 29,30%). MS (ES): *m/z* 224,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (1,8 g, 8,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (18 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (4,1 g, 16,14 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (2,38 g, 24,21 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (0,010 g, 0,160 mmol, 0,02 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,073 g, 0,080 mmol, 0,01 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 27% para obtener **1.2** puro (1 g, 45,88%). MS (ES): *m/z* 271,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.4** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5.** A una solución de **1.4** (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se añadió **1.3** (0,46 g, 1,69 mmol, 1,20 eq), carbonato de potasio (0,600 g, 4,23 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,098 g, 0,141 mmol, 0,1 eq) se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 23% para obtener **1.5** puro (0,300 g, 46,03%). MS (ES): *m/z* 463,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,300 g, 0,648 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,272 g, 6,48 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a

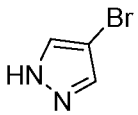
temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,4% para obtener **1.6** puro (0,200 g, 70,97%). MS (ES): *m/z* 435,46 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.7**. (0,085 g, 42,60%). MS (ES): *m/z* 434,47 $[M+H]^+$

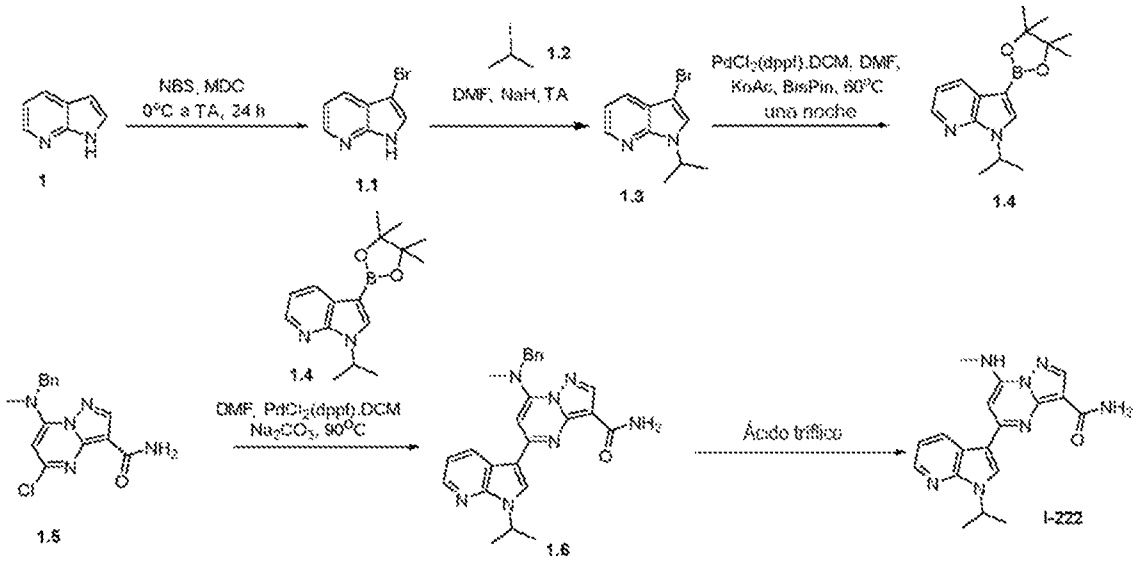
Síntesis del compuesto **I-39**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-39** (0,030 g, 45,89%). MS (ES): *m/z* 334,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,83%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,49-8,47 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,60-7,58 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,13-3,11 (d, *J*=8Hz, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 48 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 48

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-44		MS (ES): *m/z* 334,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,48%, pureza por HPLC: 96,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,97-7,95 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,59-7,57 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,40-7,39 (t, , *J*=4Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,10-3,09 (d, *J*=4Hz, 3H).

103.8. Síntesis de 5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-222**).



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml), se añadió N-bromosuccinimida (1,65 g, 9,30 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 9% para obtener **1.1** puro (1,4 g, 83,94%). MS (ES): *m/z* 198,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.1** (1,4 g, 7,11 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió hidruro de sodio (0,446 g, 11,16 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.2** (1,45 g, 8,53 mmol, 1,2 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras

completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.3** puro (1,2 g, 70,63%), MS (ES): *m/z* 240,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (1,2 g, 5,02 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (15 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (3,81 g, 15,06 mmol, 3 eq), acetato de potasio (1,23 g, 12,5 mmoles, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,409 g, 0,502 mmol, 0,1 eq) y se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.4** puro (0,800 g, 55,70%). MS (ES): *m/z* 287,18 $[M+H]^+$.

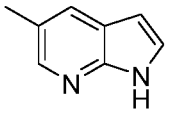
Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.5** (Rendimiento: 62,0%). MS (ES): *m/z* 316,76 $[M+H]^+$

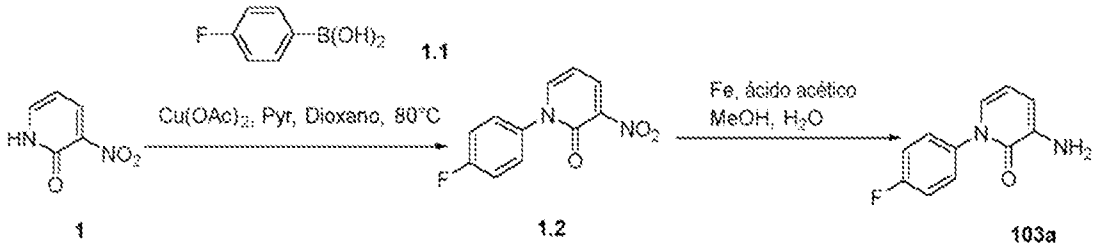
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,100 g, 0,317 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.4** (0,228 g, 0,793 mmol, 2,5 eq), carbonato de sodio (0,084 g, 0,793 mmol, 2,5 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,026 g, 0,031 mmol, 0,1 eq), se desgasificó durante 10 min y se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 16% como eluyente para obtener **1.6** puro (0,050 g, 35,92%). MS (ES): *m/z* 440,52 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-222.** Una mezcla de **1.6** (0,050 g, 0,113 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-222** (0,035 g, 88,06%). MS (ES): *m/z*: 350,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,38-8,35 (d, *J*=12Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,89-1,57 (d, *J*=8Hz, 6H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 49 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a 1 del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 49

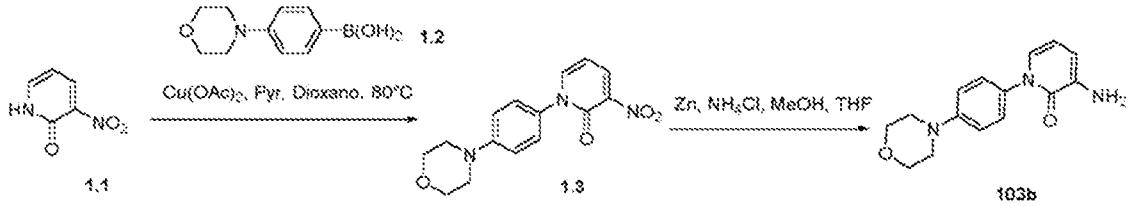
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-255		MS (ES): *m/z:* 364,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,24%, pureza por HPLC: 96,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,16-5,13 (s, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,57-1,55 (d, *J*=8Hz, 6H).



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (0,8 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,58 g, 11,42 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (35 ml), se añadió acetato de cobre (1,5 g, 8,57 mmol, 1,5 eq), y piridina (3,8 ml). La mezcla

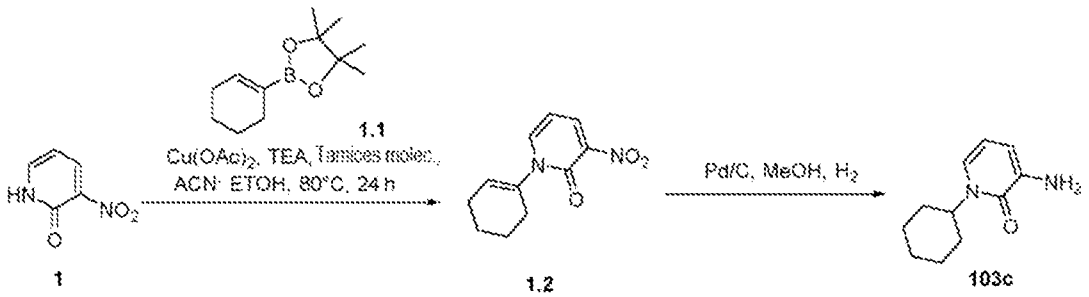
de reacción se calentó a 80°C durante 40 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.2** puro (1 g, 23,94%). MS (ES): *m/z* 235 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103a**. A una mezcla de **1.2** (0,1 g, 0,427 mmol, 1,0 eq) y hierro (0,11 g, 2,13 mmol, 5,0 eq) en metanol (0,8 ml), agua (0,2 ml) se añadió ácido acético (0,3 ml, 6,41 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **103a** puro (0,4 g, 57,34%). MS (ES): *m/z* 205 $[M+H]^+$.



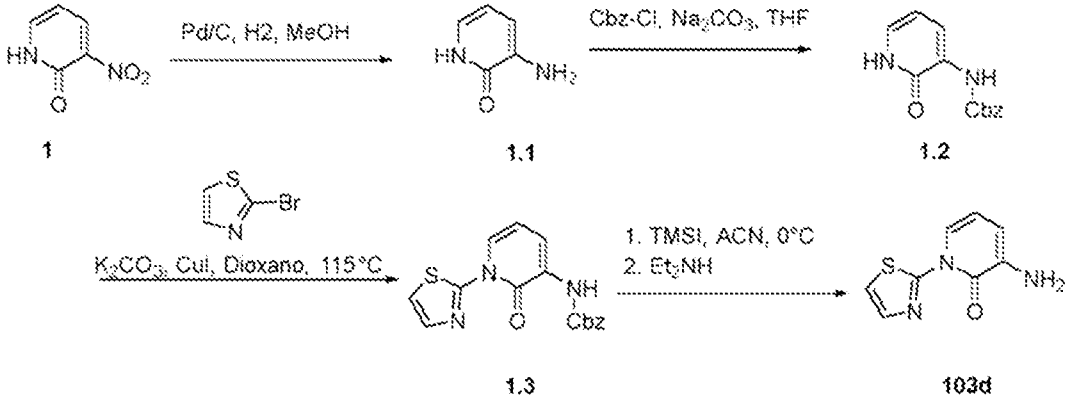
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1** (1 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (2,9 g, 14,28 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (60 ml), se añadió acetato de cobre (1,9 g, 10,71 mmol, 1,5 eq) y piridina (5,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 40 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **1.3** puro (1 g, 21,39%). MS (ES): *m/z* 302 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103b**. A una solución de **1.3** (0,40 g, 1,53 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano: metanol (5 ml, 1:1) se añadió zinc (0,99 g, 15,3 mmol, 10 eq) y cloruro de amonio (0,81 g, 15,3 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103b** (0,21 g, 50,70%). MS (ES): *m/z* 272 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (1 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo: etanol (1,3 ml 2:1) se añadió 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,29 g, 14,2 mmol, 2,0 eq) y acetato de cobre (1,2 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) seguido de trietilamina (0,86 g, 8,56 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 15% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,570 g, 36,26%). MS (ES): *m/z* 221.

Síntesis del compuesto **103c**. A una solución de **1.2** (0,57 g, 4,07 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103c** (0,150 g, 16,74%). MS (ES): *m/z* 193 $[M+H]^+$.

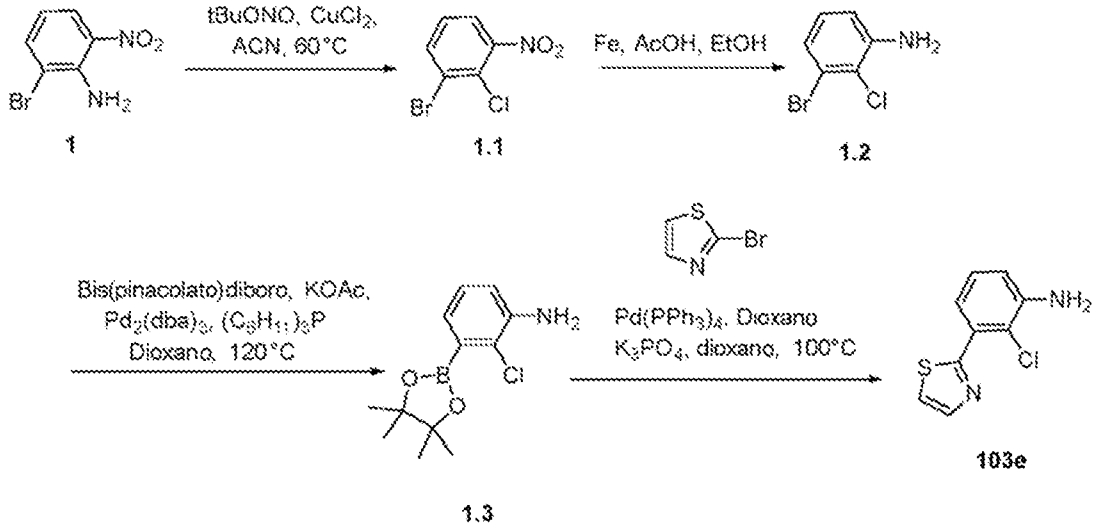


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (5 g, 35,6 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 ml), se añadió paladio sobre carbón (2,0 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (3,2 g, 81,43%). MS (ES): *m/z* 111,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (3,2 g, 29,06 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (65 ml), se añadió carbonato de sodio (6,1 g, 58,1 mmol, 2,0 eq) y cloroformiato de bencilo (6,2 g, 36,3 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 15% como eluyente para obtener **1.2** puro (2,1 g, 29,59%). MS (ES): *m/z* 245 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (2,1 g, 8,60 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió 2-bromotiazol (2,1 g, 12,9 mmol, 1,5 eq), yoduro de cobre (0,16 g, 0,86 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.3** puro (1,8 g, 63,95%). MS (ES): *m/z* 328 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103d**. A una solución de **1.3** (1,8 g, 7,37 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (1 ml), se añadió yoduro de trimetilsililo (5,8 g, 29,4 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió dietilamina (0,1 ml) a la reacción y se agitó durante 20 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **103d** puro (0,60 g, 56,47%). MS (ES): *m/z* 194 $[M+H]^+$.



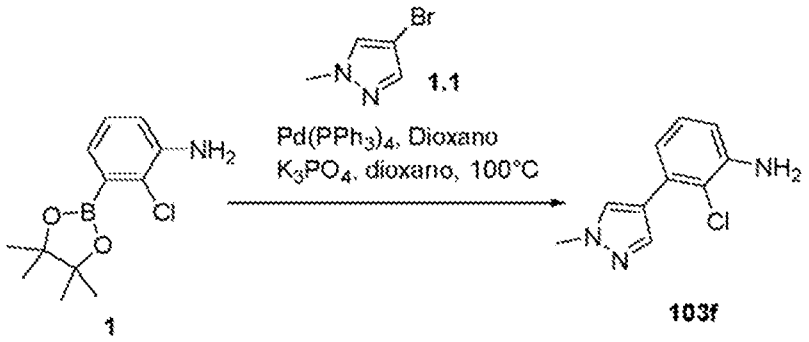
1 1.1 1.2 1.3 103e

Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (5 g, 23,04 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (50 ml), se añadió cloruro de cobre (3,7 g, 27,64 mmol, 1,2 eq) y nitrito de terc-butilo. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna utilizando 100% de hexano como eluyente para obtener **1.1** puro (3,8 g, 69,76%). MS (ES): *m/z* 237,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (3,8 g, 16,07 mmol, 1,0 eq), en etanol (30 ml), se añadió hierro en polvo (4,4 g, 80,35 mmol, 5,0 eq) y ácido acético (5,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 12% como eluyente para obtener **1.2** puro (3,0 g, 90,14%). MS (ES): *m/z* 207,47 $[M+H]^+$.

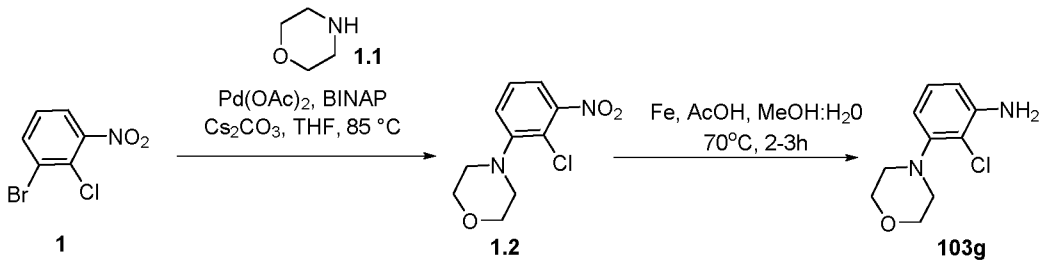
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2.** (3 g, 14,53 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (80 ml), se añadió bis(pinacolato)diborano (4,4 g, 17,43 mmol, 1,2 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,39 g, 0,43 mmol, 0,03 eq), triciclohexilfosfina (0,28 g, 1,01 mmol, 0,07 eq), acetato de potasio (2,1 g, 21,79 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **1.3.** puro (2,8 g, 76,01%). MS (ES): *m/z* 254,53 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103e**. A una solución de **1.3.** (2,8 g, 11,04 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (25 ml), se añadió 2-bromotiazol (1,8 g, 11,04 mmol, 1,0 eq), paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (2,5 g, 2,20 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio tribásico (4,6 g, 22,08 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 12% como eluyente para obtener **103e** puro. (0,50 g, 21,49%). MS (ES): *m/z* 211,68 $[M+H]^+$.



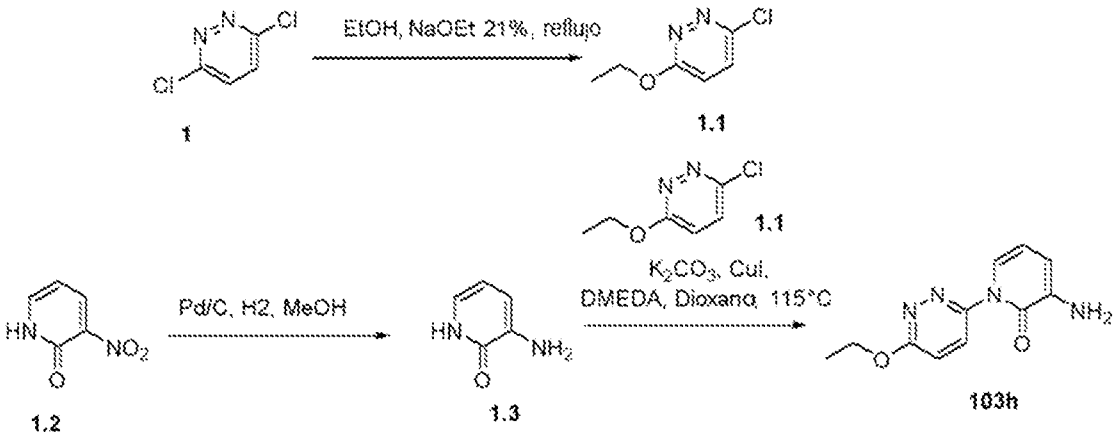
Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **102e**.

Síntesis del compuesto **103f**. A una solución de **1.** (2,0 g, 7,89 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml), se añadió **1.1** (1,2 g, 7,89 mmol, 1,0 eq), paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (1,8 g, 1,57 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio tribásico (3,3 g, 15,78 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min en atmósfera de argón y se calentó a 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 12% como eluyente para obtener **103f** puro. (0,53 g, 32,35%). MS (ES): *m/z* 208,66 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2,0 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió acetato de paladio (0,189 g, 0,846 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (4,11 g, 12,69 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de **1.1** (2,20 g, 25,38 mmol, 3 eq) y nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 85°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (1,1 g, 49,50%). MS (ES): *m/z* 243,60 $[M+H]^+$.

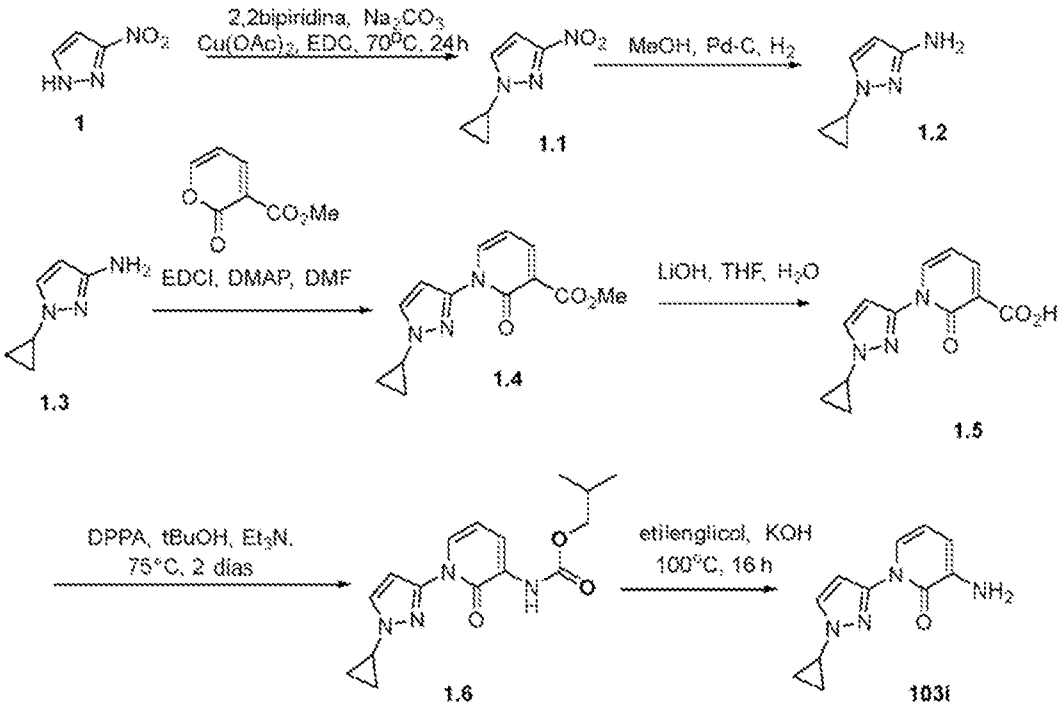
Síntesis del compuesto **103g.** A **1.2** (1,1 g, 4,43 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de metanol: agua (10 ml, 2:1) y ácido acético (2,7 g, 44,3 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, luego se añadió hierro en polvo en porciones (2,48 g, 44,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **103g** puro (0,60 g, 62,23%). MS (ES): *m/z* 213,68 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (4 g, 26,8 mmol, 1,0 eq), en etanol (10,4 ml) se añadió etóxido de sodio (21%) (8,6 ml, 26,8 mmol, 1,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener **1.1** puro (3,2 g, 75,15%). MS (ES): *m/z* 159 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (15 g, 107,07 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml), se añadió paladio sobre carbón (1,5 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.3** (11 g, 93,30%). MS (ES): *m/z* 111 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103h**. A una solución de **1.3** (11 g, 99,89 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió **1.1** (17 g, 19,8 mmol, 1,1 eq), carbonato de potasio (27 g, 199,78 mmol, 2,0 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (35,1 g, 39,95 mmol, 0,4 eq). La mezcla de reacción se calentó a 115°C de temperatura durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 15% como eluyente para obtener **103h** puro (0,50 g, 2,16%). MS (ES): *m/z* 233 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (5 g, 44,22 mmol, 1,0 eq), se añadió 1,2-dicloroetano (100 ml), 2,2bipiridina (6,8 g, 44,22 mmol, 1,0 eq), carbonato de sodio (9,3 g, 88,44 mmol, 2,0 eq) y acetato de cobre (8 g, 44,22 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.1** puro (3 g, 44,30%). MS (ES): *m/z* 154,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (3 g, 19,59 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,85 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.2** (1,8 g, 74,16%). MS (ES): *m/z* 124,16 $[M+H]^+$.

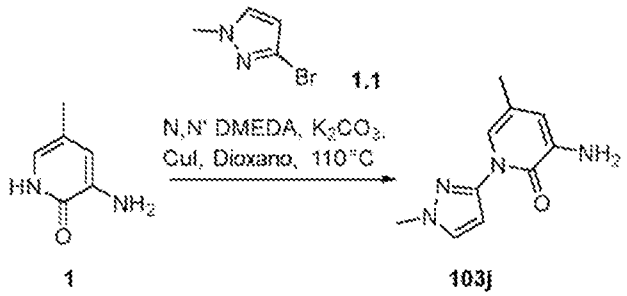
Síntesis del compuesto **1.4.**. A una solución de **1.3** (1 g, 8,12 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 8,12 mmol, 1,0 eq), a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilcarbodiimida (2,0 g, 10,55 mol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,19 g, 1,62 mmol, 0,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y a presión reducida para obtener **1.4** (0,60 g, 28,50%) MS (ES): *m/z* 260,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,60 g, 2,31 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,97 g, 23,1 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.5** (0,50 g, 1137,22%). MS (ES): *m/z* 246,24 $[M+H]^+$.

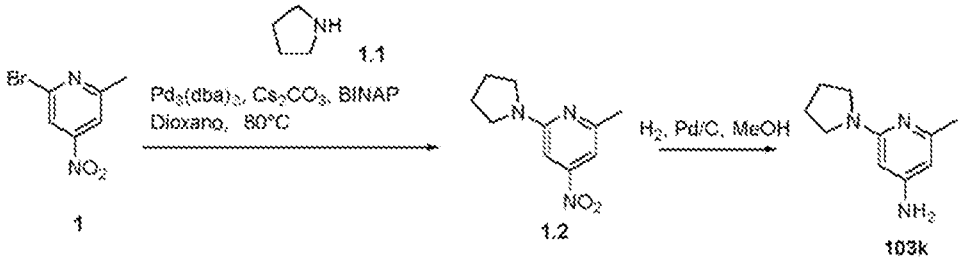
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,50 g, 26,32 mmol, 1,0 eq), se añadió difenilfosforilazida (9,4 g, 34,21 mmol, 1,3 eq), trimetilamina (0,2 ml), en terc-butanol (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **1.6** (0,35 g, 4,20%). MS (ES): *m/z* 317,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103i** A una solución de **1.6** (0,35 g, 0,94 mmol, 1,0 eq), se añadió hidróxido de potasio (0,10 g, 1,88 mmol, 2,0 eq) en etilenglicol (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 5% como eluyente para **103i** (0,16 g, 78,03%). MS (ES): *m/z* 217,24 $[M+H]^+$.

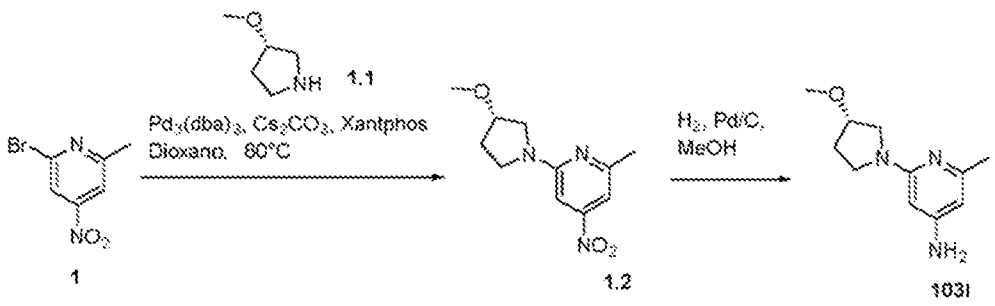


Síntesis del compuesto **103j**. A una solución de **1** (1 g, 8,06 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,56 g, 9,67 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió carbonato de potasio (4,82 g, 20,15 mmol, 2,5 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,154 g, 0,806 mmol, 0,1 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,141 g, 1,612 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **103j** puro (0,800 g, 48,63%). MS (ES): *m/z* 205,23 $[M+H]^+$.



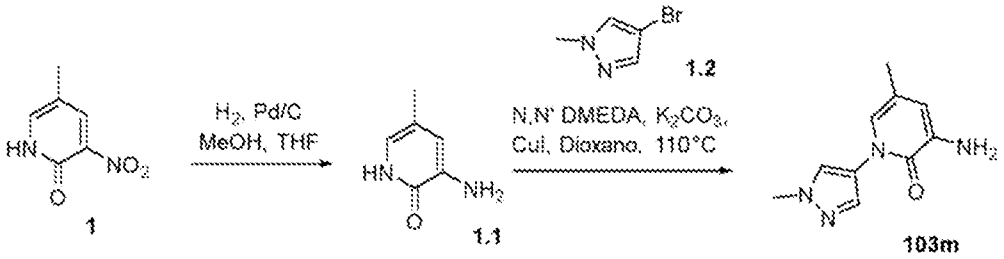
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (1 g, 4,61 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,420 g, 0,461 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (4,5 g, 13,83 mmol, 3,0 eq) y (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (0,575 g, 0,922 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego **1.1** (0,430 g, 5,99 mmol, 1,3 eq), se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.2** puro (0,500 g, 52,36%). MS (ES): *m/z* 207,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103k**. A una solución de **1.2** (0,500 g, 2,41 mmol, 1,0 eq) en metanol (7 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103k** (0,400 g, 93,53%). MS (ES): *m/z* 178,25 $[M+H]^+$.



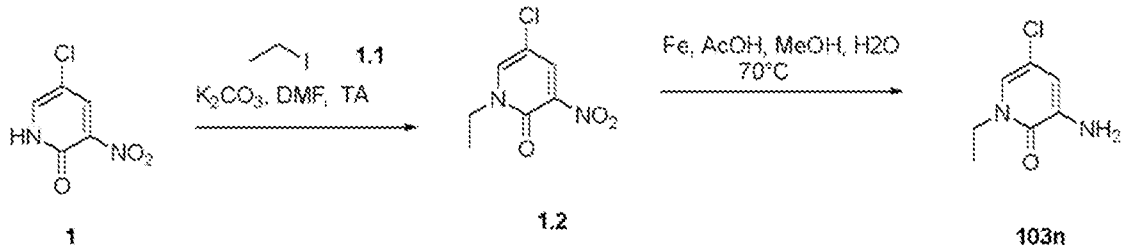
Síntesis del compuesto **1.2. .** A una solución de **1** (1 g, 4,61 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,422 g, 0,462 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (4,51 g, 13,86 mmol, 3,0 eq) y (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (0,573 g, 0,924 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón y se añadió **1.1** (0,955 g, 6,91 mmol, 1,5 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **1.2** puro (0,430 g, 39,33%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103l**. A una solución de **1.2** (0,430 g, 1,81 mmoles, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103l** (0,380 g, 95,83%). MS (ES): *m/z* 208,28 $[M+H]^+$.



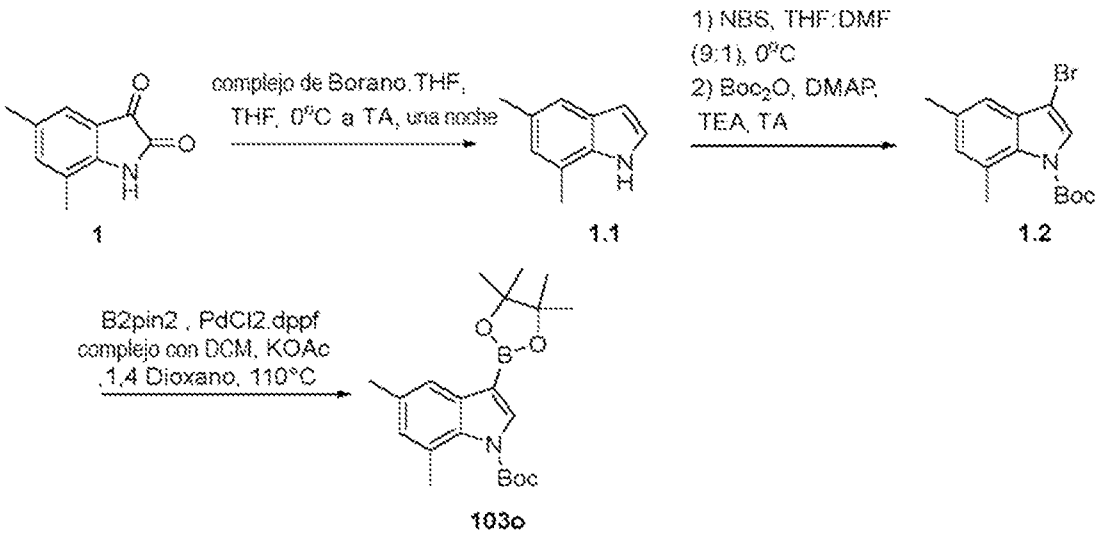
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (4,0 g, 1,81 mmoles, 1,0 eq) en metanol (60 ml), se añadió paladio sobre carbón (2,0 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (3,0 g, 93,11%). MS (ES): *m/z* 125,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103m**. A una solución de **1.1** (1 g, 8,06 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (1,56 g, 9,67 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2,22 g, 16,12 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,306 g, 1,612 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,283 g, 3,22 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,8% para obtener **103m** puro (0,800 g, 48,63%). MS (ES): *m/z* 205,23 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (2,0 g, 11,46 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (40 ml), se añadió carbonato de potasio (4,47 g, 28,65 mmol, 2,5 eq). Se añadió yoduro de etilo (2,17 g, 17,19 mmol, 1,5 eq) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.1** puro (1,2 g, 51,69%). MS (ES): *m/z* 203,59 $[M+H]^+$.

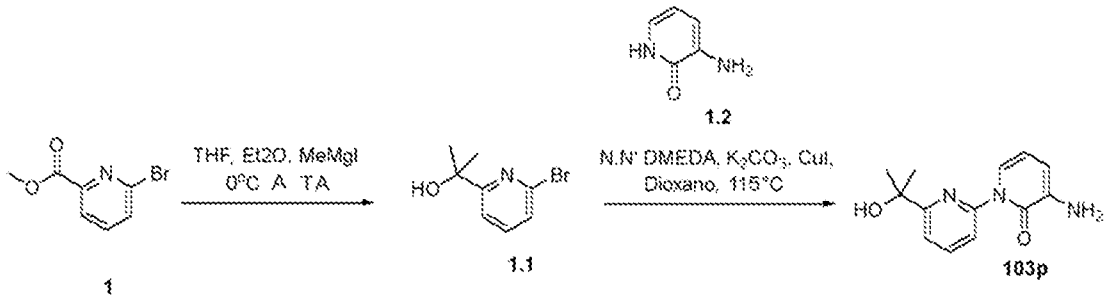
Síntesis del compuesto **103n**. A **1.2** (1,2 g, 5,92 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de metanol: agua (9 ml, 2:1) y ácido acético (3,55 g, 59,2 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó 60°C, luego se añadió hierro en polvo en porciones (1,65 g, 29,6 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 23% para obtener **103n** puro (0,700 g, 68,47%). MS (ES): *m/z* 173,61 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1.** (10,0 g, 57,08 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió gota a gota borano-tetrahidrofurano (114,0 ml, 114,16 mmol, 2,0 eq) a 0°C de temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico al 5%. La mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **1.1** puro (3,2 g, 39,61%). MS (ES): *m/z* 146,21 $[M+H]^+$

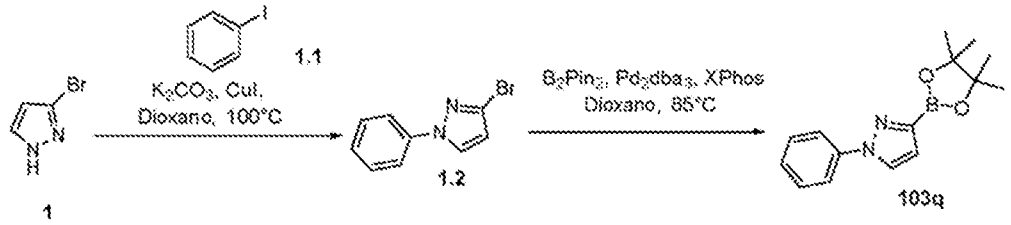
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (3,2 g, 22,04 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tetrahidrofurano:dimetilformamida (40 ml, 9:1), se añadió N-bromosuccinimida (3,92 g, 22,04 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min seguido de la adición de trietilamina (7,79 g, 77,14 mmol, 3,5 eq), 4-dimetilaminopiridina (15 mg), y dicarbonato de di-terc-butilo (13,75 g, 66,12 mmol, 3 eq) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **1.2** puro (3,2 g, 44,79%). MS (ES): *m/z* 325,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103o**. A una solución de **1.2** (3,2 g, 9,87 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (7,53 g, 29,61 mmol, 3 eq) y acetato de potasio (2,90 g, 29,61 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (0,241 g, 0,295 mmol, 0,03 eq) y nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **103o** puro (1,2 g, 32,75%). MS (ES): *m/z* 372,28 $[M+H]^+$.



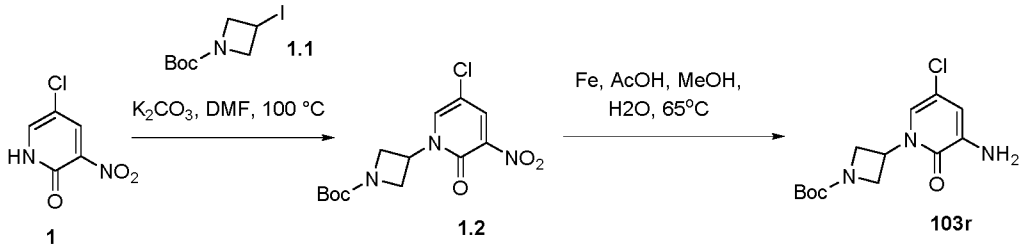
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1.** (3,0 g, 13,89 mmol, 1,0 eq) en éter dietílico (100 ml), se añadió yoduro de metilmagnesio (2,0 g, 20,83 mmol, 1,5 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato y se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.1** puro (2,8 g, 93,31%). MS (ES): *m/z* 217,05 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103p**. A una solución de **1.** (2,8 g, 12,96 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (1,28 g, 11,66 mmol, 0,9 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (3,57 g, 25,92 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,492 g, 2,59 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,456 g, 5,18 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 115°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 19% para obtener **103p** puro (1,6 g, 50,34%). MS (ES): *m/z* 246,48 $[M+H]^+$.



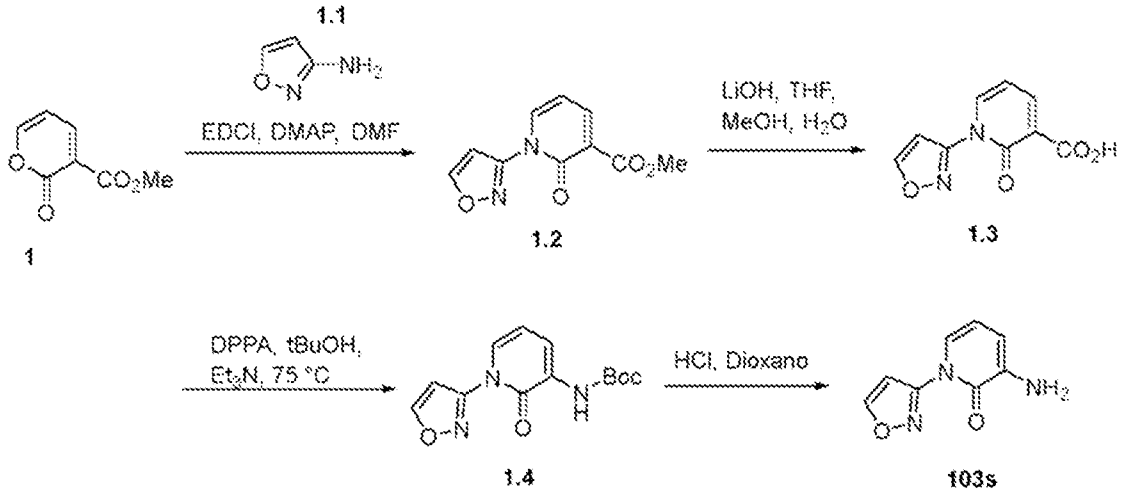
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2 g, 13,61 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (3,3 g, 16,33 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió carbonato de potasio (4,2 g, 30,62 mmol, 2,25 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,258 g, 1,36 mmol, 0,1 eq) y 1,2-diaminociclohexano (0,386 g, 2,72 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.2** puro (1,8 g, 29,30%). MS (ES): *m/z* 224,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103q**. A una solución de **1.2** (1,8 g, 8,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (18 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (4,1 g, 16,14 mmol, 2 eq) y acetato de potasio (2,38 g, 24,21 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,010 g, 0,160 mmol, 0,02 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,073 g, 0,080 mmol, 0,01 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 27% para obtener **103q** puro (1 g, 45,88%). MS (ES): *m/z* 271,14 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (1,0 g, 5,73 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de potasio (1,98 g 14,35 mmol, 2,5 eq). Se añadió gota a gota **1.1** (2,43 g, 8,59 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 9% para obtener **1.1** puro (0,450 g, 23,82%). MS (ES): *m/z* 330,74 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103r.** A **1.2** (0,450 g, 1,36 mmol, 1,0 eq) se añadió mezcla de metanol: agua (4 ml, 2:1) y ácido acético (0,816 g, 13,6 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 65°C y luego se añadió hierro en polvo (0,380 g, 6,8 mmol, 5 eq) en porciones. La reacción se agitó a 65°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 16% para obtener **103r** puro (0,300 g, 73,33%). MS (ES): *m/z* 300,76 $[M+H]^+$.



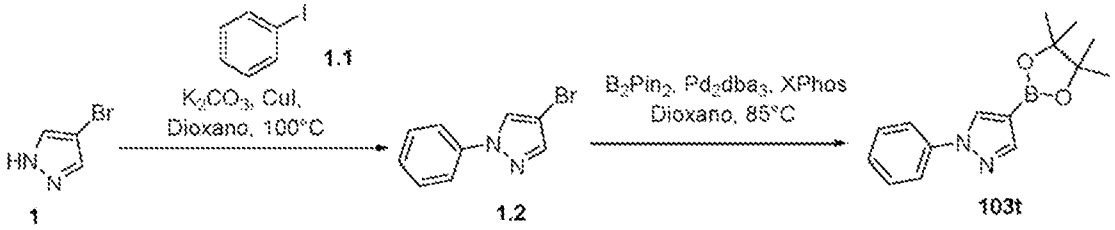
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2 g, 12,98 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió **1.1** (1,09 g, 12,98 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,61 g, 16,87 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,395 g, 3,24 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (1,0 g, 35%). MS (ES): *m/z* 221,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.2** (1 g, 4,54 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (40 ml, 2:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,953 g, 22,7 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el

material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,675 g, 72,09%). MS (ES): *m/z* 207,16 $[M+H]^+$.

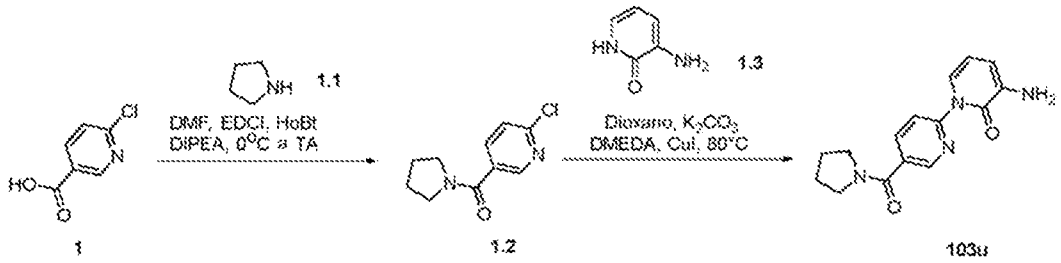
Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,675 g, 3,27 mmol, 1 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,561 g, 5,56 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,16 g, 4,25 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.4** puro (0,480 g, 52,87%). MS (ES): *m/z* 278,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103s.** Una solución de **1.4** (0,480 g, 1,73 mmol, 1 eq) en ácido clorhídrico en dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **103s** puro (0,250 g, 81,52%). MS (ES): *m/z* 178,16 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (5 g, 34,02 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (8,33 g, 40,42 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió carbonato de potasio (10,56 g, 76,54 mmol, 2,25 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,646 g, 3,40 mmol, 0,1 eq) y 1,2-diaminociclohexano (0,589 g, 6,80 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.2** puro (3,2 g, 42,17%). MS (ES): *m/z* 224,07 $[M+H]^+$.

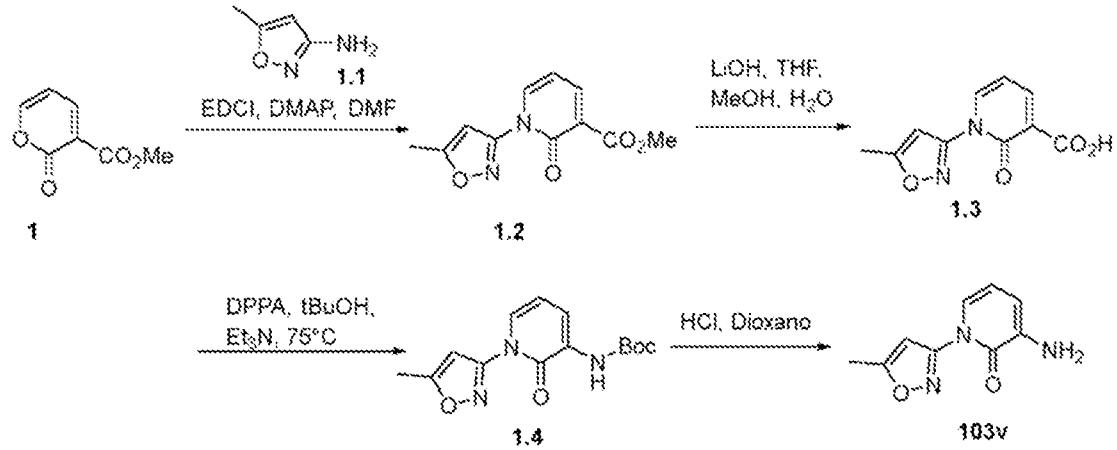
Síntesis del compuesto **103t**. A una solución de **1.2** (2,7 g, 8,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (3,7 g, 16,14 mmol, 1,2 eq), acetato de potasio (2,38 g, 24,21 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,116 g, 0,160 mmol, 0,02 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,110 g, 0,080 mmol, 0,01 eq) se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 85ºC durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 27% para obtener **103t** puro (1,2 g, 36,70%). MS (ES): *m/z* 271,14 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (4 g, 25,39 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (4,11 g, 30,47 mmol, 1,2 eq), diisopropiletilamina (5,25 ml, 101,56 mmol, 4,0 eq) e hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,28 g, 43,16 mmol, 1,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C de temperatura durante 15 min. Se añadió **1.1** adicional (2,17 g, 30,47 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se

concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** (2,5 g, 46,74%). MS (ES): *m/z* 211,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103u**. A una solución de **1.2** (1 g, 4,75 mmol, 1 eq) y **1.3** (0,627 g, 5,70 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,31 g, 9,5 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,190 g, 0,95 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,167 g, 1,9 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **103u** puro (0,500 g, 37,05%). MS (ES): *m/z* 285,32 $[M+H]^+$.

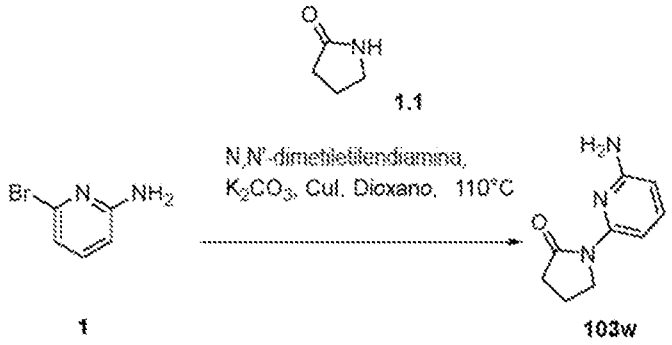


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (3 g, 19,47 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió **1.1** (1,92 g, 19,47 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C de temperatura durante 3 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,92 g, 25,31 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,594 g, 4,86 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (1,7 g, 37,29%). MS (ES): *m/z* 235,21 $[M+H]^+$.

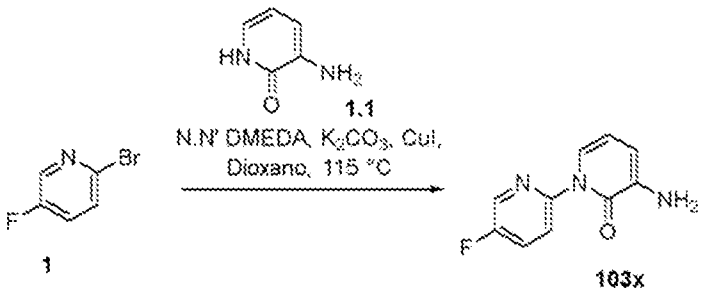
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (1,7 g, 7,26 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (68 ml, 2:1:1) se añadió hidróxido de litio (1,52 g, 36,3 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (1,3 g, 81,34%). MS (ES): *m/z* 221,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (1,3 g, 5,90 mmol, 1 eq) en terc-butanol (20 ml) se añadió trietilamina (1,01 g, 10,03 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (2,10 g, 7,67 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.4** puro (0,400 g, 23,26%). MS (ES): *m/z* 292,31 $[M+H]^+$.

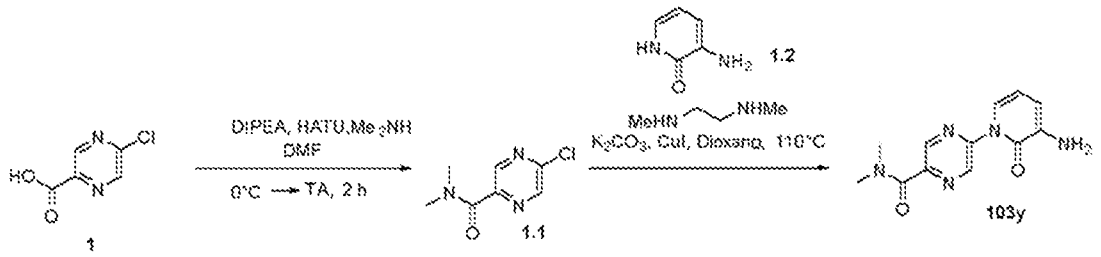
Síntesis del compuesto **103v**. Una solución de **1.4** (0,400 g, 1,37 mmol, 1 eq) en ácido clorhídrico en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **103v** puro (0,250 g, 95,23%). MS (ES): *m/z* 292,19 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **103w.** A una solución de **1** (0,500 g, 2,89 mmol, 1 eq) y **1.1** (0,295 g, 3,47 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,797 g, 5,78 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,109 g, 0,578 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,101 g, 1,15 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **103w** puro (0,320 g, 62,49%). MS (ES): *m/z* 178,2 $[M+H]^+$.



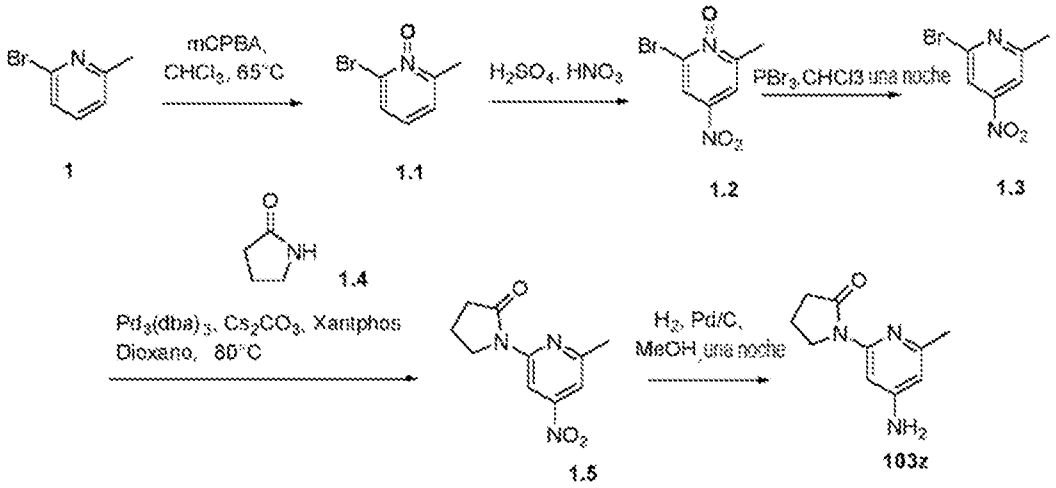
Síntesis del compuesto **103x**. A una solución de **1.** (1 g, 5,68 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,25 g, 11,36 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (1,56 g, 11,36 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,324 g, 1,70 mmol, 0,3 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,150 g, 1,70 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 115°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,4% para obtener **103x** puro (0,800 g, 68,61%). MS (ES): *m/z* 206,19 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (3 g, 18,92 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (8,65 g, 22,70 mmol, 1,2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente, se añadió diisopropiletilamina (7,32 ml, 56,76 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de dimetilamina (0,851 g, 18,92 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre

sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,9% para obtener **1.1** (2,5 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 186,61 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103y**. A una solución de **1.1** (3 g, 13,47 mmol, 1,2 eq) y **1.2** (0,989 g, 11,22 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió carbonato de potasio (3,71 g, 26,94 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,371 g, 2,69 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,474 g, 5,38 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **103y** puro (1,2 g, 41,24%). MS (ES): *m/z* 260,27 $[M+H]^+$.



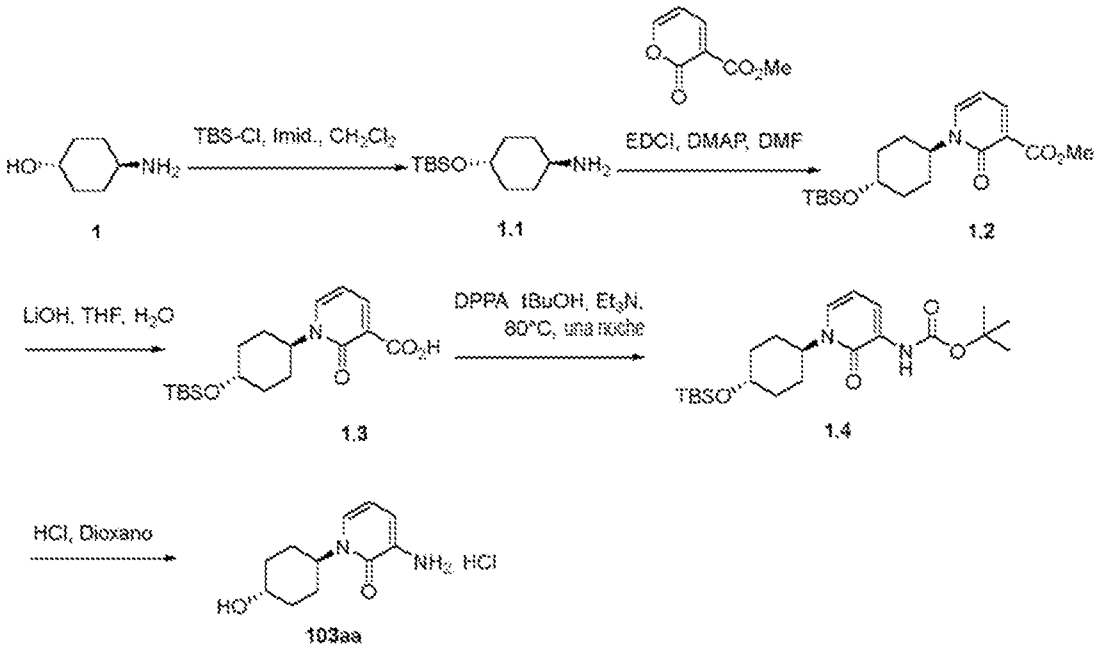
Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de **1** (10 g, 58,13 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (100 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (20 g, 116,26 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se lavó con hidróxido de sodio 1 N. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 27% para obtener **1.1** (8 g, 73,19%). MS (ES): *m/z* 189,02 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1.1** (8 g, 42,55 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido sulfúrico (11,33 ml, 212,77 mmol, 5 eq) y ácido nítrico (8,96 ml, 202,11 mmol, 4,75 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Además, la mezcla de reacción se calentó 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, el producto se hizo precipitar. El producto se filtró y se secó bien para obtener **1.2** puro (5 g, 50,43%). MS (ES): *m/z* 234,02 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (5 g, 21,46 mmol, 1,0 eq) en cloroformo (50 ml) se añadió tribromuro de fósforo (7,6 ml, 64,38 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hidróxido de sodio 2 N helado y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3** puro (3,2 g, 68,72%). MS (ES): *m/z* 218,02 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**.. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.5** (1,2 g, 58,86%). MS (ES): *m/z* 222,22 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **103z**. A una solución de **1.5** (1,2 g, 1,81 mmoles, 1,0 eq) en metanol (17 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,300 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103z** (0,550 g, 53,02%). MS (ES): *m/z* 192,03 $[M+H]^+$



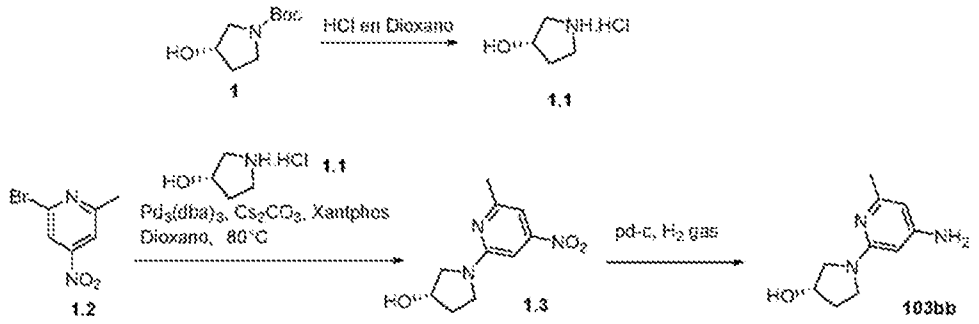
Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (10 g, 86,82 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (200 ml) se añadió imidazol (29,5 g, 434,1 mmol, 5,0 eq) y cloruro de terc-butildimetilsililo (19,6 g, 130,23 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 5% como eluyente para obtener **1.1** puro (7,2 g, 36,14%). MS (ES): *m/z* 230,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (7,2 g, 31,38 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (40 ml) se añadió 2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (4,8 g, 31,38 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h seguido de la adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilcarbodiimida (6,5 g, 34,51 mol, 1,1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,95 g, 7,84 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.2** (2,7 g, 23,54%) MS (ES): *m/z* 366,55 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (2,7 g, 7,39 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1: 1) se añadió hidróxido de litio (3,1 g, 73,9 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3** (2,2 g, 84,73%). MS (ES): *m/z* 352,52 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (2,2 g, 6,26 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (35 ml) se añadió difenilfosforilazida (2,7 g, 10,01 mmol, 1,6 eq), trimetilamina (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 5% como eluyente para **1.4** (1,27 g, 48,01%). MS (ES): *m/z* 423,64 $[M+H]^+$.

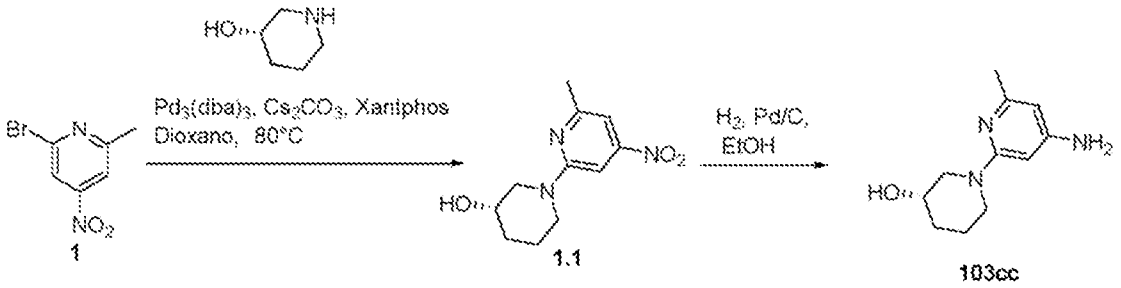
Síntesis del compuesto **103aa**. A una solución de **1.4** (1,27 g, 3,00 mmol, 1,0 eq) en diclorometano seco (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **103aa** (0,50 g, 69,35%). MS (ES): *m/z* 245,72 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A **1** (2 g, 26,8 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se agitó con éter dietílico y se filtró para obtener **1.1** puro (1,2 g, 85,97%). MS (ES): *m/z* 88,12 $[M+H]^+$

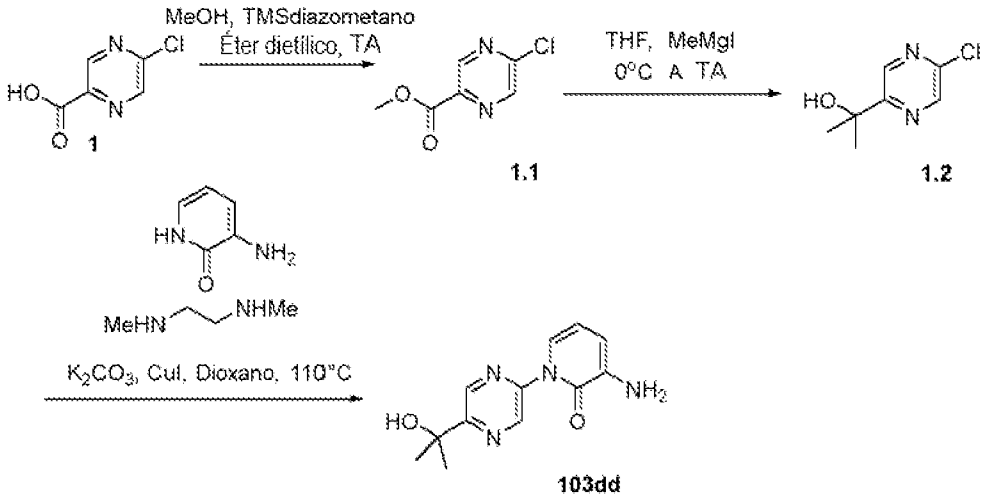
Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.3** (0,700, 56,71%). MS (ES): *m/z* 224,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **103bb**. A una solución de **1.3** (0,700 g, 3,14 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103bb** (0,380 g, 62,71%). MS (ES): *m/z* 194,25 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**.. A una solución de **1** (1,5 g, 4,61 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió (S)-piperidin-3-ol (0,69 g, 6,91 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (4,5 g, 13,83 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,42 g, 0,46 mmol, 0,1 eq) y 2-difenilfosfinonaftilo (0,57 g, 0,92 mmol, 0,2 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 3% como eluyente para obtener **1.1** puro (0,93 g, 85,07%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

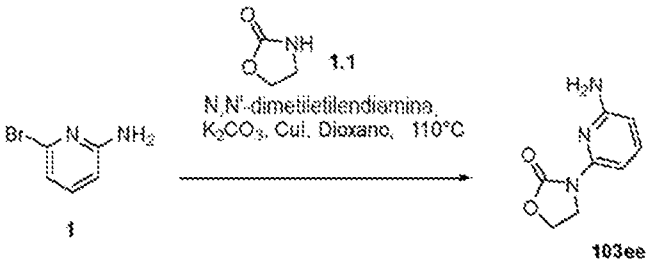
Síntesis del compuesto **103cc.** A una solución de **1.1** (0,93 g, 3,92 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,20 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103cc** (0,62 g, 76,31%). MS (ES): *m/z* 208,02 $[M+H]^+$.



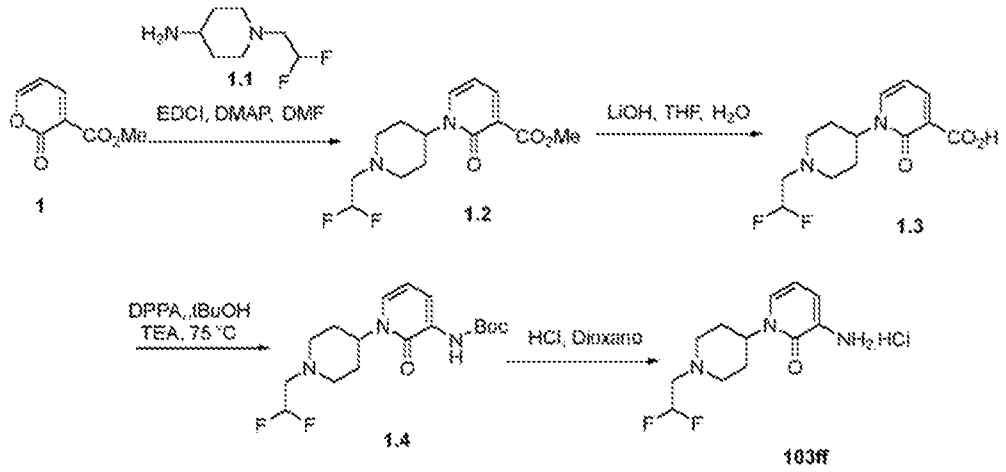
Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (2 g, 12,62 mmol, 1,0 eq) en metanol (14 ml) se añadió trimetilsilano-diazometano (2,8 g, 25,24 mmol, 2,0 eq) y éter dietílico (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Esta se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.1** puro (1,5 g, 73,50%). MS (ES): *m/z* 173,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1.1** (1,6 g, 9,27 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió yoduro de metilmagnesio (2,12 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a ácido clorhídrico diluido y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para **1.2** (0,60 g, 26,28%). MS (ES): *m/z* 173,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103dd.** A una solución de **1.2.** (0,56 g, 3,24 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (9 ml), se añadió carbonato de potasio (0,89 g, 6,48 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre (0,18 g, 0,97 mmol, 0,3 eq), 3-aminopiridin-2(1H)-ona (0,71 g, 6,348 mmol, 2,0 eq) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,08 g, 0,97 mmol, 0,3 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando metanol en diclorometano al 2% como eluyente para obtener **103dd** (0,28 g, 35,05%). MS (ES): *m/z* 247,27 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **103ee.** A una solución de **1** (1 g, 5,78 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,75 g, 8,67 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,5 g, 11,56 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, se añadieron yoduro de cobre (0,10 g, 0,57 mmol, 0,1 eq) y N,N-dimetiletilendiamina (0,10 g, 1,15 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 70% como eluyente para obtener **103ee** puro (0,75 g, 72,42%). MS (ES): *m/z* 180,18 $[M+H]^+$.

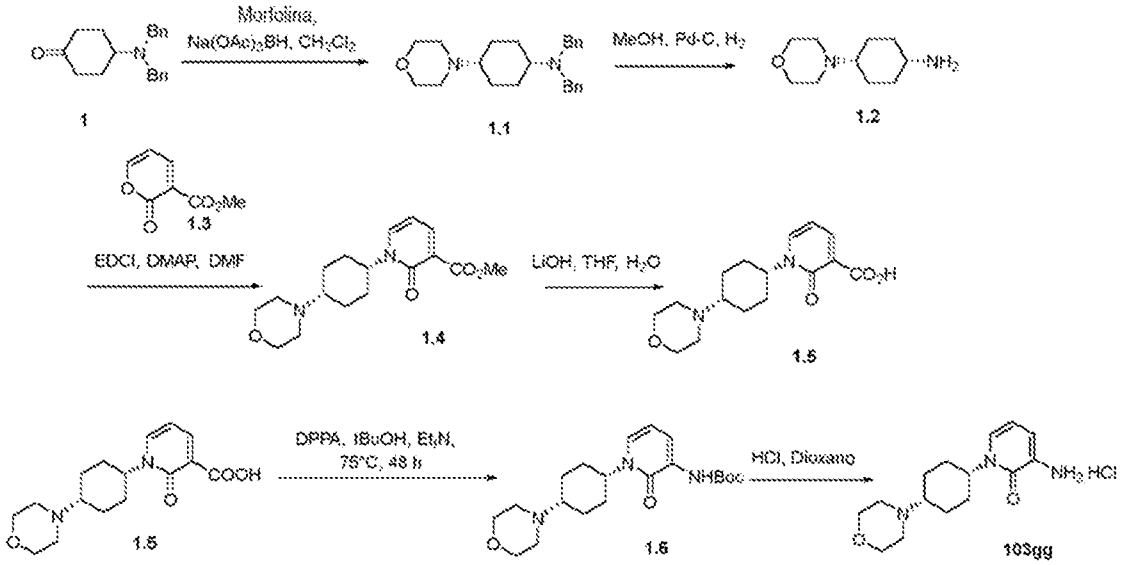


Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (1,40 g, 9,08 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (1,49 g, 9,08, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,6 g, 13,62 mol, 1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,27 g, 2,27 mmol, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.2** (0,62 g, 22,73%). MS (ES): *m/z* 301,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,62 g, 2,06 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,86 g, 20,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3** (0,35 g, 59,22%). MS (ES): *m/z*: 287,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,35 g, 1,22 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (3 ml) se añadió difenilfosforilazida (0,53 g, 1,95 mmol, 1,6 eq), trimetilamina (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 5% como eluyente para **1.4** (0,21 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 357,40 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103ff**. A **1.4** (0,21 g, 0,58 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se agitó con éter dietílico y se filtró para obtener **103ff** puro (0,11 g, 63,73%). MS (ES): *m/z* 294,74 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (10 g, 34,08 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (250 ml) se añadió morfolina (4,4 g, 51,12 mmol, 1,5 eq) y triacetoxihidroborato de sodio (10,8 g, 51,12 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para **1.1** (6,5 g, 52,32%). MS (ES): *m/z* 365,53 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1.1** (6,5 g, 17,83 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,5 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.2** (2,7 g, 82,17%). MS (ES): *m/z* 185,28 $[M+H]^+$.

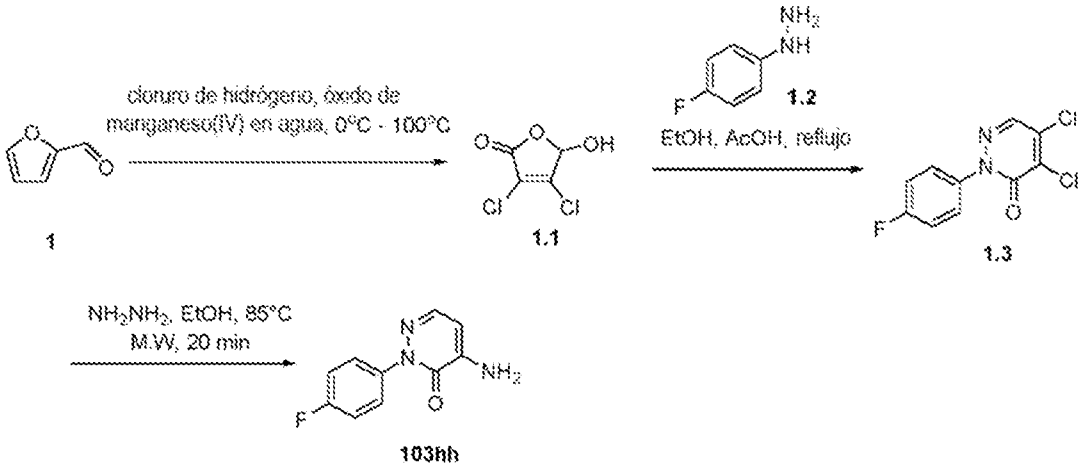
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.2** (2,7 g, 14,65 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió **1.3** (2,2 g, 14,65 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,6 g, 19,04 mol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,44 g, 3,66 mmoles, 0,25 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para **1.4** (1,2 g, 25,56%). MS (ES): *m/z* 321,39 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (1,2 g, 3,75 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (5 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (1,5 g, 37,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.5** (0,81 g, 70,59%). MS (ES): m / z: 307,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6.** A una solución de **1.5** (0,81 g, 2,64 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (10 ml) se añadió difenilfosforilazida (1,2 g, 4,48 mmol, 1,7 eq), trimetilamina (0,26 g, 2,64 mmol, 1,7 eq). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 5% como eluyente para **1.6** (0,41 g, 41,08%). MS (ES): *m/z* 378,49 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103gg**. A una solución de **1.6** (0,41 g, 1,09 mmol, 1,0 eq) en diclorometano seco (4 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (8 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener

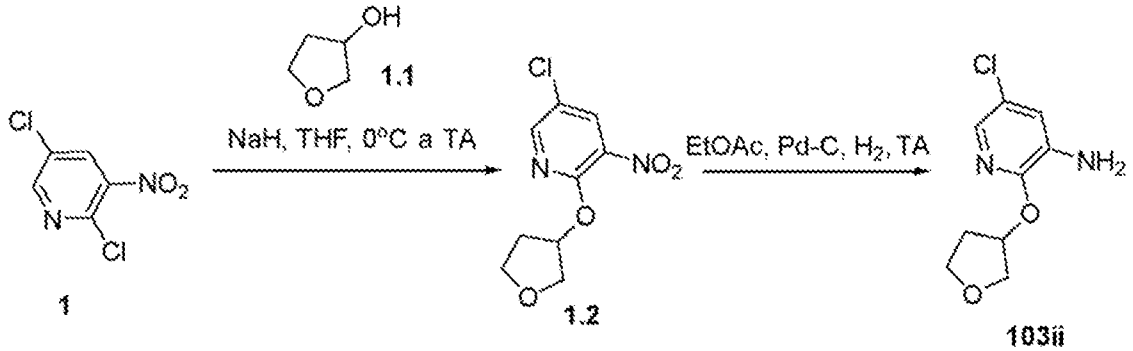
103gg (0,14 g, 41,07%). MS (ES): *m/z* 314,83 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de dióxido de manganeso (3,2 g, 374,65 mmol, 3,6 eq) en ácido clorhídrico (200 ml) a 0°C se añadió **1** (10 g, 104,07 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 min. Nuevamente se añadió dióxido de manganeso (1,8 g, 208,14 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el residuo se disolvió en éter y se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (5 g, 28,43%). MS (ES): *m/z* 169,96 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.1** (5 g, 29,59 mmol, 1,0 eq) y **1.2** (3,7 g, 29,59 mmol, 1,0 eq) en etanol (80 ml) se añadió ácido acético (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A esto se añadió agua y el sólido se filtró, y se secó bien para obtener **1.3** (2,6 g, 33,91%). MS (ES): *m/z* 260,06 $[M+H]^+$.

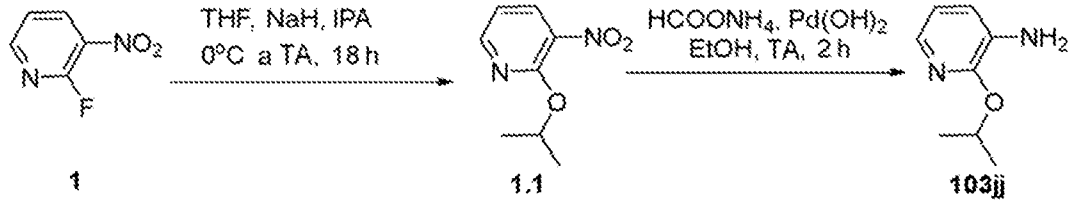
Síntesis del compuesto **103hh**. A una solución de **1.3** (2,6 g, 10,04 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,9 g, 100,4 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 20 min en microondas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 5% como eluyente para obtener **103hh** puro (0,50 g, 24,28%). MS (ES): *m/z* 206,19 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 5,18 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,311 g, 7,77 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,502 g, 5,70 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 13% para obtener **1.2** puro (0,350 g, 27,61%), MS (ES): *m/z* 245,63 $[M+H]^+$.

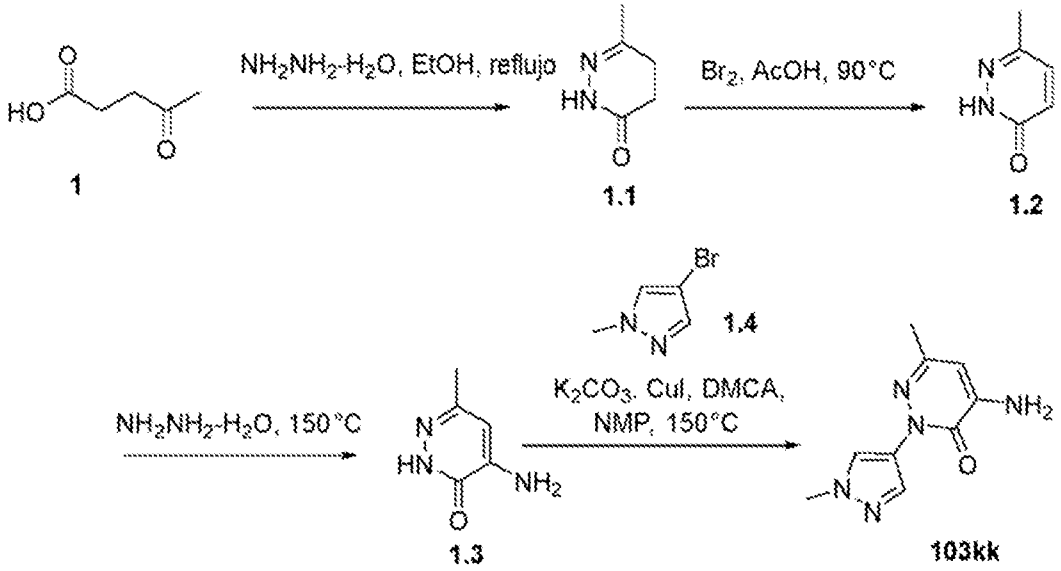
Síntesis del compuesto **103ii**. A una solución de **1.2** (0,350 g, 1,43 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (20 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,160 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este

se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 17% para obtener **103ii** puro (0,165 g, 53,73%). MS (ES): *m/z* 215,05 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una suspensión enfriada de hidruro de sodio (0,35 g, 14,78 mmol, 1,05 eq) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió isopropanol (2,1 g, 14,78 mmol, 1,05 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min seguido de la adición de **1** (2 g, 14,08 mmol, 1,0 eq). Nuevamente la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 70% como eluyente para obtener **1.1** puro (1,3 g, 50,70%). MS (ES): *m/z* 182,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103jj**. A una solución de **1.1** (1,3 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) en etanol (60 ml) se añadió formiato de amonio (2,2 g, 35,7 mmol, 5,0 eq) e hidróxido de paladio (0,20 g). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103jj** (1,05 g, 96,68%). MS (ES): *m/z* 153,20 $[M+H]^+$



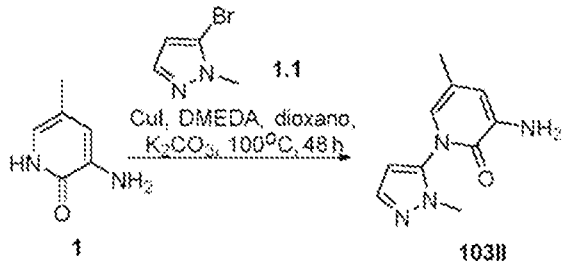
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (5 g, 0,43 mmol, 1,0 eq) en etanol (30 ml), se añadió hidrato de hidrazina (25,8 g, 0,51 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (4,5 g, 93,20%). MS (ES): *m/z* 113,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (4,5 g, 40,13 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (40 ml), se añadió bromo (4,8 g, 60,19 mmol, 1,5 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se transfirió a una solución saturada de bicarbonato, se filtró y se lavó con agua. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.2** (2,5 g, 56,57%). MS (ES): *m/z* 111,12 $[M+H]^+$.

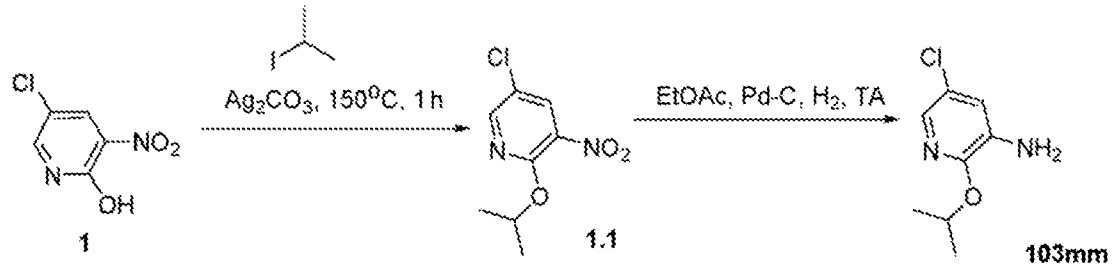
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (2,5 g, 22,70 mmol, 1,0 eq) se añadió hidrato de hidrazina (2,6 g, 52,21 mmol, 2,3 eq). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando metanol en diclorometano al 5% como

eluyente para **1.3** (0,60 g, 21,12%). MS (ES): *m/z* 125,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103kk**. A una solución de **1.3** (0,60 g, 4,79 mmol, 1,0 eq) en N-metil-2-pirrolidona (20 ml) se añadió **1.4** (0,92 g, 5,74 mmol, 1,2 eq), dimetilacetamida (0,34 g, 2,39 mmol, 0,5 eq), yoduro de cobre (0,91 g, 4,79 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,58 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando metanol en diclorometano al 2% como eluyente para **103kk** (0,50 g, 50,81%). MS (ES): *m/z* 206,22 $[M+H]^+$.

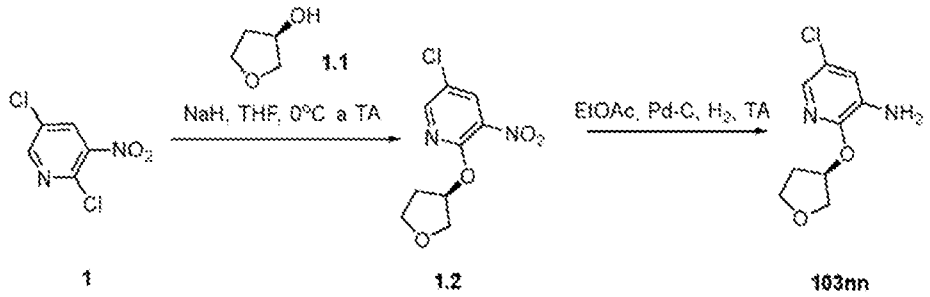


Síntesis del compuesto **103ll**. A una solución de **1.** (2 g, 16,11 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió **1.1** (3,1 g, 19,33 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (4,4 g, 32,22 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,42 g, 4,83 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,45 g, 2,41 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **103ll** (Rendimiento: 3,95%). MS (ES): *m/z* 205,23 $[M+H]^+$.



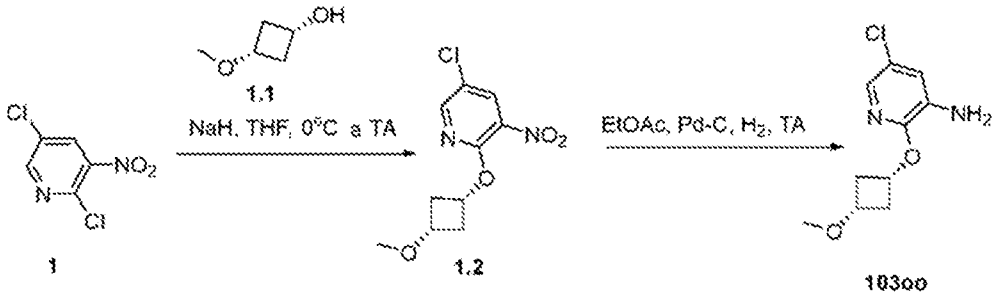
Síntesis del compuesto **1.1.** A **1.** (1,5 g, 8,59 mmol, 1,0 eq), se añadió gota a gota carbonato de plata (2,8 g, 10,30 mmol, 1,2 eq) y 2-yodopropano (1,7 ml, 17,78 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante acetato de etilo en hexano al 2% para obtener **1.1** puro (1,1 g, 59,09%). MS (ES): *m/z* 217,62 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103mm**. A una solución de **1.1** (1,1 g, 5,08 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103mm** (0,70 g, 73,86%). MS (ES): *m/z* 187,64 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una suspensión de hidruro de sodio (0,55 g, 23,32 mmol, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C se añadió **1.1** (1,5 g, 17,10 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min seguido de la adición de **1** (3 g, 15,55 mmol, 1,0 eq) a la misma temperatura. Nuevamente la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,75 g, 19,72%). MS (ES): *m/z* 245,66 $[M+H]^+$.

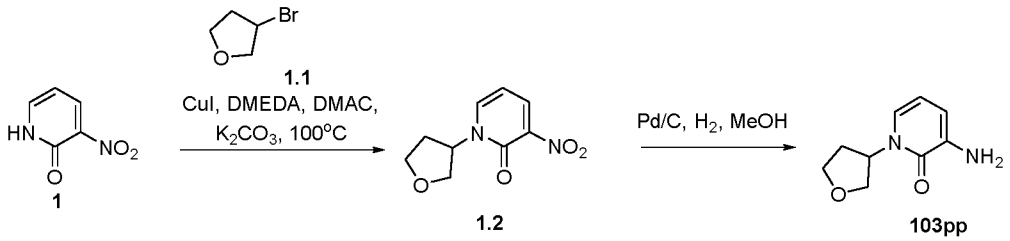
Síntesis del compuesto **103nn**. A una solución de **1.2** (0,75 g, 3,07 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103nn** (0,50 g, 75,98%). MS (ES): *m/z* 215,65 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **103qq**. para obtener **1.1.**

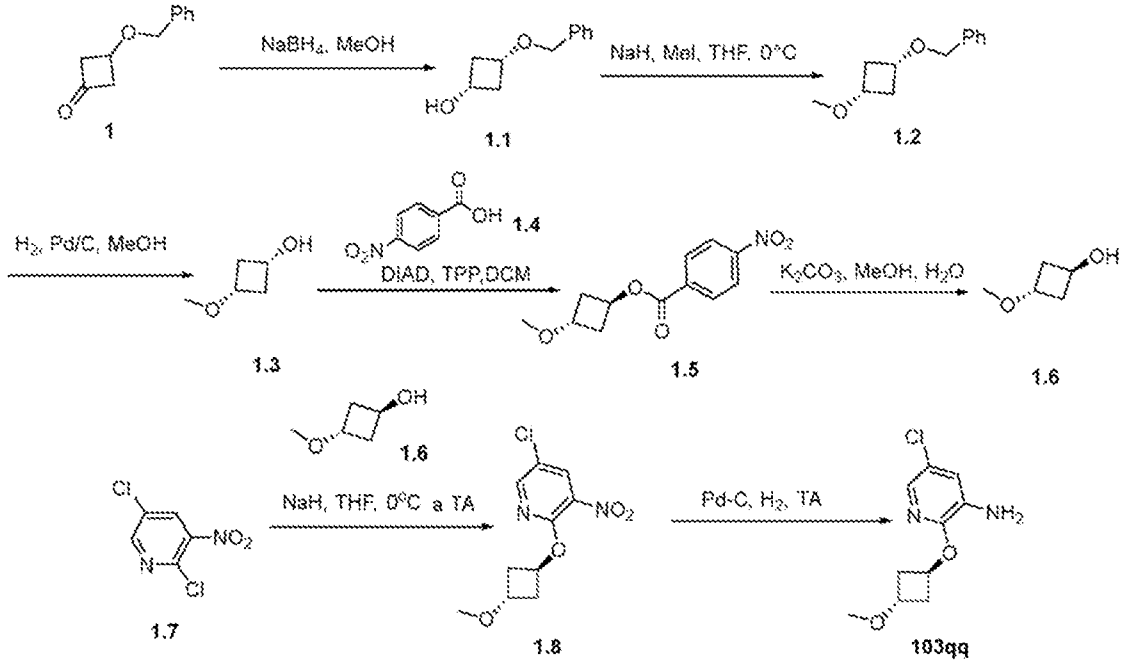
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (0,407 g, 3,99 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió hidruro de sodio (0,159 g, 3,99 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1** (0,700 g, 3,63 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.2** puro (0,550 g, 58,62%), MS (ES): *m/z* 259,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103oo**. A una solución de **1.2** (0,550 g, 2,13 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,200 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103oo** (0,432 g, 88,84%). MS (ES): *m/z* 229,68 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (1 g, 7,14 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (1,29 g, 8,57 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,97 g, 14,28 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,269 g, 1,42 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,251 g, 2,85 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,4% para obtener **1.2** puro (0,650 g, 43,32%). MS (ES): *m/z* 211,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103pp**. A una solución de **1.2** (0,650 g, 3,09 mmol, 1,0 eq) en metanol (7 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,100 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103pp** (0,407 g, 73,03%). MS (ES): *m/z* 181,21 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (5,0 g, 28,3 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (1,6 ml, 42,5, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.2** puro. (3,5 g, 69,21%). MS (ES): *m/z* 179,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (3,5 g, 19,64 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió hidruro de sodio (1,18 g, 29,46 mmol, 1,5 eq) seguido de yoduro de metilo (1,84 ml, 29,46 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.2** bruto (3,1 g, 82,11%), MS (ES): *m/z* 193,26 $[M+H]^+$.

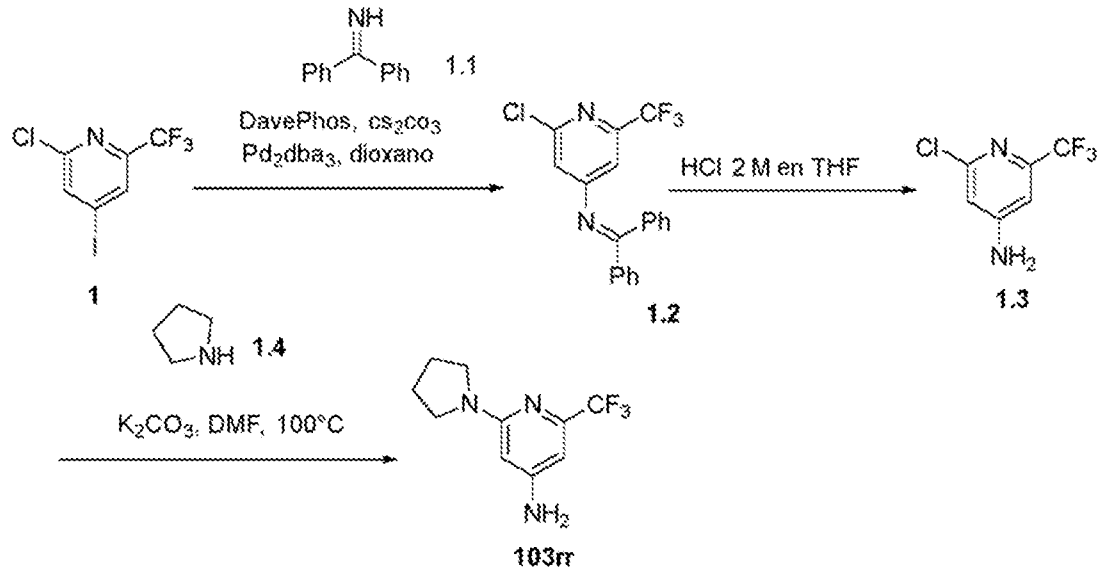
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (3,1 g, 16,12 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 ml), se añadió paladio sobre carbón (1,5 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.3** (1,6 g, 97,16%). MS (ES): *m/z* 103,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.3** (0,700 g, 6,85 mmol, 1 eq) en diclorometano (16 ml) se añadió **1.4** (1,15 g, 6,85 mmol, 1 eq) y trifenilfosfina (2,15 g, 8,22 mmol, 1,2 eq). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,66 g, 8,22 mmol, 0,15 eq) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 15% para obtener **1.5** puro (0,480 g, 27,88%). MS (ES): *m/z* 252,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,480 g, 1,91 mmol, 1 eq) en metanol (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,527 g, 3,82 mmol, 2 eq) y agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.6** (0,190 g, 97,37%). MS (ES): *m/z* 103,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución enfriada de **1.6** (0,166 g, 1,63 mmol, 1,05 eq) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hidruro de sodio (0,042 g, 1,63 mmol, 1,05 eq) seguido de **1.7** (0,300 g, 1,55 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.8** puro (0,180 g, 44,77%), MS (ES): *m/z* 259,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103qq**. A una solución de **1.8 (**0,180 g, 0,695 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,150 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103qq** (0,100 g, 62,84%). MS (ES): *m/z* 229,68 $[M+H]^+$.

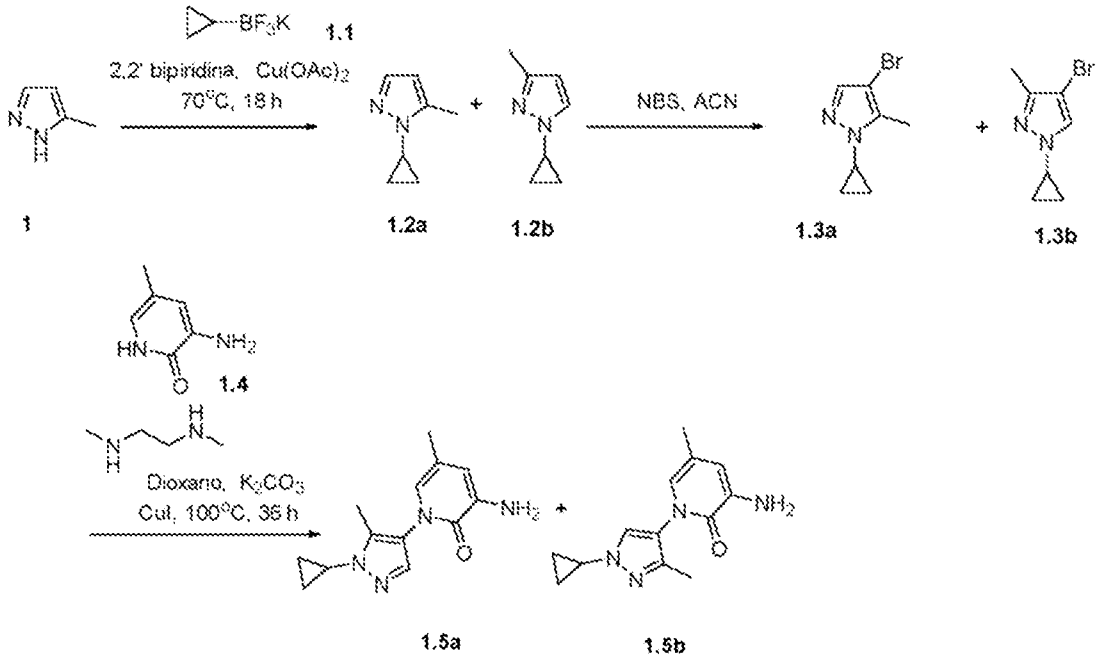


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (5 g, 16,26 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió **1.1** (3,29 g, 17,89 mmol, 1,1 eq), carbonato de cesio (13,21 g, 40,65 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,744 g, 0,813 mmol, 0,05 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,480 g, 1,22 mmol, 0,075 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo

con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 6% como eluyente para obtener **1.2** puro (2,8 g, 47,72%). MS (ES): *m/z* 361,76. $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución enfriada de **1.2** (2,8 g, 7,76 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (28 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 M (2,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **1.3** puro (1,4 g, 91,77%). MS (ES): *m/z* 197,56 $[M+H]^+$.

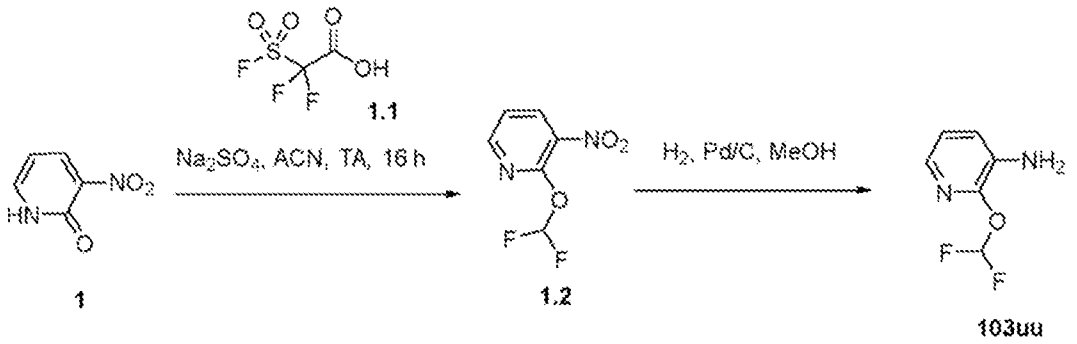
Síntesis del compuesto **103rr**. A una solución de **1.3** (1,4 g, 7,12 mmol, 1 eq) y **1.4** (0,760 g, 13,47 mmol, 1,5 eq) en dimetilformamida (14 ml) se añadió carbonato de potasio (2,45 g, 17,8 mmol, 2,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **103rr** puro (0,720 g, 43,72%). MS (ES): *m/z* 232,22 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2a y 1.2b**. A una solución de **1** (15 g, 182,69 mmol, 1 eq) y **1.1** (54,07 g, 365,38 mmol, 2 eq) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se añadió carbonato de sodio (50,422 g, 365,38 mmol, 2 eq), acetato de cobre (33,25 g, 182,69 mmol, 1 eq) y 2,2-bipiridina (28,499 g, 182,69 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con oxígeno seguido de calentamiento a 70°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener (**1.2a+1.2b)** (9,2 g, 41,22%). MS (ES): *m/z* 123,17 $[M+H]^+$.

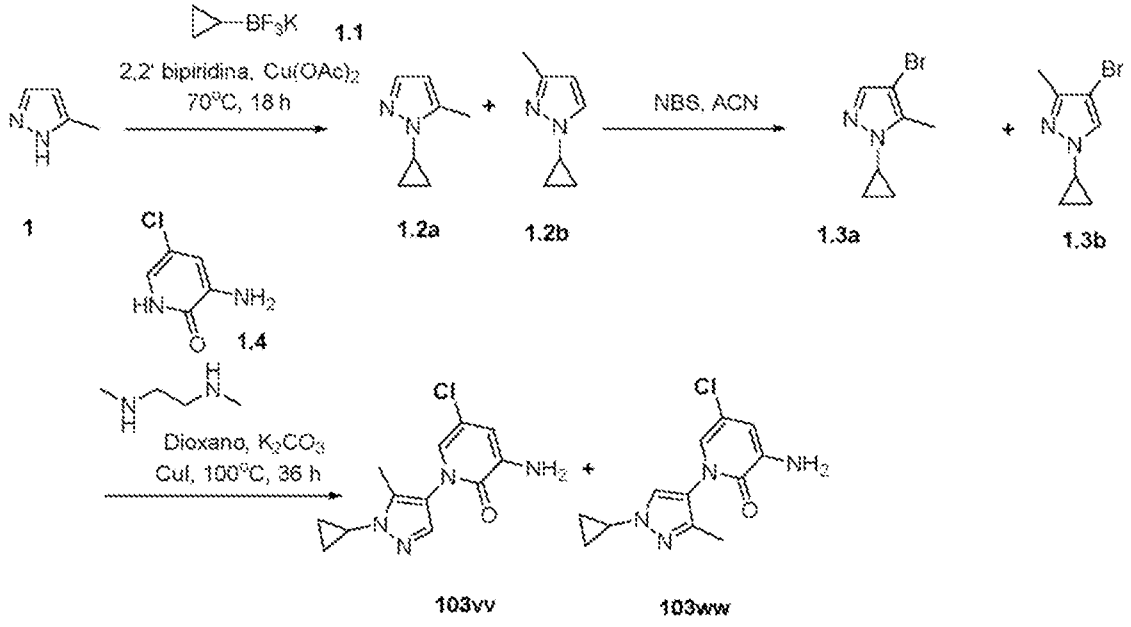
Síntesis del compuesto **1.3a y 1.3b.** A una solución enfriada de (**1.2a+1.2b)** (9,2 g, 75,30 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (92 ml) se añadió N-bromosuccinimida (14,717 g, 82,83 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.3a+1.3b** (6 g, 39,63%). MS (ES): *m/z* 202,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103ss** y **103tt.** A una solución de (**1.3a+1.3b)** (2 g, 9,95 mmol, 1,0 eq) y **1.4** (2,47 g, 19,89 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2,74 g, 19,89 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,566 g, 2,98 mmol, 0,3 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,263 g, 2,98 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **103ss** puro (0,155 g, 6,38%). MS (ES): *m/z* 245,30 $[M+H]^+$ y **103tt** (0,163 g, 6,71%). MS (ES): *m/z* 245,30 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (2 g, 14,28 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (20 ml), se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (3,0 g, 17,13 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 20% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,80 g, 29,48%). MS (ES): *m/z* 191,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103uu**. A una solución de **1.2** (0,80 g, 4,21 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbón (0,10 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **103uu** (0,60 g, 89,04%). MS (ES): *m/z* 161,12 $[M+H]^+$.

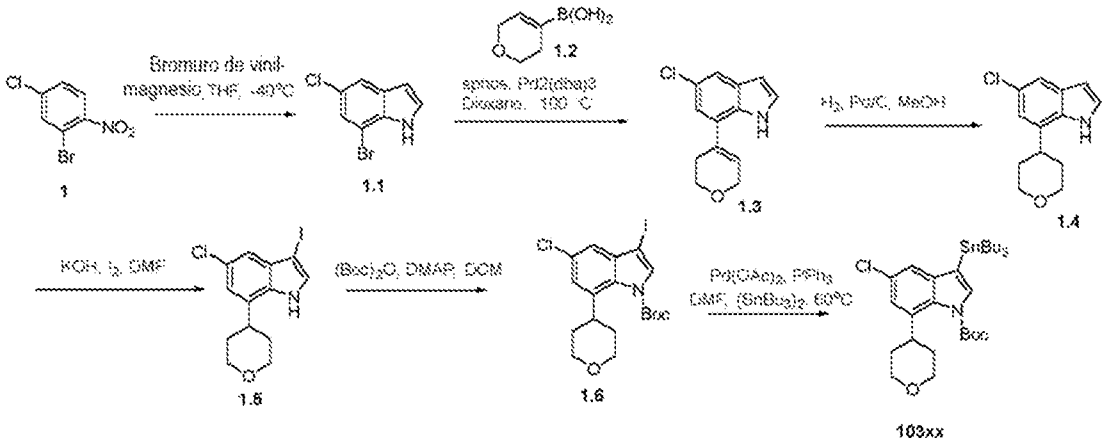


Síntesis del compuesto **1.2a** y **1.2b**. A una solución de **1** (15 g, 182,69 mmol, 1 eq) y **1.1** (54,07 g, 365,38

mmol, 2 eq) en 1,2-dicloroetano (150 ml) se añadió carbonato de sodio (50,422 g, 365,38 mmol, 2 eq), acetato de cobre (33,25 g, 182,69 mmol, 1 eq) y 2,2-bipiridina (28,499 g, 182,69 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con oxígeno seguido de calentamiento a 70°C durante 18 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener (**1.2a+1.2b)** (9,2 g, 41,22%). MS (ES): *m/z* 123,17 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3a** y **1.3b.** A una solución enfriada de (**1.2a+1.2b)** (9,2 g, 75,30 mmol, 1,0 eq), en acetonitrilo (92 ml) se añadió N-bromosuccinimida (14,717 g, 82,83 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.3a+1.3b** (6 g, 39,63%). MS (ES): *m/z* 202,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103vv** y **103ww**. A una solución de (**1.3a+1.3b)** (3 g, 14,92 mmol, 1,0 eq) y **1.4** (2,63 g, 29,84 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió carbonato de potasio (4,12 g, 29,84 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,850 g, 4,47 mmol, 0,3 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,393 g, 4,47 mmol, 0,3 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 100°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **103vv** puro (0,200 g, 6,38%). MS (ES): *m/z* 265,71 $[M+H]^+$ y **103ww** (0,120 g, 3,04%). MS (ES): *m/z* 265,71 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de 1 (10 g, 42,49 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió bromuro de vinilmagnesio (16,69 g, 127,47 mmol, 3,0 eq) gota a gota a -40°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.1** puro (2,5 g, 25,65%). MS (ES): *m/z* 231,49 $[M+H]^+$.

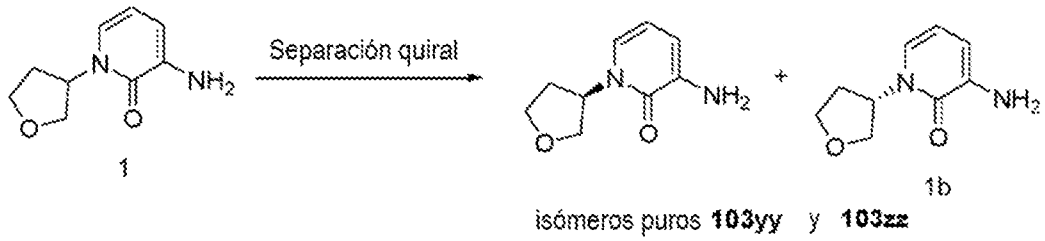
Síntesis del compuesto **1.3.** A una solución de **1.1** (2,5 g, 10,85 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió **1.2** (1,46 g, 11,39 mmol, 1,05 eq) y carbonato de cesio (7,05 g, 21,7 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,178 g, 0,434 mmol, 0,04 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,397 g, 0,434 mmol, 0,04 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 11% para obtener **1.3** puro (1,6 g, 63,12%). MS (ES): *m/z* 234,70 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3**. (1,6 g, 6,86 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,250 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 20% para obtener **1.4** puro (1,2 g, 74,36%). MS (ES): *m/z* 236,71 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (1,2 g, 5,09 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (7 ml) se añadió hidróxido de potasio (1,08 g, 20,36 mmol, 4 eq) y una solución de yodo (1,29 g, 5,09 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, se generó sólido, se filtró, se secó a presión reducida para obtener **1.5** puro (1,1 g, 59,75%). MS (ES): *m/z* 362,61 $[M+H]^+$.

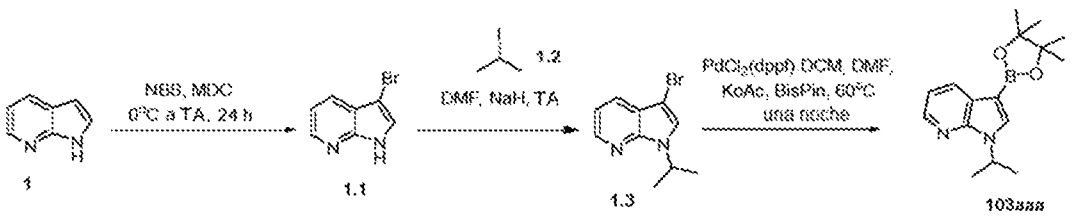
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (1,1 g, 3,04 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (15 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,037 g, 0,303 mmol, 0,1 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,80 g, 3,65 mmol, 1,2 eq) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 6% para obtener **1.6** puro (1 g, 71,20%). MS (ES): *m/z* 462,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103xx**. A una solución de **1.6** (0,600 g, 1,30 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (15 ml), se añadió hidruro de tributilestaño (0,580 g, 1,36 mmol, 1,05 eq), acetato de paladio (0,015 g, 0,065 mmoles, 0,05 eq) y trifenilfosfina (0,003 g, 0,01 mmol, 0,008 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego la reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **103xx** bruto (0,860 g). MS (ES): *m/z* 626,23 $[M+H]^+$ [se utilizó el producto bruto directamente para la siguiente etapa].



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **103pp**. para obtener **1**.

Síntesis del compuesto **103yy** y **103zz.** Los isómeros de **1** (0,407 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK IG 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura. (0,121 g). MS (ES): *m/z* 181,09 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99%, pureza por HPLC quiral: 97%. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura. (0,112 g). MS (ES): *m/z* 181,09 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98%, pureza por HPLC quiral: 96%.

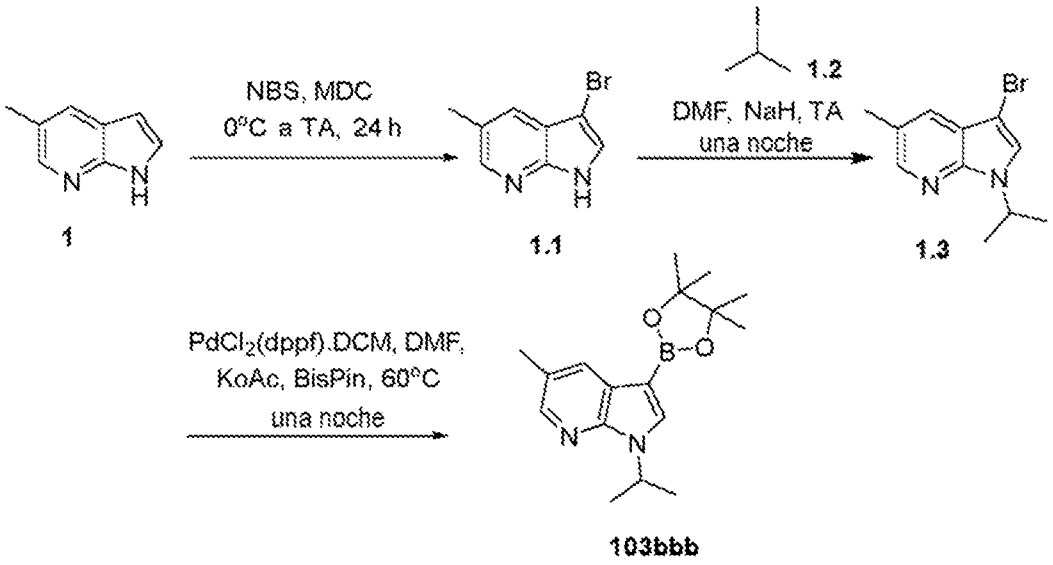


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (1 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml), se añadió N-bromosuccinimida (1,65 g, 9,30 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 9% para obtener **1.1** puro (1,4 g, 83,94%). MS (ES): *m/z* 198,04 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.1** (1,4 g, 7,11 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió hidruro de sodio (0,446 g, 11,16 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.2** (1,45 g, 8,53 mmol, 1,2 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.3** puro (1,2 g, 70,63%), MS (ES): *m/z* 240,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103aaa**. A una solución de **1.3** (1,2 g, 5,02 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (15 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (3,81 g, 15,06 mmol, 3 eq), acetato de potasio (1,23 g, 12,5 mmoles, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,409 g, 0,502 mmol, 0,1 eq) y se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 10% como eluyente para obtener **103aaa** puro (0,800 g, 55,70%). MS (ES): *m/z* 287,18 $[M+H]^+$.

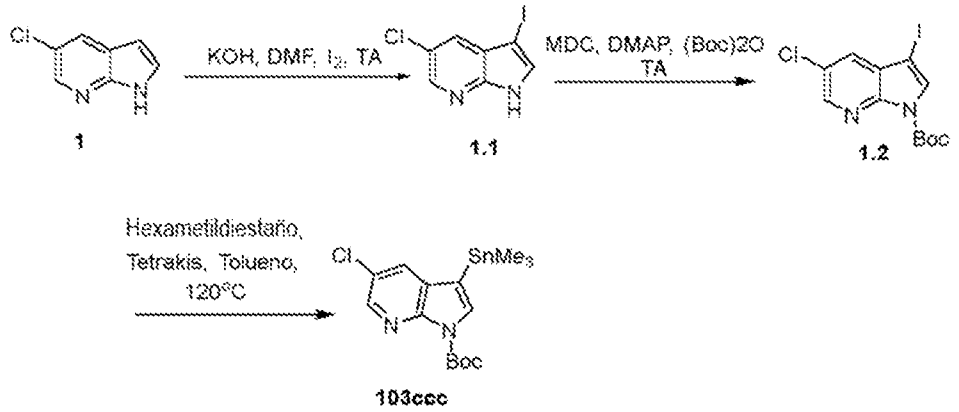


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (3 g, 22,70 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml), se añadió N-bromosuccinimida (4,44 g, 24,97 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 9% para obtener **1.1** puro (1,5 g, 31,31%). MS (ES): *m/z* 212,06 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1.1** (1,5 g, 7,14 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (15 ml) se añadió hidruro de sodio (0,188 g, 7,85 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de **1.2** (1,33 g, 7,85 mmol, 1,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 7% para obtener **1.3** puro (1,1 g, 61,14%), MS (ES): *m/z* 254,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103bbb**. A una solución de **1.3** (1,1 g, 4,35 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (12 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (3,30 g, 13,05 mmol, 3 eq), acetato de potasio (1,06 g, 10,87 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadió [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,355 g, 0,435 mmol, 0,1 eq) y se desgasificó nuevamente durante 5 min. La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 11% como eluyente para obtener **103bbb** puro (0,800 g, 61,33%). MS (ES): *m/z* 301,21 $[M+H]^+$.

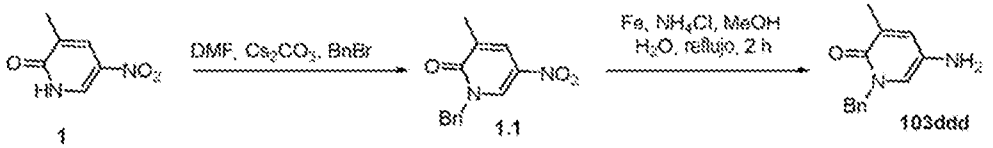


1 1.1 1.2 103ccc

Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1** (5 g, 32,77 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (50 ml) se añadió hidróxido de potasio (7,34 g, 131,08 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min, se añadió yodo (8,32 g, 32,77 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada. El sólido precipitado se filtró, se secó bien para obtener **1.1** puro (4,3 g, 47,12%). MS (ES): *m/z* 279,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.1** (4,3 g, 15,44 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (43 ml), se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,188 g, 1,54 mmol, 0,1 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,70 g, 16,98 mmol, 1,1 eq) a la misma temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.2** bruto (4 g, 68,42%). MS (ES): *m/z* 379,59 $[M+H]^+$. [Se utilizó el producto bruto directamente para la siguiente etapa].

Síntesis del compuesto **103ccc**. A una solución de **1.2.** (4 g, 10,57 mmol, 1,0 eq) en tolueno (40 ml), se añadió paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (1,22 g, 1,06 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, después se añadió hexametildiestaño (5,18 g, 15,85 mmol, 1,5 eq) y la reacción se agitó a 120°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando como eluyente acetato de etilo en hexano al 0,2% para obtener **103ccc** puro (1,5 g, 34,17%). MS (ES): *m/z* 416,51 $[M+H]^+$.



1 1.1 103ddd

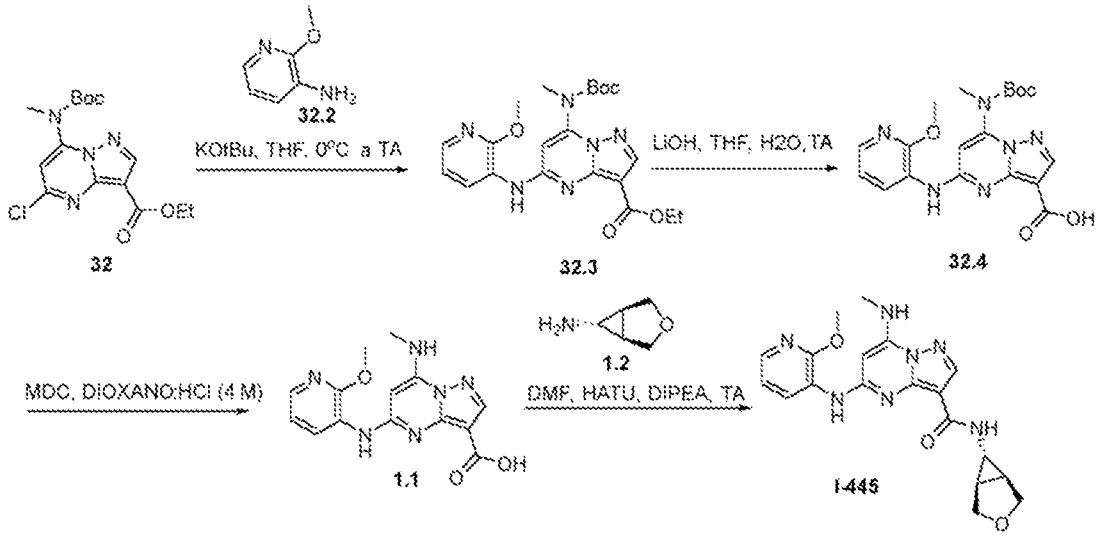
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (5,0 g, 32,44 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (50 ml), se añadió bromuro de bencilo (31,823 g, 97,32 mmol, 1,5 eq) y carbonato de cesio (8,32 g, 48,66 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se combinó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 12% para obtener **1.1** puro (3,2 g, 40,38%). MS (ES): *m/z* 245,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **103ddd**. A una solución de **1.1** (3,2 g, 13,10 mmol, 1,0 eq) en metanol: agua (39 ml, 10:2) se añadió cloruro de amonio (1,40 g, 26,2 mmol, 2 eq) y se añadió hierro en polvo (3,67 g, 65,5 mmol, 5 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera

y se combinó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,8% para obtener **103ddd** puro (1,65 g, 58,78%). MS (ES): *m/z* 215,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104: Síntesis de los compuestos que comprenden N-((1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

104.1. Síntesis de N-((1R, 5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-445**)



Síntesis del compuesto **32**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **32**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.3**. A una solución enfriada de **32**. (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) y **32.2** (0,174 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **32.3** puro (0,630 g, 96,22%). MS (ES): *m/z* 442,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.4**. A una solución de **32.3** (0,600 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,312 g, 13,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **32.4** puro (0,400 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

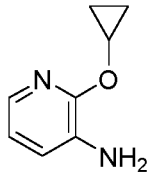
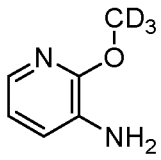
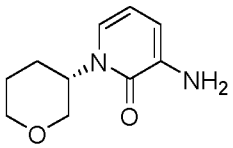
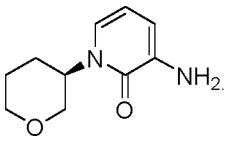
Síntesis del compuesto **1.1.** A **32.4** (0,400 g, 0,96 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (2 ml, 4 M) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **1.1** (0,3 g, 98,89%), MS (ES): *m/z* 315,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-445**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-445** (0,043 g, 42,72%), MS (ES): *m/z* 396,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,52%, pureza por HPLC: 99,60%, pureza por HPLC quiral: 99,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95-7,91 (q, *J*=4Hz, 2H), 7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,65-3,63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,94-2,97 (m, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,24 (s, 2H).

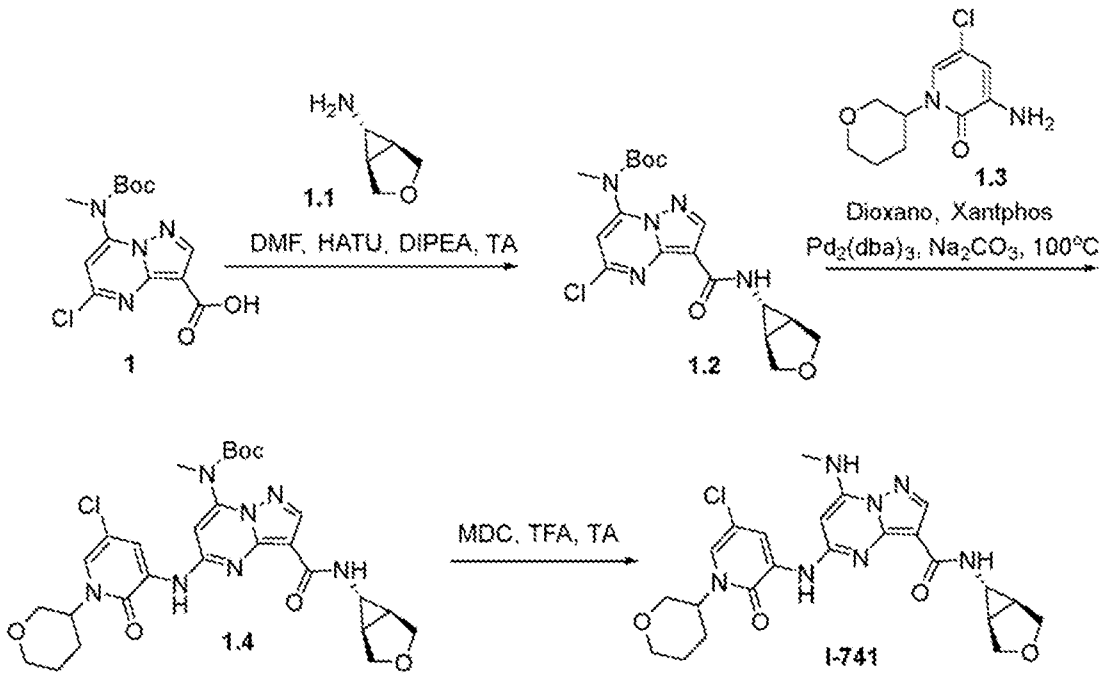
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla **50** a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **32.2** del

esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 50

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-446		MS (ES): *m/z* 422,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,52%, pureza por HPLC: 99,65%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,7 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,14(s, 1H), 7,97-7,91 (q, *J*=4Hz, 8 Hz, 2H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,87-3,85 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,64-3,62 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 4H),1,66 (s, 2H), 0,80-0,69 (m, 4H).
I-447		MS (ES): *m/z* 399,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,52%, pureza por HPLC: 97,48%, pureza por HPLC quiral: 97,74%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95-7,91 (q, *J*=4Hz, 8Hz, 2H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,88-3,86 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,65-3,63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,24 (bs, 1H).
I-650		MS (ES): *m/z* 466,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,52%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,69-3,67 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 3,61-3,56 (t, *J*= 10,0 Hz, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*= 8,8 Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H).
I-651		MS (ES): *m/z* 466,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,64%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,92-3,90 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69-3,67 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,79 (m, 1H).

104.2. Síntesis de N-((1R,5S,6r)-3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)-5-((5-cloro-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-741**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

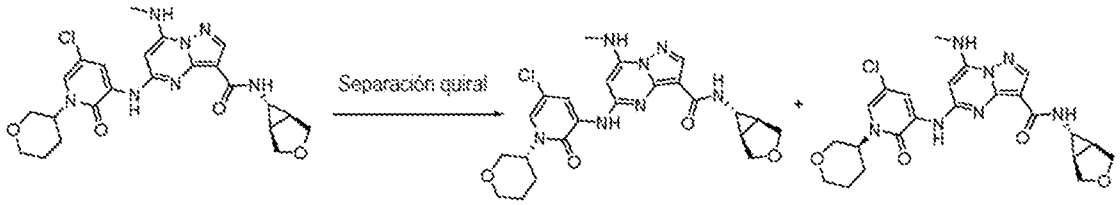
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,160 g, 42,73%), MS (ES): 408,14 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-711** para obtener **1.3**. (Rendimiento: 67,65%), MS (ES): *m/z* 229,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,120 g, 50,98%), MS (ES): 601,22 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-741**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-741** (0,075 g, 75,02%), MS (ES): 500,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,14%, pureza por HPLC: 96,06%, HPLC quiral: 47,41% 47,09%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,27 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,64 (bs, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,86 (bs, 1H), 3,90-3,88 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 3,83 (bs, 2H), 3,67-3,65 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 3,51-3,46 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,76 (bs, 3H), 1,24 (bs, 3H).

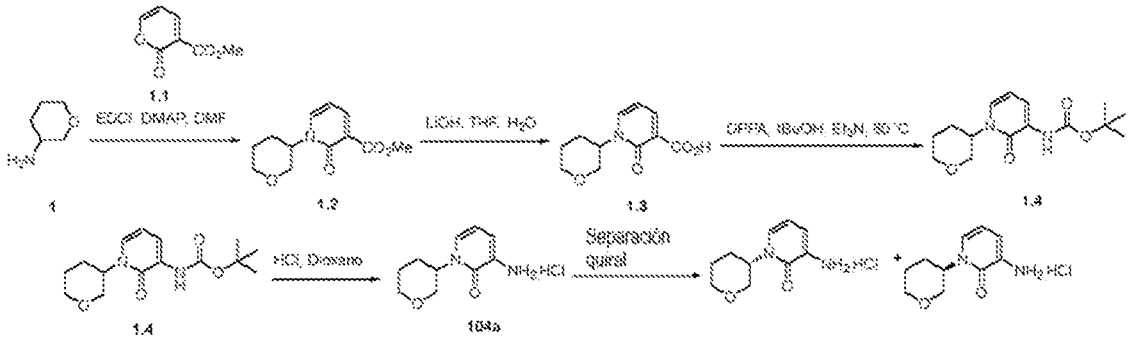
104.3. Separación quiral del compuesto **I-741**



Síntesis de los compuestos **I-799** e **I-800**. Los isómeros de **I-741** (0,075 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK IB (250 mm * 4,6 mm, 5u) en DEA al 0,1% en HEXANO_ IPA: metanol (50:50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras.

La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,021 g). MS (ES): *m/z* 500,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,58%, pureza por HPLC: 96,29%, pureza por HPLC quiral: 99,04%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,26-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J* =3,2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,88-4,84 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,67-3,63 (t, *J*=16 Hz, 3H), 3,52-3,46 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,021 g). MS (ES): *m/z* 500,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,31%, pureza por HPLC quiral: 98,02%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,26-8,27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J* =3,2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,88-4,84 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,67-3,63 (t, *J*=16 Hz, 3H), 3,52-3,46 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H).



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,65 g, 6,49 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (1,0 g, 6,49 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,65 g, 8,43 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,62 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.2** (0,6 g, 39,35%). MS (ES): *m/z* 238,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,6 g, 2,53 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (1,06 g, 25,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,5 g, 88,57%). MS (ES): *m/z* 224,23 $[M+H]^+$.

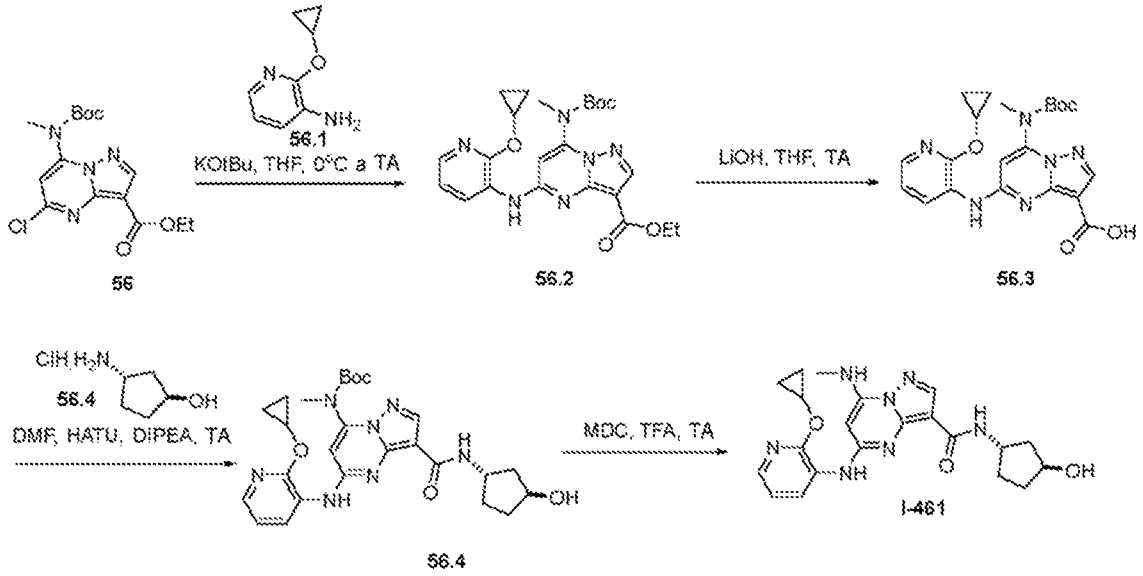
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,70 g, 3,14 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (8 ml) se añadió trietilamina (0,54 g, 5,33 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,12 g, 5,33 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,6 g, 65,00%). MS (ES): *m/z* 295,35 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **104a**. A una solución enfriada de **1.4** (0,6 g, 2,04 mmol, 1 eq) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **104a** puro (0,4 g, 85,06%). MS (ES): *m/z* 231,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **104b** y **104c**. Los isómeros de **104a** (0,4 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK IB 250 mm * 4,6 mm, 5u) en dietilamina al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 y fracción-2 puras. La fracción-1 se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la fracción-1 pura (0,15 g). MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,84% HPLC quiral: 98%, la fracción-2 se concentró a presión reducida a 30°C, para dar la Fracción-2 pura (0,14 g). MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,90%, HPLC quiral: 99%.

Ejemplo 105: Síntesis de compuestos que comprenden N-(3-hidroxiciclopentil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

105.1. Síntesis de 5-((2-ciclopropoxipiridin-3-il)amino)-N-(3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-461**)



56.4

Síntesis del compuesto **56**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **56**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **56.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 55 de **I-215** para obtener **56.1.**

Síntesis del compuesto **56.2.** A una solución enfriada de **56**. (3,0 g, 8,46 mmol, 1,0 eq), y **56.1** (1,27 g, 8,46 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (16,9 ml, 16,92 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **56.2** puro (2,45 g, 61,84%). MS (ES): *m/z* 469,5 $[M+H]^+$.

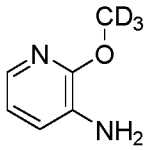
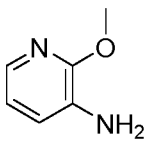
Síntesis del compuesto **56.3**. A una solución de **56.2** (2,4 g, 5,12 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (80 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (2,150 g, 51,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **56.3** puro (1,8 g, 79,78%). MS (ES): *m/z* 441,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-461**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-461** (0,150 g, 97,60%), MS (ES): *m/z* 424,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, pureza por HPLC quiral: 50,06% + 49,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,64-7,62 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,56-4,55 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,14 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,89-1,88 (m, 2H), 1,46-1,44 (bs, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,79-0,76 (m, 4H).

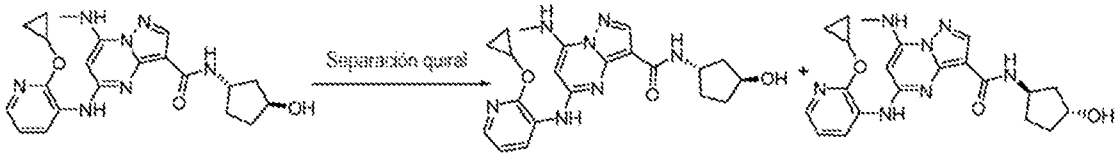
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 51 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **56.1** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 51

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización

I-462	 **1**	MS (ES): *m/z* 401,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, HPLC quiral: (50,04%, 49,95%) RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,92-2,90 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).
I-467		MS (ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 49,73%, 50,26%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,56 (bs, 1H), 1,45 (bs, 1H), 1,36-1,33 (m, 1H).

105.2. Separación quiral de **I-461**



Síntesis de los compuestos **I-489** e **I-490**. Los isómeros de **I-461** (0,120 g) se separaron utilizando una columna (CHIRALPAK AD-H (250 mm * 4,6 mm, 5u)) en DEA al 0,1% en MeOH como codisolvente (25%) con caudal de 3 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,040 g). MS (ES): *m/z* 424,38 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,33%, pureza por HPLC: 98,88%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,47-1,45 (bs, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 1H), 0,80-0,69 (m, 4H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,045 g). MS (ES): *m/z* 424,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,33%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 97,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,47-1,45 (bs, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,80-0,69 (m, 4H).

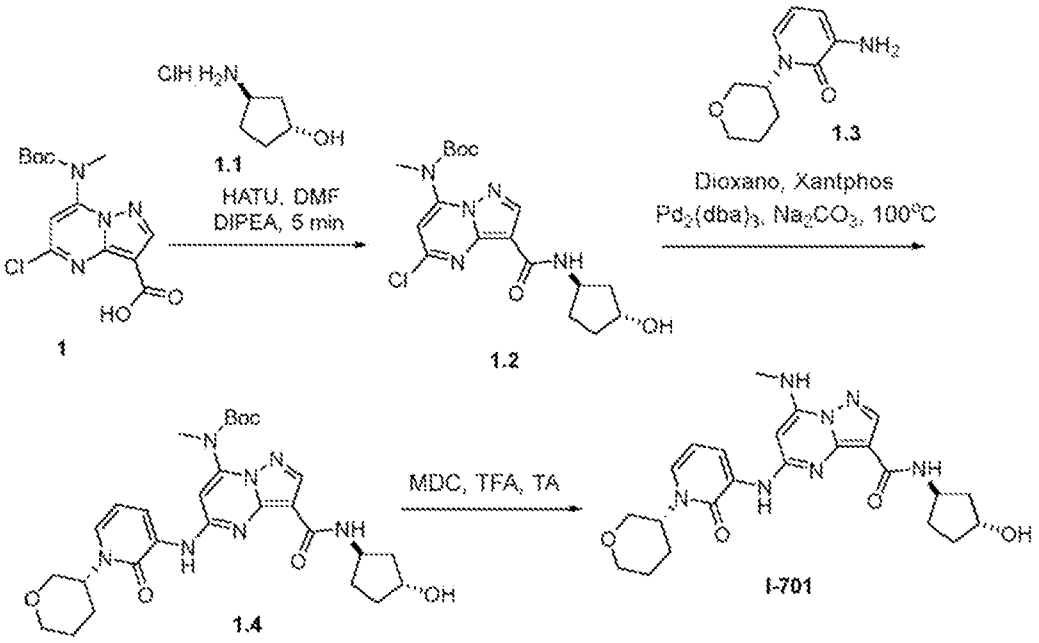
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 52 a continuación.

Tabla 52

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-467	**I-487** **I-488**	FR-a: MS(ES): *m/z* 398,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, pureza por HPLC quiral: 100%, ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,65-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (bs, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 398,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,36%, pureza por HPLC quiral: 96,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91(d, *J*=4Hz, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz ,1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,92-2,90 (bs, 3H), 2,69-2,67 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H).

I-462	**I-500** **I-501**	FR-a: MS(ES): *m/z* 401,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,65-7,63 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55-4,54 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 401,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,64%, pureza por HPLC quiral: 96,13%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,66-7,64 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H).
I-701	**I-728** **I-729**	FR-a: MS(ES): *m/z* 468,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,38%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 5H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,87-0,83 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 468,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,44%, pureza por HPLC quiral: 98,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,4Hz 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 5H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,23 (bs, 2H), 1,04-1,03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0,87-0,83 (m, 1H).
I-702	**I-738** **I-739**	FR-a: MS(ES): *m/z* 468,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,03%, pureza por HPLC: 99,90%, pureza por HPLC quiral: 99,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 4,28-4,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,64 (bs, 6H), 1,24 (bs, 1H), 1,18-1,14 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,85 (bs, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 468,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,75%, pureza por HPLC quiral: 98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,28-4,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,60 (bs, 6H), 1,24 (bs, 1H), 1,18-1,14 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 0,85 (bs, 1H).

105.3. Síntesis de N-(3-hidroxiciclopentil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-701**).



Síntesis del compuesto **1.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,6 g, 59,79%), MS (ES): *m/z* 410,1 $[M+H]^+$

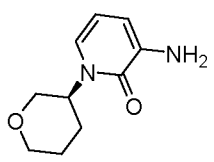
Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con los protocolos experimentales proporcionados para los compuestos intermedios. MS (ES): *m/z* 195,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4.** (0,140 g, 67,39%), MS (ES): *m/z* 568,28 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-701**: A **1.4** (0,140 g, 0,24 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **I-701** (0,110 g, 95,40%). MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,78%, pureza por HPLC: 97,41%, pureza por HPLC quiral: 49,80%, 50,19%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,74-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,76-1,62 (m, 5H), 1,19-1,16 (d, *J*=7,2Hz, 1H).

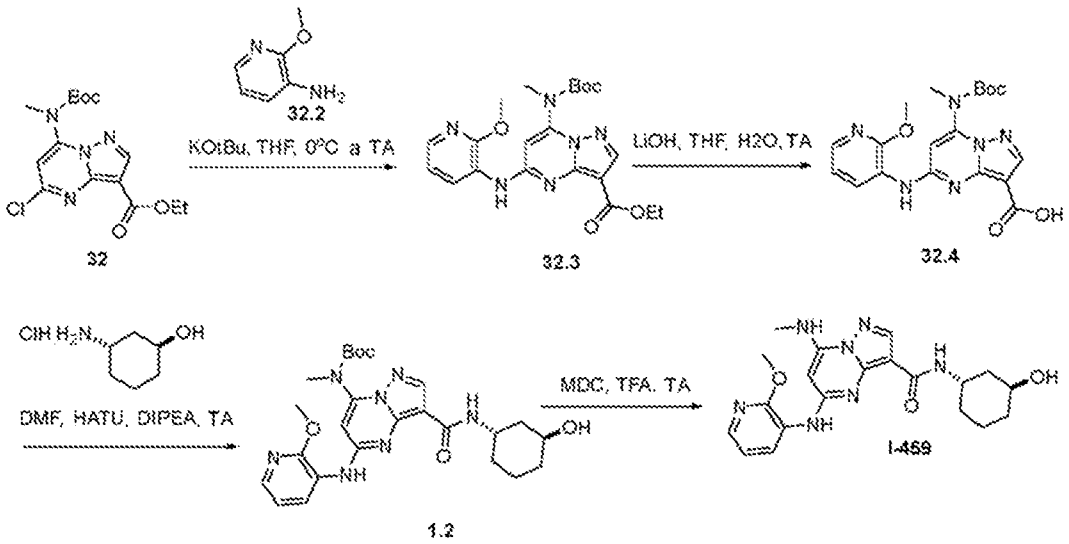
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 53 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 53

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-702		MS (ES): *m/z* 468,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 50,85%, 49,14%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,72-1,64 (m, 6H), 1,11-1,07 (t, *J*=6,8Hz, 2H).

Ejemplo 106: Síntesis del compuesto que comprende N-(3-hidroxiciclohexil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

106.1. Síntesis de N-(3-hidroxiciclohexil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-459**).



Síntesis del compuesto **32**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **32**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.3**. A una solución enfriada de **32**. (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) y **32.2** (0,174 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **32.3** puro (0,630 g, 96,22%). MS (ES): *m/z* 442,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.4**. A una solución de **32.3** (0,600 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,312 g, 13,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **32.4** puro (0,400 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

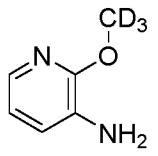
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,210 g, Rendimiento: 56,70%). MS (ES): *m/z* 512,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-459**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-459** (0,154 g, rendimiento: 91,18%). MS (ES): *m/z* 412,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,51%, pureza por HPLC: 95,08%, HPLC quiral: 50,01% y 48,68%. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,59-7,57 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,90 (bs, 4H), 2,92-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H).

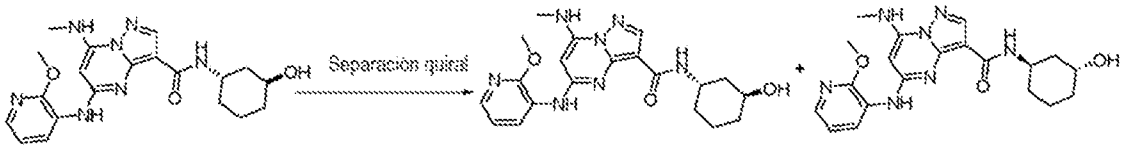
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 54 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **32.2** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 54

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización

I-460		MS (ES): *m/z* 415,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,87%, pureza por HPLC: 98,20%, HPLC quiral: 49,57% + 48,61%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,91-7,90 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,48 (s ,1H), 4,15 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,05-1,02 (m, 1H).

7.2. Separación quiral del compuesto **I-459**



Síntesis de **I-496** e **I-497**. Los isómeros de **I-459** (0,154 g) se separaron utilizando una columna (CHIRALPAK AD-H (250 mm * 4,6 mm, 5u)) en DEA al 0,1% en MeOH con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras.

La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,034 g). MS (ES): *m/z* 412,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,45%, pureza por HPLC: 99,04%, pureza por HPLC quiral: 99,83%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz: 8,89 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,58-7,55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,95(s, 1H), 3,90-3,88 (m, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,38-1,00 (m, 4H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,032 g). MS (ES): *m/z* 412,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,58%, pureza por HPLC: 97,29%, pureza por HPLC quiral: 99,37%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,58-7,55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H) 4,47 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=8,0Hz, 3H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 4H).

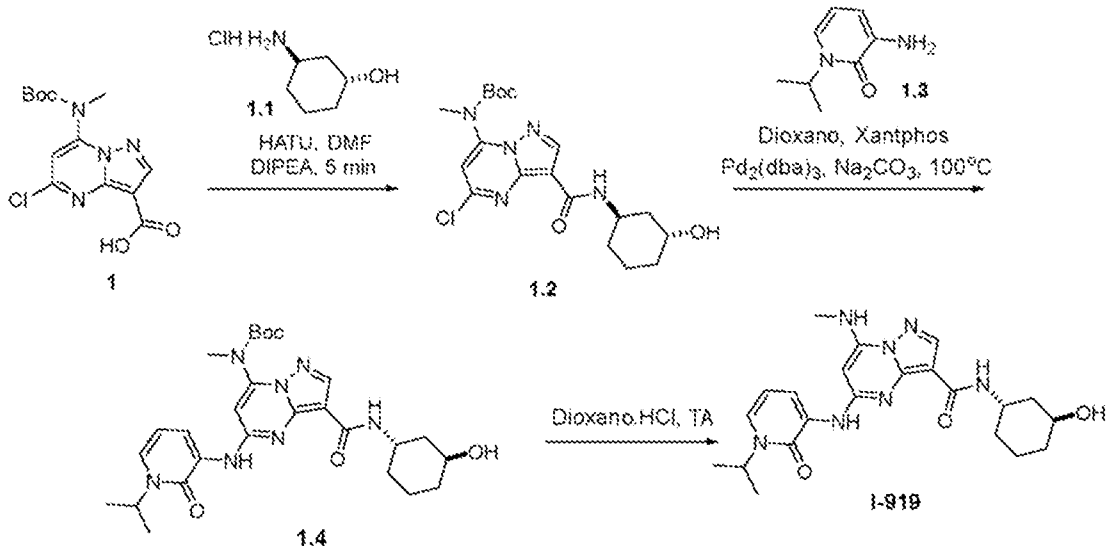
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 55 a continuación.

Tabla 55

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-460	**I-498** **I-499**	FR-a: MS (ES): *m/z* 414,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,52%, pureza por HPLC: 98,48%, HPLC quiral: 100% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, *J*=6,4Hz, 7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 414,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, HPLC quiral: 99,52% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,23-8,21 (dd, *J*=6,0Hz , 7,6Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,4, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H).
I-703	**I-734** **I-735**	FR-a: MS(ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,66%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,61-3,56 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,08 (bs, 1H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,24-1,19 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,79%, pureza por HPLC: 96,00%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H),

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		6,23 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 4,54 (bs, 1H), 4,20 (bs, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,59-3,54 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06 (bs, 1H), 1,76-1,71 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 2H).
I-704	**I-780** **I-781**	FR-a: MS(ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,97%, pureza por HPLC: 98,34%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,88 (bs, 3H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 96,94%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,88 (bs, 3H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,12-1,08 (t, *J*=6,8Hz, 2H).
I-919	**I-1078** **I-1079**	FR-a: MS(ES): *m/z* 440,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 97,41%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 2H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*= 4,2Hz, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 440,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,81%, pureza por HPLC: 98,24%, pureza por HPLC quiral: 95,57%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19-8,18 (m, 2H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,57-4,56 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*= 4,8Hz, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*= 4,2Hz, 6H), 1,25-1,17 (m, 2H).

106.3. Síntesis de 5-N-(3-hidroxiciclohexil)-5-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-919**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.** (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

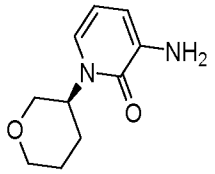
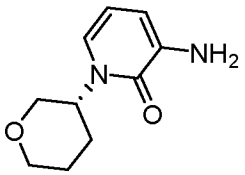
Síntesis del compuesto **1.2.** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,3 g, 46,25%), MS (ES): 424,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,125 g, 65,46%), MS (ES): *m/z* 539,64 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-919**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-919** (0,100 g, 98,22%). MS (ES): *m/z* 440,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 98,24%, pureza por HPLC quiral: 46,35%, 50,58%, RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,96 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=7,6Hz 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,8 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 1,89-1,86 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,40-1,35 (d, *J*=18Hz, 6H),1,22-1,15 (m, 2H).

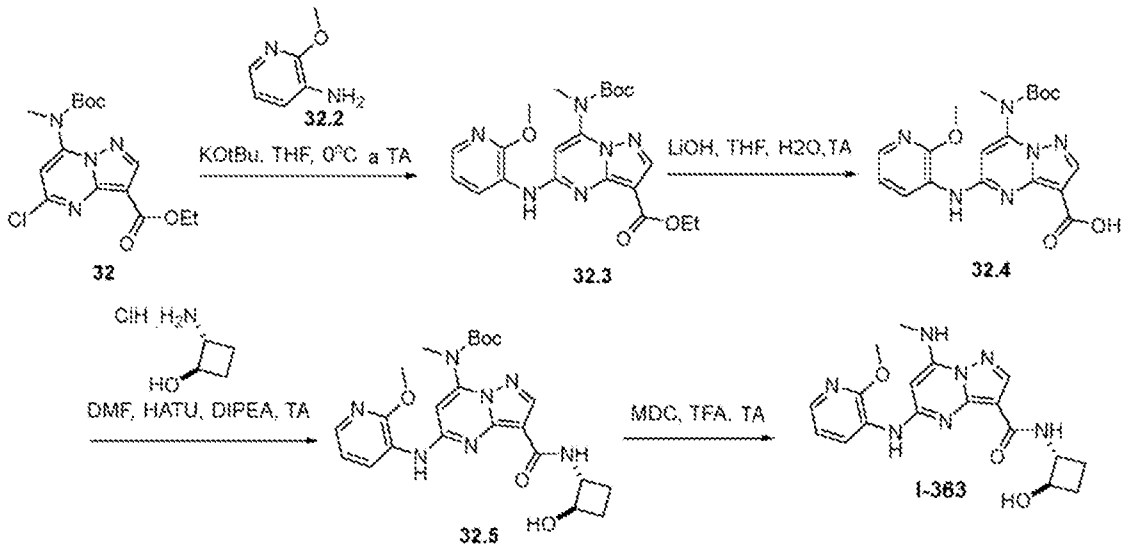
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 56 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 56

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-703		MS (ES): *m/z* 482,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,44%, HPLC quiral: 48,94%, 49,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,56 (bs, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 2,69 (bs, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 3H), 1,49-1,48 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24-1,19 (m, 2H), 1,09 (s, 1H).
I-704		MS (ES): *m/z* 482,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,83%, HPLC quiral: 52,32%, 47,67%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,55-4,54 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,85 (bs, 2H), 3,60-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,49-6,44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,40-1,37 (d, *J*=12,4Hz, 4H), 1,24-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 107. Síntesis del compuesto que comprende N-(2-hidroxiciclobutil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

107.1. Síntesis de N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-363**).



Síntesis del compuesto **32**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **32.** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **32.3**. A una solución enfriada de **32**. (0,500 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) y **32.2** (0,174 g, 1,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (2,8 ml, 2,82 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **32.3** puro (0,630 g, 96,22%). MS (ES): *m/z* 442,48 $[M+H]^+$.

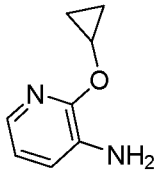
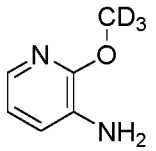
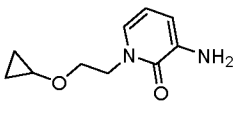
Síntesis del compuesto **32.4**. A una solución de **32.3** (0,600 g, 1,36 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,312 g, 13,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **32.4** puro (0,400 g, 71,18%). MS (ES): *m/z* 415,42 $[M+H]^+$.

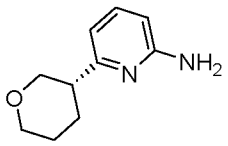
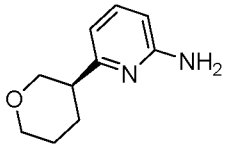
Síntesis del compuesto **32.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **32.5**. (0,160 g, 768,57%). MS (ES): *m/z* 484,53 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-363**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-363** (0,105 g, 82,76%). MS (ES): *m/z* 384,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,67%, pureza por HPLC: 98,98%, pureza por HPLC quiral: 49,64% + 49,66%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,34 (d, 1 *J*=7,2Hz, 1H), 4,20-4,15 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 1H), 1,24 (bs, 1H), 1,13-1,03 (m, 2H).

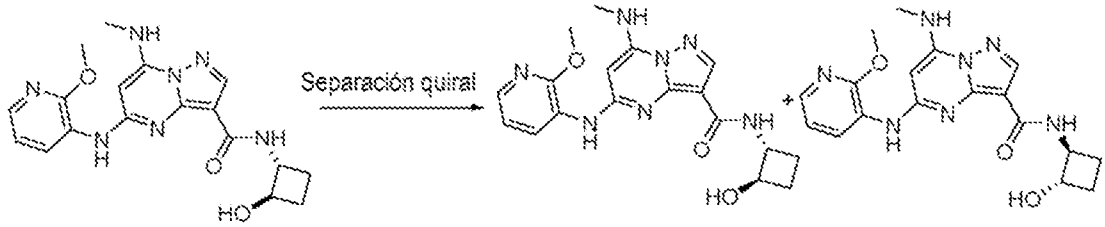
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 57 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **32.2** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 57

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-366		MS (ES): *m/z* 410,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,41%, pureza por HPLC quiral: 49,33%+49,52%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,34-5,32 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,10-1,05 (m, 1H), 1,03-0,74 (m, 4H).
I-373		MS (ES): *m/z* 387,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 49,35%, 50,64%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,34 (d, *J*=7,2Hz, 1H) 4,20-4,15 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,68-3,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,13-1,06 (m, 1H).
I-472		MS (ES): *m/z* 454,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,20%, pureza por HPLC: 95,86%, pureza por HPLC quiral: 48,09%, 47,56% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (s, *J*=4,8Hz, 1H), 7,35-7,33 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 3H), 3,87-3,83 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,77-3,75 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,51-1,46 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 0,40 (bs, 3H).

I-602		MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,69%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21-8,076 (m, 3H), 7,72-7,68 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 4H), 4,55-4,50 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-42,89 (m, *J*=10,8Hz, 4H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,45 (d, *J*=9,2Hz 1H), 1,31-1,24 (m, 1H).
I-603		MS(ES): *m/z* 438,6 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,99%, pureza por HPLC: 97,46%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,162-140 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,67 (bs, 2H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H).

107.2. Separación quiral de **I-363**



Síntesis del compuesto **I-395** e **I-396**. Los isómeros de **I-363** (0,105 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_HEX_IPA-ACN (70-30) _GRD-07 para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 384,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,78%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,94 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,34 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,20-4,15 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68-3,64 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,025 g). MS (ES): *m/z* 384,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,67%, pureza por HPLC quiral: 98,79%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,94 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H) 3,97 (s, 3H), 3,67-3,65 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,13-1,04 (m, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 58 a continuación.

Tabla 58

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-366	**I-397** **I-398**	FR-a: MS(ES): *m/z* 410,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,57%, pureza por HPLC quiral: 99,66%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77 (bs, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H) 7,08-7,04 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,35 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,14-1,04 (m, 1H), 0,86 (bs, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 410,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,69%, pureza por HPLC quiral: 98,36%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,38 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,81 (bs, 4H).
I-373	**I-410**	FR-a: MS(ES): *m/z* 385,51 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
	I-411	pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,35-5,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,68-3,64 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 3H), 1,45-1,41 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,11-1,06 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 385,34 $[M-H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,27%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (t, *J*=4,4Hz, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,35-5,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,00-1,91 (m, 3H), 1,45-1,40 (t, *J*=9,6Hz, 1H) 1,11-1,06 (m, 1H).
I-472	**I-513** **I-514**	FR-a: MS(ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,95%, pureza por HPLC: 96,49%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,85-3,83 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,77-3,74(t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,90-2,90 (d, *J*=2,8Hz, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,29-1,14 (m, 3H), 0,41-0,40 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,72%, pureza por HPLC quiral: 98,37%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,43-5,42 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,77-3,74 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 3H), 0,41-0,40 (m, 2H).
I-528	**I-596** **I-597**	FR-a: MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=12Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,1,94 (m, 2H), 1,78-1,76 (d, *J*=10,4Hz, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 454,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 99,58%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,38-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,87-3,83 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=11Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,1,97 (m, 4H), 1,78-1,75 (d, *J*=12,4,4Hz, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 2H).
I-540	**I-635** **I-636**	FR-a: MS(ES): *m/z* 482,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,45-5,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,85-3,82 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,22 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,13 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 2,03-2,01 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,50-1,46 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 1,34-1,18 (m, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 482,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 97,89%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H),

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		3,87-3,83 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,17-2,14 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 2,06-2,02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,81-1,76 (m, 4H), 1,52-1,47 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 1,35-1,19 (m, 4H).
I-586	**I-639** **I-640**	FR-a: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,79%, pureza por HPLC: 95,24%, pureza por HPLC quiral: 95,68%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00-8,82 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,53-5,52 (bs, *J*=12,4Hz, 1H), 5,22-5,21 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,02-00 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,60-1,59 (d, 6H). FR-b: MS(ES): *m/z* 420,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 97,19%, pureza por HPLC quiral: 98,03%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,231 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,60-1,59 (d, 6H).
I-603	**I-664** **I-665**	FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21-8,08 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,97 (s, 4H), 2,01-1,91 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,214 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,31-1,23 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,84%, pureza por HPLC quiral: 96,69%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,13 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,50-1,45 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,34-1,11 (m, 2H).
I-602	**I-666** **I-667**	FR-a: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 438,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-14 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,08-07 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,97-6,96 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 3H).
I-697	**I-724** **I-725**	FR-a: MS(ES): *m/z* 454,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,82%, pureza por HPLC quiral: 97,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,17-3,16 (*J*=4Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-2,03 (m, 5H), 1,77-1,71 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,63%, pureza por HPLC quiral: 97,82%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-43 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=8Hz, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,03 (m, 5H), 1,77-1,71 (m, 2H).
I-698	**I-726** **I-727**	FR-a: MS(ES): *m/z* 454,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,02%, pureza por HPLC: 95,43%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,02 (d, *J*=6Hz, 5H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 454,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,96%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 3H), 3,60-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,48-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,03 (d, *J*=6Hz, 5H), 1,51-1,46 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H).
I-658	**I-768** **I-769**	FR-a: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,60%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,47-46 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,19-17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,76 (s, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 451,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,32%, pureza por HPLC: 98,53%, pureza por HPLC quiral: 98,38%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,65-8,63 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,54-6,50 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,60-4,56 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,93-2,92 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,79-1,76 (d, *J*=9,6Hz, 2H).
I-675	**I-776** **I-777**	FR-a: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,0% HPLC quiral: 97,%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, *J*=8,0Hz, 1H),4,27-4,19 (m, 1H), 3,93-3,85, (m, 1H), 2,91-2,89, (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 465,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,05% HPLC quiral: 98,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 6,51-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87, (m, 1H), 2,91-2,89, (d, *J*=8,0Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 1H).
I-712	**I-825** **I-826**	FR-a: MS(ES): *m/z* 488,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,62%, pureza por HPLC: 97,36%, pureza por HPLC quiral: 96,69%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H) 8,03-8,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,37-5,35 (d, *J*=8Hz, 1H), 5,04-5,01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,2Hz, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,78-1,75 (d, *J*=11,8Hz, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 488,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,94%, pureza por HPLC quiral: 99,43%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,37 (s,

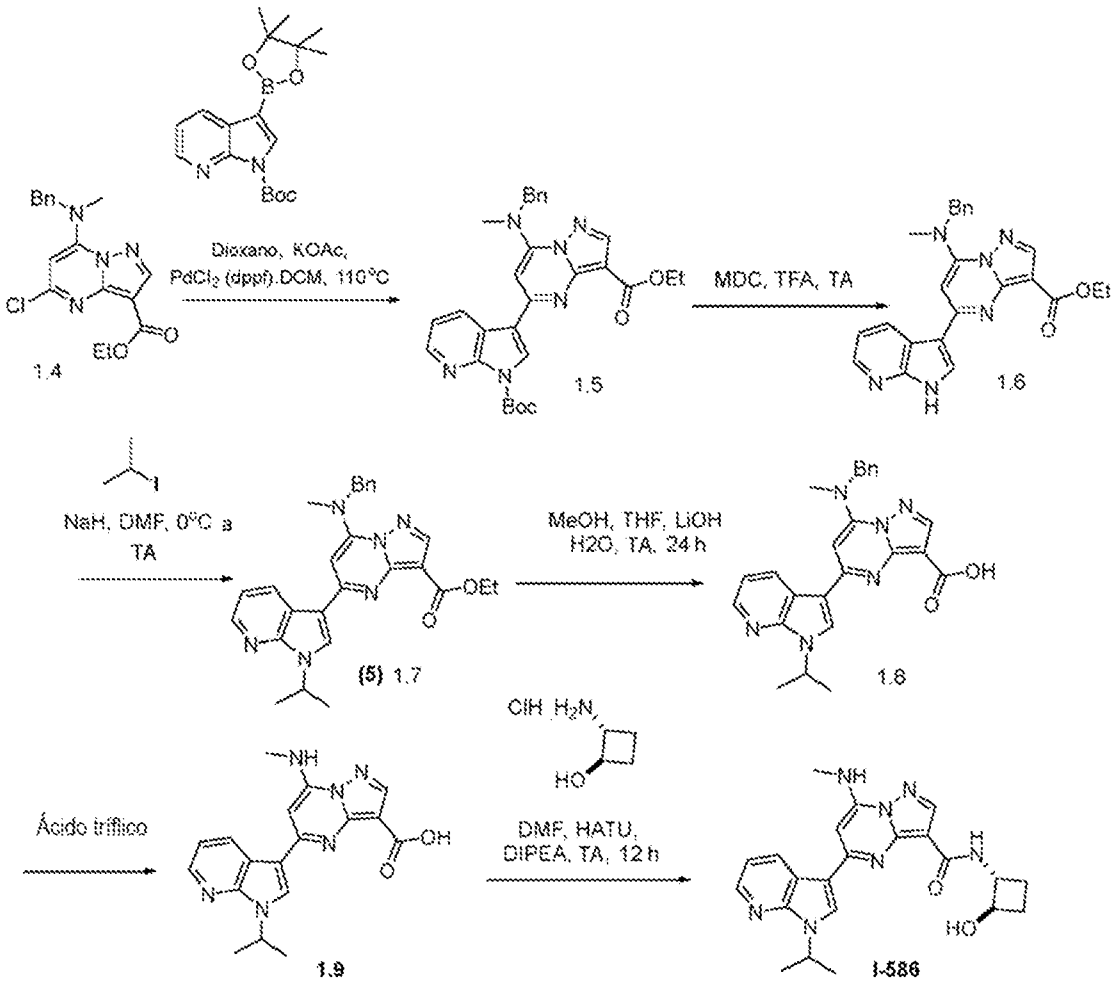
Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		1H), 5,04-5,01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4,31-4,29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,03-4,01 (d, J=8Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 5H), 1,78-1,75 (d, *J*=11,8Hz, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H).
I-792	**I-835** **I-836**	FR-a: MS(ES): *m/z* 491,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,58%, pureza por HPLC quiral: 99,38%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,11-3,10 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,52 (bs, 4H), 2,11-2,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 491,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,22%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz):): 8,77-8,75 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,53-4,49 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,52 (bs, 4H), 2,11-2,09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H).
I-794	**I-837** **I-838**	FR-a: MS(ES): *m/z* 489,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,49%, pureza por HPLC quiral: 99,92%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,11-2,09 (d, *J*= 7,2Hz, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,38-1,24 (m, 6H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 489,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,52%, pureza por HPLC quiral: 98,93%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52-5,50 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,11-2,09 (d, *J*= 7,2Hz, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,38-1,24 (m, 6H), 1,08-1,04 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H).
I-756 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-857**	FR-a: MS (ES): *m/z* 394,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,05%, pureza por HPLC: 96,13%, HPLC quiral: 98,13%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,94-2,94 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,56 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,08-1,01 (m, 1H).
I-845 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-898** **I-899**	FR-a: MS (ES): *m/z* 499,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,45%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,42-5,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,84-4,81 (t, *J*=12,8Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=12,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,26-2,24 (t, *J*=8,2Hz, 3H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 499,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,88% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 8,54-8,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,6Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,40 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,78 (s, 1H),

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		5,42-5,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,84-4,81 (t, *J*=12,8Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=12,6Hz, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,6Hz, 3H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,26-2,24 (t, *J*=8,2Hz, 3H), 2,16-1,93 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H).
I-852	**I-920** **I-921**	FR-a: MS(ES): *m/z* 504,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,19%, pureza por HPLC quiral: 97,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,75 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,34-2,29 (m, 4H), 2,13-2,10 (m, 6H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 504,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,13%, pureza por HPLC: 97,28%, pureza por HPLC quiral: 97,21%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,51-5,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,51-4,48 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,81 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,35-2,31 (m, 4H), 2,14-2,10 (m, 6H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 3H).
	I-930 **I-931** (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	FR-a: MS (ES): *m/z* 501,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,11%, pureza por HPLC: 95,45%, HPLC quiral: 97,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,37-5,36 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,49-1,35 (s, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 501,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,49%, pureza por HPLC: 95,94%, HPLC quiral: 98,76%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 97,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,38-5,36 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,49-1,35 (s, 2H).
I-705 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-971** **I-972**	FR-a: MS (ES): *m/z* 447,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,36%, HPLC quiral: 97,98%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,49-6,47 (t, *J*=8Hz, 1H) 6,26 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, J=6Hz, 1H), 4,26-4,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,91-3,89 (t, *J*=7,9Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,5Hz, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,52-1,50 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 447,21 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 95,14%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,49-6,47 (t, *J*=8Hz, 1H) 6,26 (s, 1H), 5,48-5,46 (d, J=6Hz, 1H), 4,26-4,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,91-3,89 (t, *J*=7,9Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,5Hz, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,52-1,50 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H)
I-918 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido	**I-981** **I-982**	FR-a: MS (ES): *m/z* 412,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,47%, pureza por HPLC: 98,30%, HPLC quiral: 97,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=8,3Hz, 1H), 6,36-6,34 (t, *J*=8,6Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 2,07-2,05 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (d, *J*=8Hz, 6H).

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
por la eliminación de Boc)		FR-b: MS (ES): *m/z* 412,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 9, 6,57%, pureza por HPLC: 99,53%, HPLC quiral: 98,80%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (t, *J*=8,3Hz, 1H), 6,38-6,37 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4Hz, 3H), 2,07-2,05 (d, *J*=8Hz, H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (d, *J*=8Hz, 6H).
I-943 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1002** **I-1003**	FR-a: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,43%, pureza por HPLC: 96,74%, HPLC quiral: 98,30%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 4H). FR-b: MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 95%, HPLC quiral: 99,05%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,04-2,02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,25-1,21 (m, 4H).
I-946	**I-1023** **I-1024**	FR-a: MS(ES): *m/z* 464,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,57%, pureza por HPLC: 99,14%, pureza por HPLC quiral: 95,01%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36-8,38 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 6,43-6,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,48-5,50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 2,91-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 464,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,41%, pureza por HPLC: 99,57%, pureza por HPLC quiral: 95,01%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,50-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 6,43-6,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,48-5,50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 2,90-2,92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H).
I-940 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1038** **I-1039**	FR-a: MS (ES): *m/z* 464,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 96,25%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04-9,02 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,38-8,35 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,64-7,35 (m, 4H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,26-6,25 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 5,49-5,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 464,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,025%, pureza por HPLC: 98,08%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,47 (bs, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,89 (bs, 1H), 3,57 (bs, 2H), 2,90 (bs, 3H), 2,05 (bs, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H).
I-994 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de	**I-1054** **I-1055**	FR-a: MS (ES): *m/z* 482,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 99,48%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,68-1,43 (m, 4H), 1,40-1,20 (m, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 582,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
Boc)		pureza por HPLC: 96,40%, HPLC quiral: 95,67%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,46-5,45 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 4,88-4,82 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,68-1,43 (m, 4H), 1,40-1,20 (m, 3H).
I-676 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1070** **I-1071**	FR-a: MS (ES): *m/z* 467,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,83%, HPLC quiral: 98,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,73-6,69 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,60-4,57 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 467,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,83%, pureza por HPLC: 97,74%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,73-6,69 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,48-5,47 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 4,60-4,57 (t, *J*=6,0Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H).
I-962 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1107** **I-1108**	FR-a: MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,08%, pureza por HPLC: 95,02%, HPLC quiral: 95,53%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H). FR-b: MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,71%, pureza por HPLC: 95,11%, HPLC quiral: 98,80%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H).
I-752 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1123** **I-1124**	FR-a: MS (ES): *m/z* 482,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,85%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-5,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H). FR-b: MS (ES): *m/z* 482,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,87%, HPLC quiral: 97,65%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).

107.3. Síntesis de N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida **I-586**.



Síntesis del compuesto **1.4** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.4** (26 g, 62,21%). MS (ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,1 g, 0,290 mmol, 1,0 eq), en dioxano (5 ml) se añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (0,129 g, 0,377, 1,3 eq) y carbonato de sodio (0,076 g, 0,725 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (0) (0,028 g, 0,029 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando elución en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **1.5** puro (0,083 g, 54,35%). MS (ES): *m/z* 527 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.6** (0,220 g, 9,055%). MS (ES): *m/z* 427 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.7**. A una solución enfriada de **1.6** (1 g, 2,34 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,200 g, 4,68 mmol, 2 eq) y se agitó durante 20 min seguido de la adición de 2-yodopropano (1,3 g, 3,52 mmol, 1,5 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 52% para obtener **1.7** puro (0,85 g, 77,37%), MS (ES): *m/z* 469,60 $[M+H]^+$.

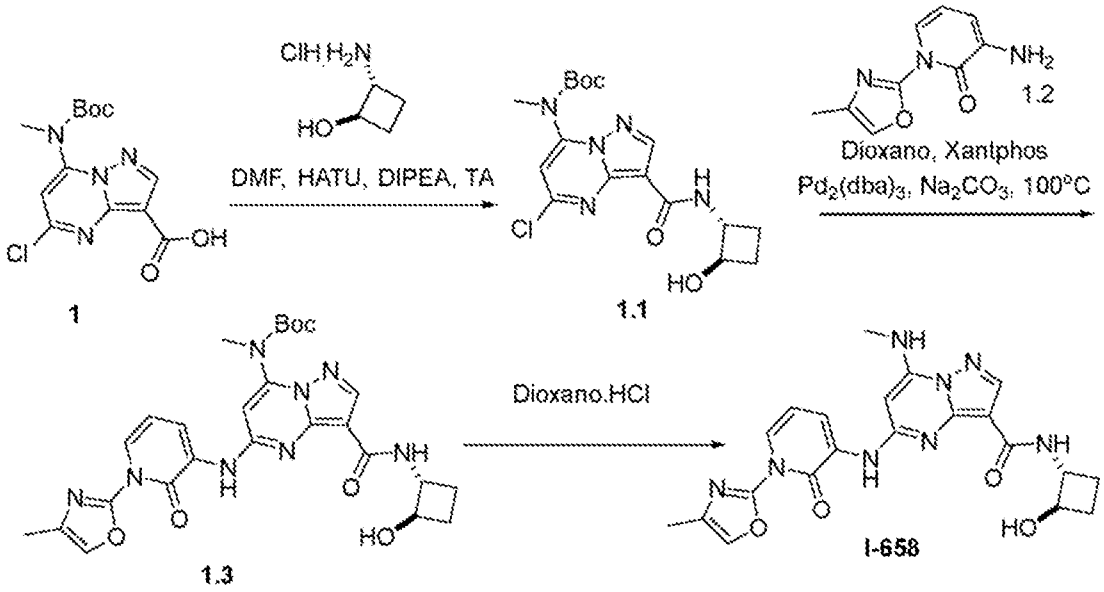
Síntesis del compuesto **1.8**. A una solución de **1.7** (0,3 g, 0,95 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (10 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,396 g, 9,58 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a 60°C

durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.8** puro (0,25 g, 83,64%). MS (ES): *m/z* 441,51 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**. El compuesto **1.8** (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido tríflico a la mezcla de reacción enfriada. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.9** puro (0,12 g, 75,40%). MS (ES): *m/z* 351,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-586**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-586.** (Rendimiento: 64,89%). MS (ES): *m/z* 420,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,49%, pureza por HPLC: 96,15%, HPLC quiral: 50,03%, 49,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,52-8,50 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,42-8,41 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,50-5,48 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,33-4,29 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 4,03-3,99 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,11-2,09 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 1,60-1,59 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 1,37-1,32 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 1,25 (bs, 1H).

107.4. Síntesis de N-((1R,2R)-2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((1-(4-metiloxazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: **I-658**.



Síntesis del compuesto **1**: El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de síntesis de núcleo para obtener **1.**

Síntesis del compuesto **1.1**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.1.** (0,2 g, 50,51%) MS (ES): *m/z* 396,84 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2:** El compuesto se sintetizó de acuerdo con los protocolos experimentales de los compuestos intermedios.

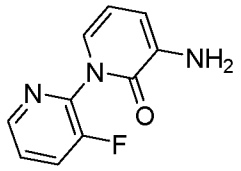
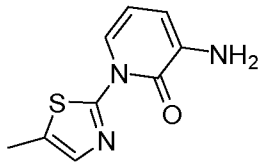
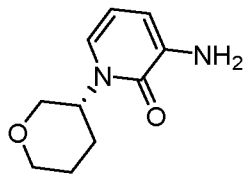
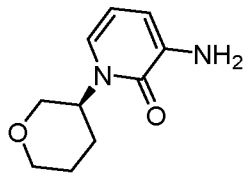
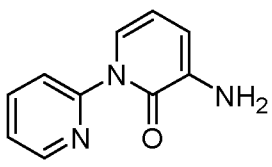
Síntesis del compuesto **1.3.**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.1.** (0,128 g, 65,73%) MS (ES): *m/z* 551,83 $[M+H]^+$.

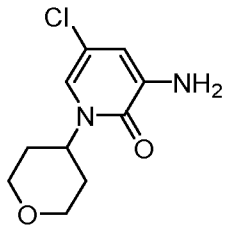
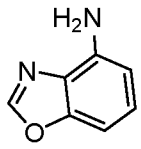
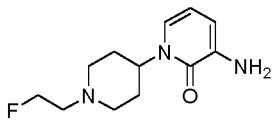
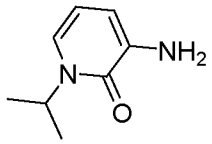
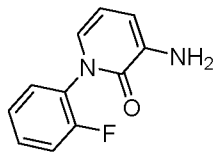
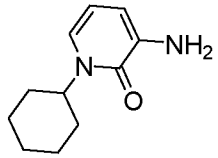
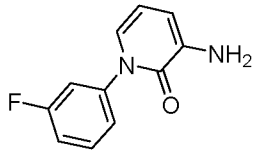
Síntesis del compuesto **I-658**: El compuesto **1.3** (0,128 g, 0,233 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se

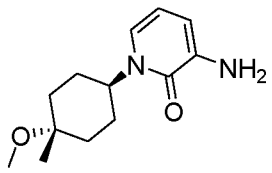
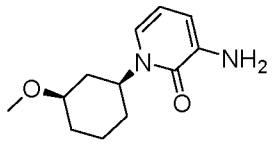
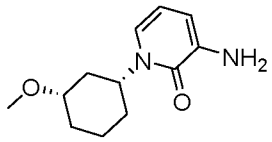
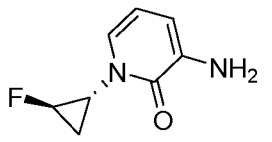
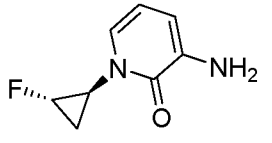
purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-658** puro: (0,09 g, 94%). MS (ES): *m/z* 451,83 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,78%, pureza por HPLC quiral: 49,79%, 49,91%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,63-8,61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,53-6,49 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,19-2,17 (d, *J*=0,8Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 59 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.2** del esquema anterior indica para cada compuesto.

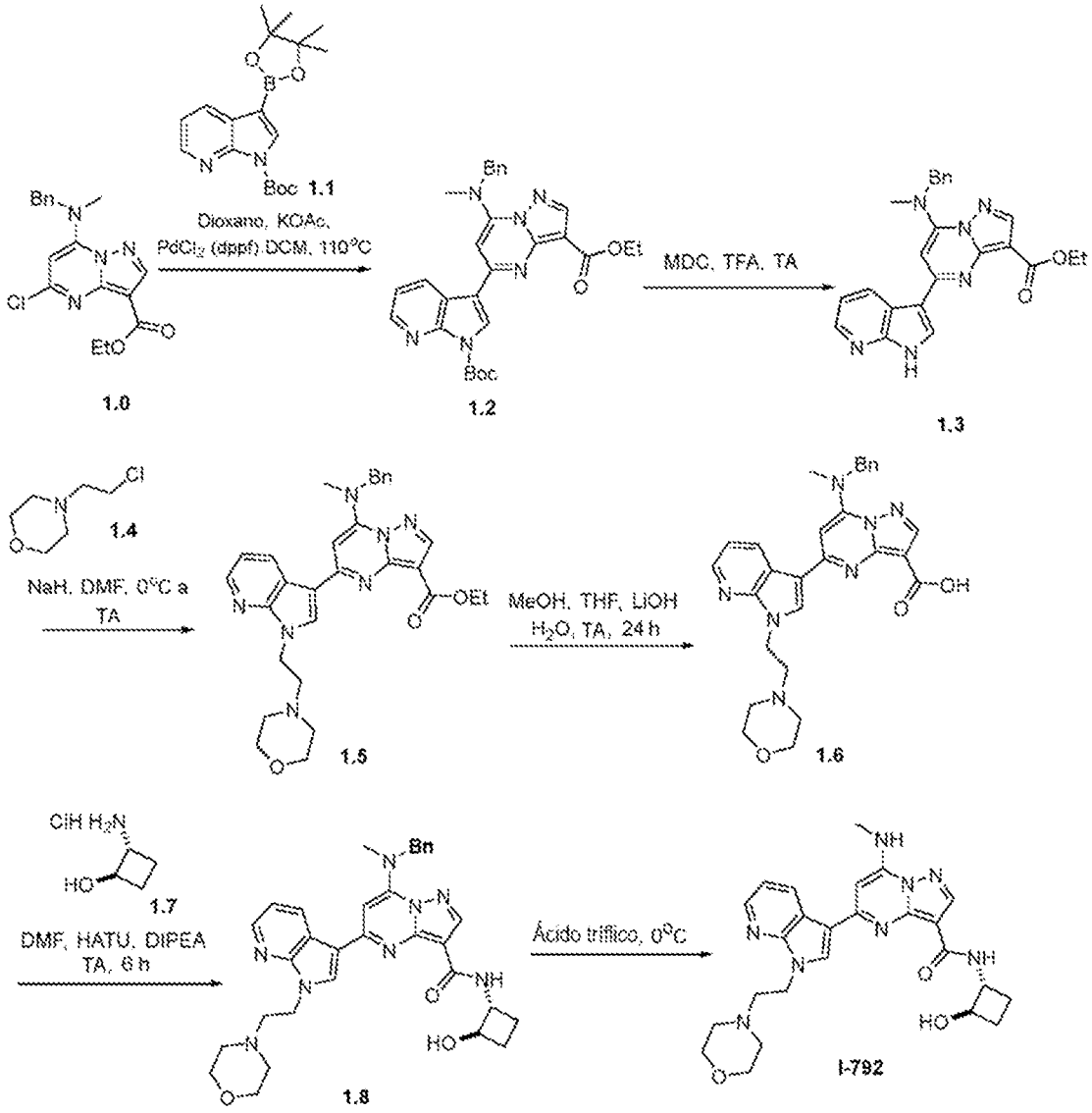
Tabla 59

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-675		MS (ES): *m/z* 465,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,06%, pureza por HPLC: 94,39%, pureza por HPLC quiral: 49,33%+47,90%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,39-8,38 (d, *J*=5,6, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=5,6, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,47-5,45 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).
I-676		MS (ES): *m/z* 467,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,88%, HPLC quiral: 47,58%, 46,55%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,34 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,68-6,64 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,25-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 2H), 3,87-3,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 2,93 (bs, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,52-1,47 (d, *J*=9,2Hz, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H).
I-697		MS (ES): *m/z* 454,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,56%, HPLC quiral: 50,29%, 49,70%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,82 (bs, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,55 (bs, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H).
I-698		MS (ES): *m/z* 454,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,44%, HPLC quiral: 50,39%, 48,75%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=6Hz, 1H),8,19 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,45-5,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,86-3,82 (t, *J*=7,6Hz, 3H), 3,60-3,55 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 3,48-3,44 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,77 (bs, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 3H).
I-705		MS (ES): *m/z* 447,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,43%, pureza por HPLC: 97,25%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,49-6,45 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 1H)

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-712		MS (ES): *m/z* 488,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 94,81%, pureza por HPLC: 97,96%, HPLC quiral: 43,67%, 46,70%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,01-4,00 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-1,96 (t, 5H), 1,78-1,75 (d, *J*=12Hz, 2H), 1,49-1,37 (m, 3H).
I-756		MS (ES): *m/z* 394,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,95%, pureza por HPLC: 98,42%, HPLC quiral: 44,46%, 51,41%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 8,05-8,03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,36-5,35 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,20-4,16 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,67-3,63 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,46-1,41 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 1,24 (bs, 1H).
I-845		MS (ES): *m/z* 499,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,36%, pureza por HPLC: 97,61%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,,20 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 6,44 (bs, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 4,24-4,20 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,68-3,66 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 3,57 (bs, 1H), 3,49 (bs, 1H), 2,91-2,90 (t, *J*=4,4Hz, 3H), 2,33 (bs, 2H), 2,10-1,99 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,23-1,16 (m, 3H).
I-918		MS (ES): *m/z* 412,20 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 96,03%, pureza por HPLC quiral: 48,49%, 50,57%, RMN ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 8,04-8,80 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,29-1,19 (m, 1H).
I-940		MS (ES): *m/z* 464,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,38%, pureza por HPLC: 96,25%, pureza por HPLC quiral: 50,25%, 49,74%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (bs, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,52-7,48 (t, *J*=9,2Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,47-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,49-5,47 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H).
I-943		MS (ES): *m/z* 452,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,56%, pureza por HPLC: 94,86%, HPLC quiral: 49,03%, 50,86%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (bs, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,03-2,01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 3H), 1,57-1,42 (m, 3H), 1,23 (bs, 3H).
I-946		MS (ES): *m/z* 464,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,18%, pureza por HPLC: 95,98%, HPLC quiral: 49,08%, 50,92%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-8,03 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, *J*=10Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,45-6,41 (t,

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		J=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,51-1,46 (t, *J*=10Hz, 1H), 1,26 (bs, 3H).
I-962		MS (ES): *m/z* 496,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,47%, HPLC quiral: 50,49%, 49,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,35-6,31 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46-45,44 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,89-31 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,80 (bs, 6H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H).
I-993		MS (ES): *m/z* 482,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,00%, pureza por HPLC quiral: 49,7%, 50,3%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,85 (bs, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,04-2,00 (m, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).
I-994		MS (ES): 482,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,07%, pureza por HPLC: 97,72%, HPLC quiral: 50,73%, 48,17%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,45 (bs, 1H), 4,87-4,81 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,86-3,84 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17 (bs, 1H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,88-1,85 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,75 (bs, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H).
I-1091		MS (ES): *m/z* 428,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98%, HPLC quiral, 49%:49%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,23-8,19 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 8,01-7,99(s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,21-7,19 (d, *J*=7,6, 1H), 6,29-6,24 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 5,08-4,93 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,90-3,82 (d, *J*=6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,58-1,45 (m ,3H), 1,33 (s, 1H).
I-1092		MS (ES): *m/z* 428,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,27%, pureza por HPLC: 96,10%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,22-7,20 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,09-7,07 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,84-6,82 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,56 (bs, 3H), 1,24 (bs, 3H).

107.5. Síntesis de N-(2-hidroxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-792**).



Síntesis del compuesto **1.0**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.0** (Rendimiento: 45,00%). MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. Se purgó con argón durante 15 min a través de una solución agitada de **1.1** (2,3 g, 6,7 mmol, 1,0 eq), **1.0** (3,0 g, 8,72 mmol, 1,3 eq) y carbonato de sodio (1,78 g, 16,75 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (100 ml). Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,550 g, 0,67 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 20-25% para obtener **1.2** puro (2,1 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 527,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. Se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) a una solución de **1.2** (2,1 g, 3,99 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.3**. (1,69 g, 99,41%). MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. Se añadió hidruro de sodio (0,225 g, 5,6 mmol, 4,0 eq) a una solución de **1.3** (0,600 g, 1,4 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min, se añadió **1.4** (0,635 g, 4,22 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se dejó

en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo el compuesto puro en metanol en diclorometano al 2-2,5% para obtener **1.5** puro (420 mg, 55,26%). MS (ES): *m/z* 540,51 $[M+H]^+$.

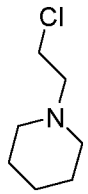
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,400 g, 0,744 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (20 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,315 g, 7,44 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se filtró y se secó al vacío para obtener **1.6** puro (0,360 g, 94,47%). MS (ES): *m/z* 512,2 $[M+H]^+$.

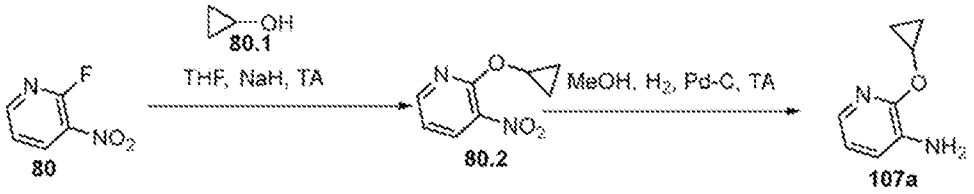
Síntesis del compuesto **1.8**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.8**. (0,170 g, 74,88%), MS (ES): 581,29 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-792**: Una mezcla de **1.8** (0,170 g, 0,292 mmol, 1,0 eq) en 1,0 ml de diclorometano se enfrió a 0°C y se le añadió ácido tríflico (1 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-792** (0,110 g, 76,59%), MS (ES): *m/z* 491,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,71% , HPLC quiral: 47,82%, 46,59%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,77-8,76 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,41-8,41 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,51 (bs, 1H), 4,53-4,49 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,03-4,01(d, *J*=8Hz, 1H), 3,55 (bs, 4H), 3,13-3,11 (s, 3H), 2,85-2,81 (t, *J*=6,4Hz, 3H), 2,11-2,09 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,12-1,08 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 60 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.4** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 60

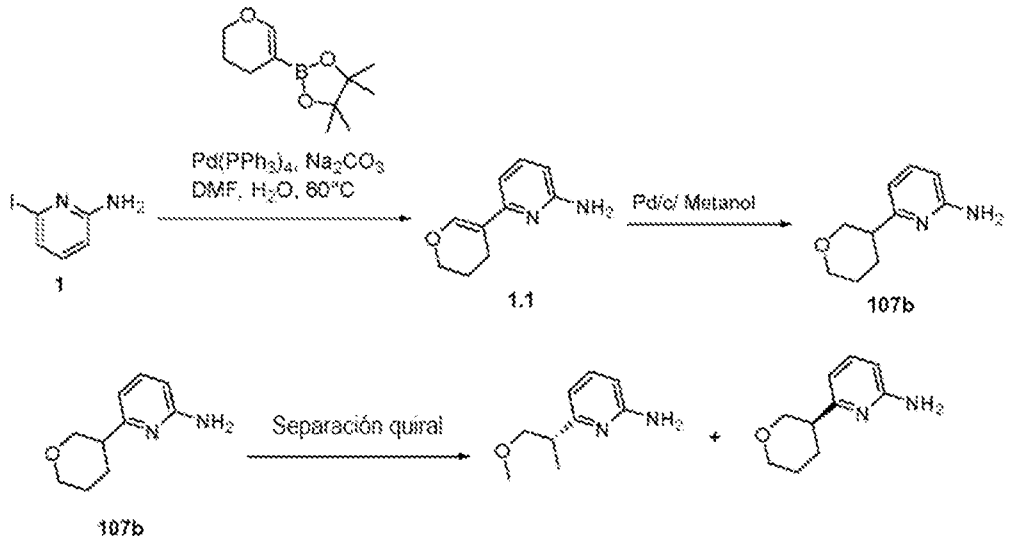
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-794		MS (ES): *m/z* 489,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,76%, HPLC quiral: 49,65%, 50,20%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76-8,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50-8,48 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,30-4,26 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,75 (bs, 2H), 3,10-3,09 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,77 (bs, 2H), 2,45 (bs, 4H), 2,10-2,08 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 1,47 (bs, 4H), 1,36-1,27 (m, 3H), 0,87-0,84 (t, *J*=6Hz, 2H).



Síntesis del compuesto **80.2**. A una solución enfriada de **80** (1 g, 7,04 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,323 g, 14,08 mmol, 2,0 eq) seguido de la adición de ciclopropanol (0,530 g, 9,15 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 3-4% para obtener **80.2** puro (0,900 g, 70,98%), MS (ES): *m/z* 181,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **107a**. A una solución de **80.2** (0,900 g, 5,00 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,4 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de

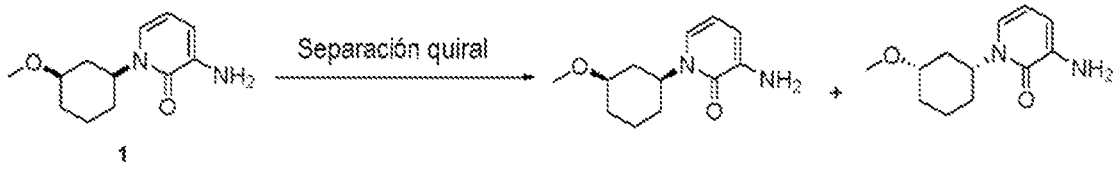
celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener **107a** puro (0,600 g, 79,98%). MS (ES): *m/z* 151,18 $[M+H]^+$.



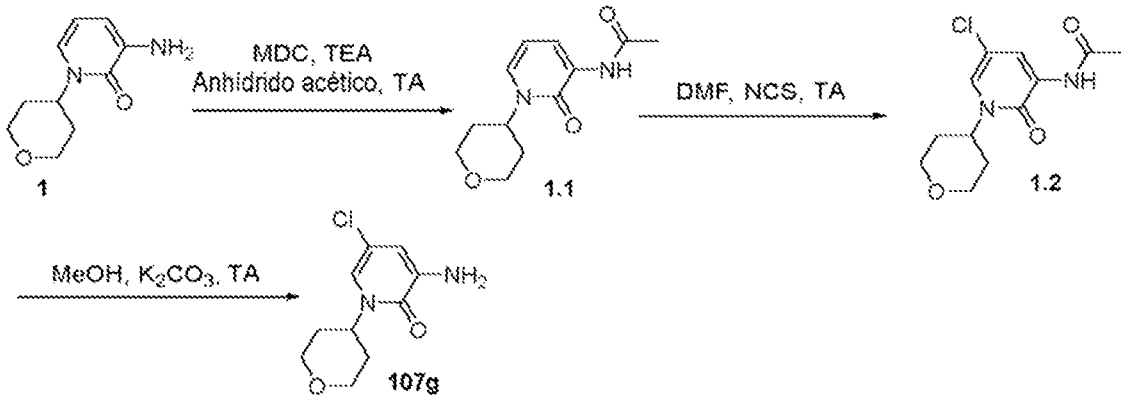
Síntesis del compuesto **1.1**: A una solución de **1** (2 g, 9,09 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (18 ml) y agua (1,6 ml) se añadieron carbonato de sodio (4,2 g, 40,297 mmol, 4,5 eq) y 2-(3,4-dihidro-2H-piran-5-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,49 g, 11,81 mmol, 1,3 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Luego, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,06 g, 0,909 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 80°C durante 7 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.1** puro (1,32 g, 82,40%). MS (ES): *m/z* 177,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **107b**: A una solución de **1.1** (1,3 g, 7,45 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,511 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **107b** puro (0,8 g, 52,13%). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **107c** y **107d.** Los isómeros de **107b** (0,8 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y dietilamina al 0,360% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 **107c** y fracción-2 **107d** (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **107c** puro. (0,36 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **107d** puro. (0,36 g). MS (ES): *m/z* 179,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98%, pureza por HPLC quiral: 100%.



Síntesis del compuesto **107e** y **107f.** Los isómeros de **1** (0,855 g) se separaron utilizando una columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) y DEA en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 1a. y fracción-2 2b. (FR-b) puras. La FR-a se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **107e** puro (0,233 g). MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$. La FR-b se evaporó a presión reducida a 30°C para proporcionar **107f** puro. (0,246 g). MS (ES): *m/z* 223,14 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con los protocolos experimentales de los compuestos intermedios. (Rendimiento: 36,13%). MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$

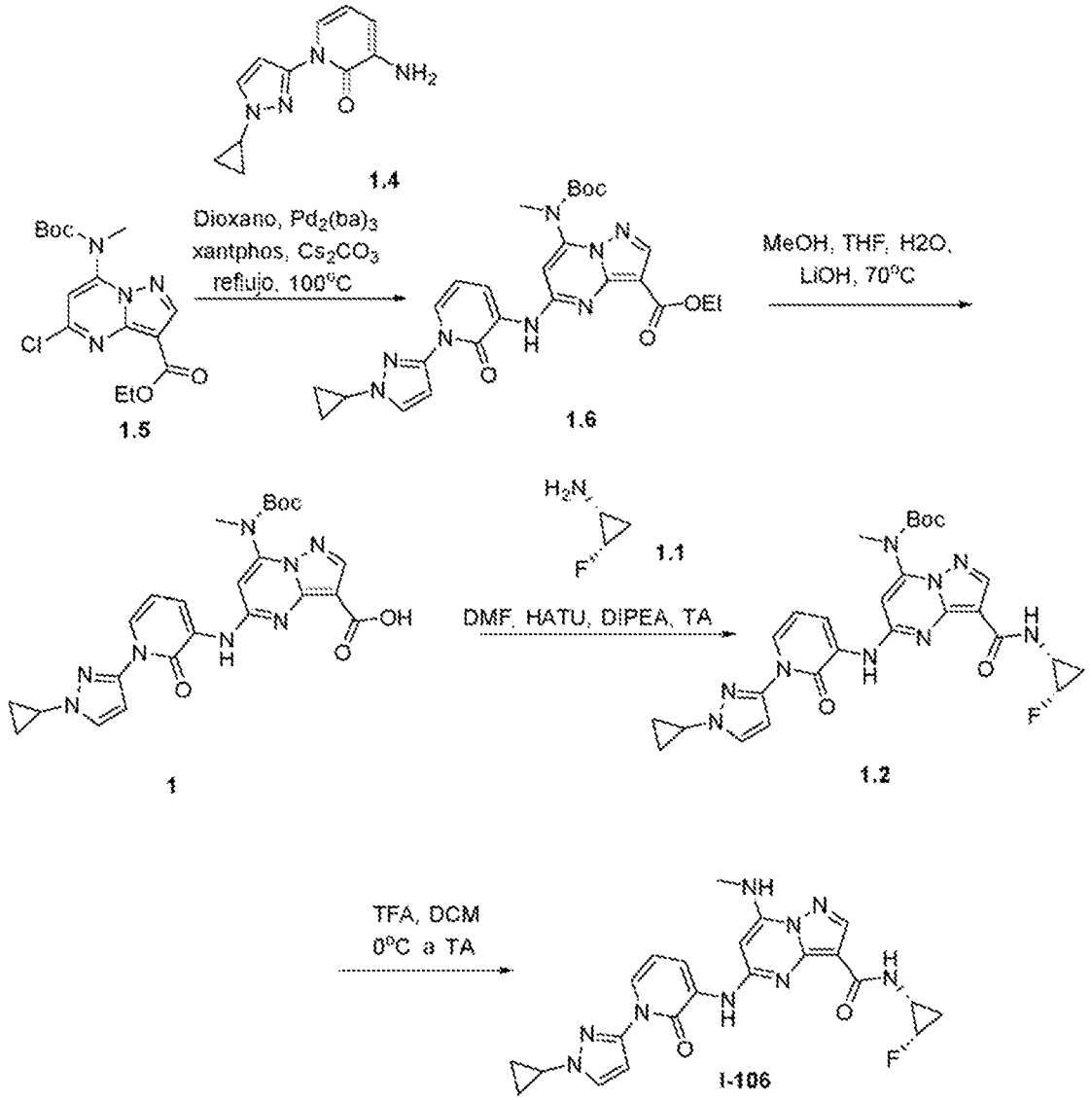
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (2,0 g, 10,30 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (45 ml) se añadió trietilamina (2,28 g, 22,66 mmol, 2,2 eq) y anhídrido acético (1,15 g, 11,33 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.1.** (1,8 g, 73,99%), MS (ES): *m/z* 237,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1.** (1,8 g, 7,59 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (18 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,01 g, 15,18 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 5% para obtener **1.2.** puro (1,1 g, 53,34%). MS (ES): *m/z* 271,08 $[M+2H]^+$.

Síntesis del compuesto **107g.** A una solución de **1.2.** (1,1 g, 4,07 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 ml), se añadió carbonato de potasio (5,61 g, 40,07 mmol, 10 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 5% para obtener **107g** puro. (0,4 g, 43,05%). MS (ES): *m/z* 229,07 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108: Síntesis de compuestos que comprenden N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

108.1. Síntesis de 5-((1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-106**).



Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.5** (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.6** (0,270 g, 59,73%). MS (ES): *m/z* 535,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1**. A una solución de **1.6** (0,270 g, 0,505 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,212 g, 5,05 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C de temperatura durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1** puro (0,200 g, 78,18%). MS (ES): *m/z* 507,52 $[M+H]^+$.

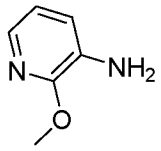
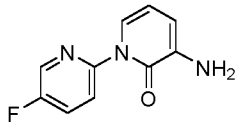
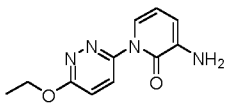
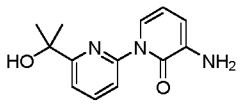
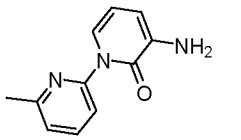
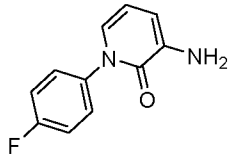
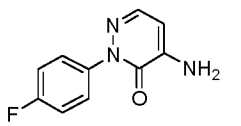
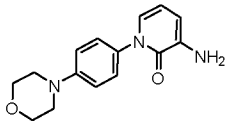
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,050 g, 74,89%). MS (ES): *m/z* 564,59 $[M+H]^+$

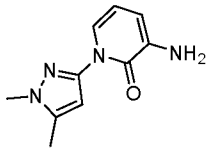
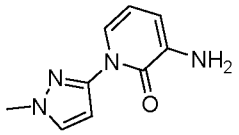
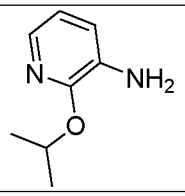
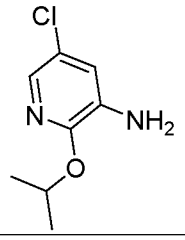
Síntesis del compuesto **I-106**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-106** (0,035 g, 85,12%), MS (ES): *m/z* 464,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,40%, pureza por HPLC: 96,16%, pureza por HPLC quiral: 98,48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,25 (S, 1H), 8,20-8,18 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,81-7,80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,37-6,36 (t,

J=4Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,09-1,07 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,01-1,00 (d, *J*=4Hz, 2H).

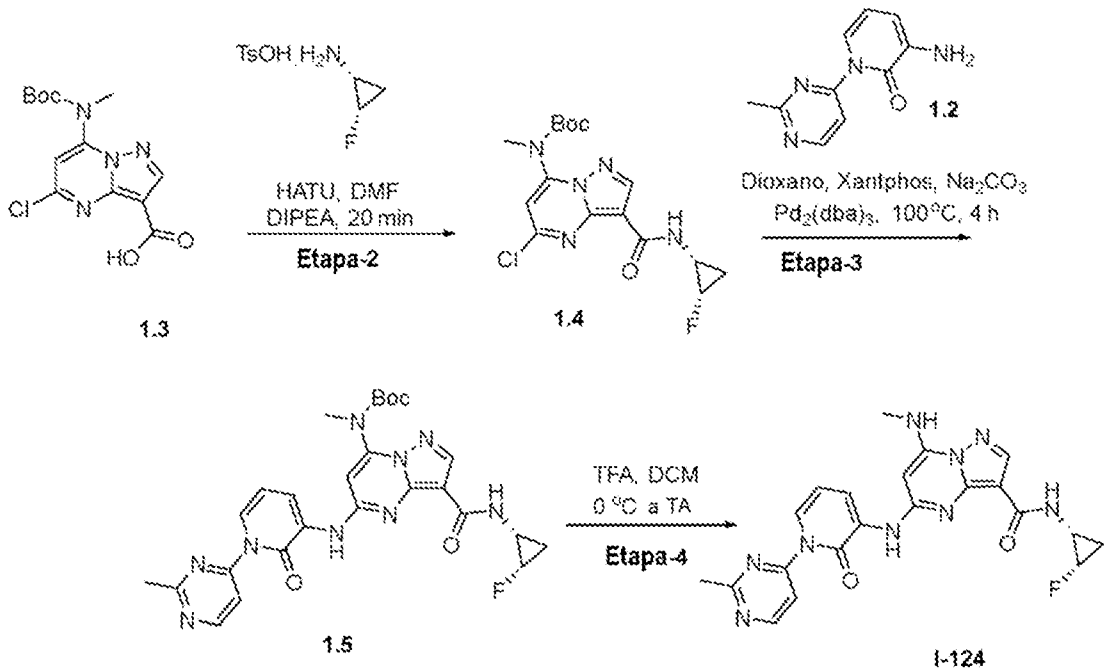
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 61 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.4** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 61

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-110		MS (ES): *m/z* 372,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,90%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87-4,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 4H), 1,14-1,07 (m, 1H), 0,75-0,69 (m, 1H).
I-115		MS (ES): *m/z* 453,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,39%, pureza por HPLC: 99,66%, pureza por HPLC quiral: 99,50%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,84-7,83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,42-6,41 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,95-0,86 (m, 1H).
I-117		MS (ES): *m/z* 480,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H), 8,04-8,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,46-7,43 (d, *J*=12Hz, 1H), 6,45-6,43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,05-4,82 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,44-1,42 (t, *J*=8Hz, 3H), 0,87-0,85 (m, 2H).
I-123		MS (ES): *m/z* 493,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,85-7,84 (d, *J*=6Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,60-7,59 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,44-6,40 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,83-4,82 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,92-2,91 (m, 3H),1,49 (s, 6H), 1,30-1,20 (m, 1H).
I-131		MS (ES): *m/z* 449,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 94,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,62-7,60 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,54-7,53(d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,40-7,73 (m, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,82-4,81 (s, 1H), 3,00-2,99 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,54-2,46 (m, 3H), 2,01-1,99 (d, *J*=7,2Hz, 1H).
I-132		MS (ES): *m/z* 452,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,73%, pureza por HPLC: 95,73%, HPLC quiral: 99,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=10Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,55-7,54 (d, *J*=5,2Hz, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=14Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,27-1,24 (m, 1H).
I-134		MS (ES): *m/z* 452,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,09-8,08 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,75-7,91 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,51(s, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,34-0,99 (m, 2H).
I-135		MS (ES): *m/z* 519,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 99,80%, HPLC quiral: 98,54%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 2H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,08-7,06 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 6,34-6,30 (t, *J*=14Hz,

		1H), 6,25 (s, 1H), 4,98-4,82 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,20 (s, 4H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,94 (m, 1H).
I-137		MS (ES): *m/z* 452,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,58%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,62-7,62 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35-6,32 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 2H).
I-140		MS (ES): *m/z* 438,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,80%, pureza por HPLC: 97,95%, HPLC quiral: 95,62%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,65-7,64 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,37-6,34 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,97- 4,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=2,8Hz, 3H), 1,98-1,94 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 1H).
I-147		MS (ES): *m/z* 400,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,32%, pureza por HPLC: 99,34%, HPLC quiral: 99,82%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,63 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 7,93-7,82 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,87-4,69 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 6H),1,17-1,07 (m, 1H), 0,72-0,73 (m, 1H).
I-148		MS (ES): *m/z* 434,87 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,91%, pureza por HPLC: 95,45%, HPLC quiral: 94,42%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,33-8,33 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,88-7,88 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 6H), 1,18-1,09 (m, 2H).

108.2. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)-5-((1-(2-metilpirimidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-124**).



Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (2,4 g, 7,3 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (24 ml)

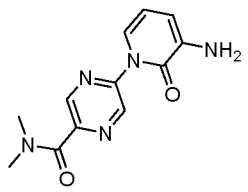
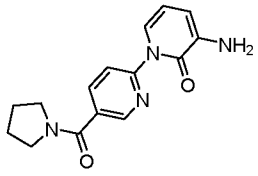
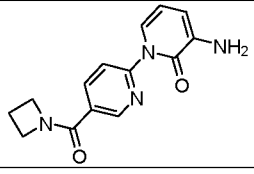
se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (5,59 g, 14,7 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta se añadió diisopropiletilamina (3,81 ml, 21,9 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de tosilato de (1*R*,2*S*)-fluorociclopropilamina (1,80 g, 7,3 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.4** (1,3 g, 46,42%). MS (ES): *m/z* 384,12 $[M+H]^+$.

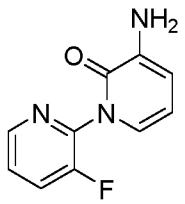
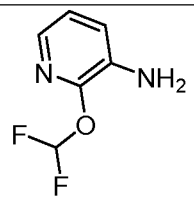
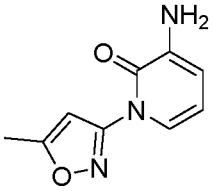
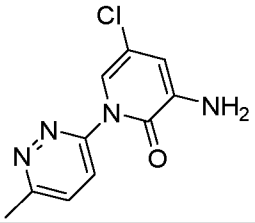
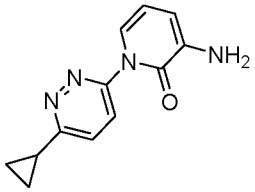
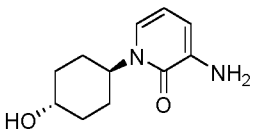
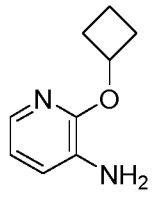
Síntesis del compuesto **1.5.** A **1.4** (0,125 g, 0,326 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añadió **1.2** (0,079 g, 0,391 mmol, 1,2 eq), carbonato de sodio (0,069 g, 0,652 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, luego se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,014 g, 0,016 mmol, 0,05 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,018 g, 0,032 mmol, 0,1 eq), nuevamente se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando metanol en diclorometano al 3% como eluyente para obtener **1.5** puro (0,070 g, 39,10%). MS (ES): *m/z* 550,22 $[M+H]^+$.

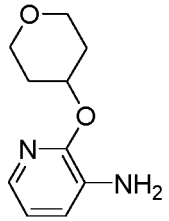
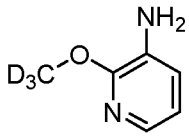
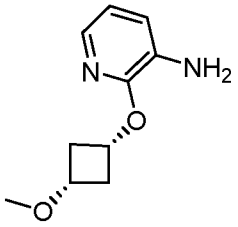
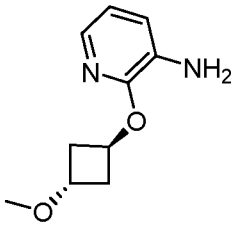
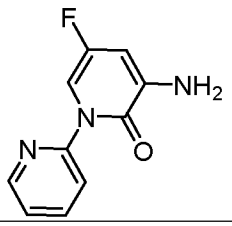
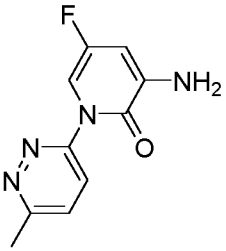
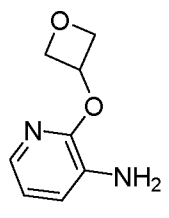
Síntesis del compuesto **I-124**. El compuesto **1.5** (0,070 g, 0,129 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-124** puro (0,040 g, 70,17%). MS (ES): *m/z* 450,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,26%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,92-8,91 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,77-7,75 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,47-6,44 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,98-4,82 (d, 1H), 3,00 (brs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,77-2,68 (m, 3H), 1,27-1,22 (t, *J*=10,4 Hz, 2H).

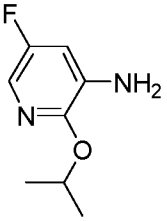
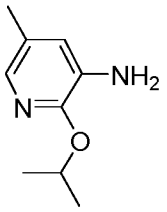
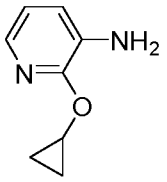
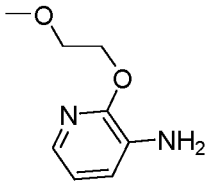
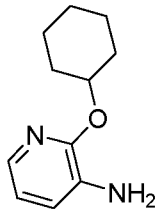
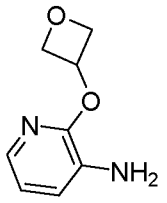
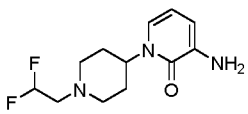
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 62 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.2** del esquema anterior para cada compuesto.

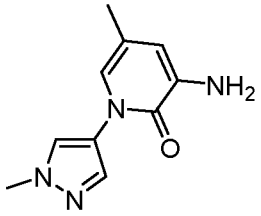
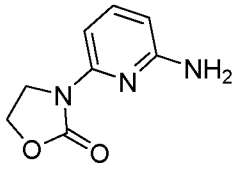
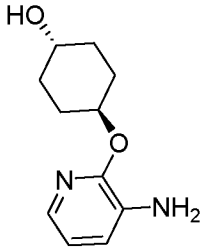
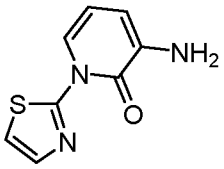
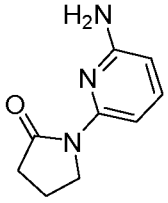
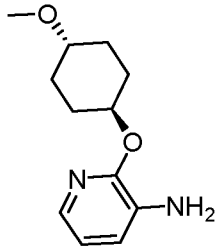
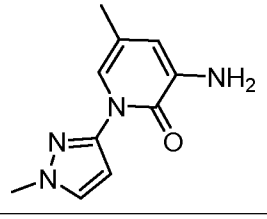
Tabla 62

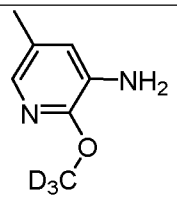
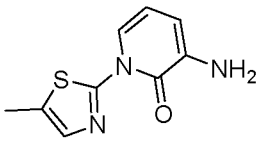
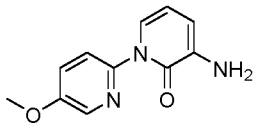
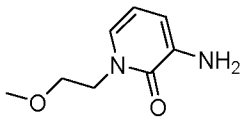
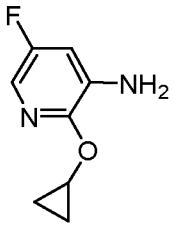
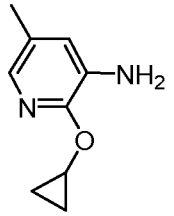
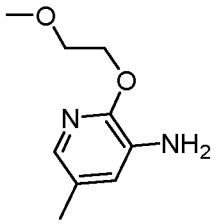
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-126		MS (ES): *m/z* 507,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30-8,27 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz 1H), 7,68-7,65 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,51-6,48 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,09-3,06 (d, *J*=11,2Hz, 6H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,949-0,867 (m, 1H).
I-128		MS (ES): *m/z* 532,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,21%, pureza por HPLC: 98,32%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,48-6,44 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,50-3,44 (d, *J*=6Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,84 (bs, 4H), 1,19-0,99 (m, 2H).
I-142		MS (ES): *m/z* 518,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,73%, pureza por HPLC: 98,41%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,26 (s, 3H), 7,97 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,98-4,82 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,30 (bs, 2H), 1,23 (bs, 2H), 0,86 (bs, 1H).

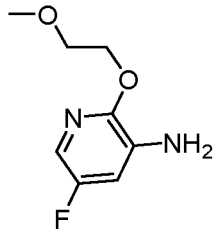
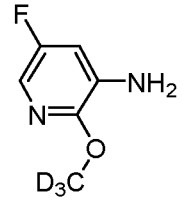
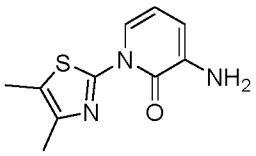
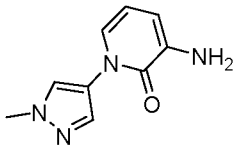
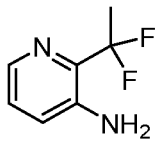
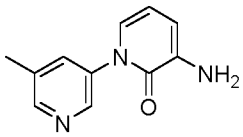
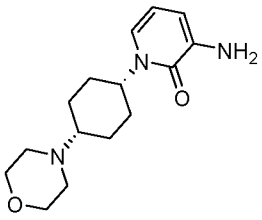
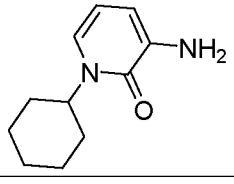
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-144		MS (ES): *m/z* 453,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,68%, HPLC quiral: 99,34%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,09-8,05 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,01-4,83 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,96-0,87 (m, 1H).
I-153		MS(ES): *m/z* 408,24 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,65%, pureza por HPLC: 95,53%, pureza por HPLC quiral: 97,78%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,35-8,33 (d, *J* =8Hz, 1H) , 8,20 (s, 1H), 7,97-7,96 (t, *J* =4Hz, 2H), 7,78-7,76 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,84-4,68 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,88 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 1H).
I-161		MS(ES): *m/z* 439,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 99,29%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 8,00-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,59-7,57(d, *J*=6,8Hz 1H), 6,88 (s, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 1H).
I-164		MS(ES): *m/z* 484,89 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,69%, pureza por HPLC: 97,35%, pureza por HPLC quiral: 96,44%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,19 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, *J* =8,8Hz, 2H) 7,86-7,82 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,24-1,18 (m, 2H).
I-165		MS(ES): *m/z* 476,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,57%, RMN ^{1}H, HPLC quiral: 100% (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,29-8,26 (d, *J* =12Hz, 2H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,60-7,59 (d, *J*=6Hz 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=14Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,98-4,82 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,27-1,14 (m, 5H), 0,93 (bs, 1H).
I-166		MS (ES): *m/z* 456,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,65%, pureza por HPLC quiral: 97,80%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,28-6,27 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,98-4,77 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,37-1,34 (m, 3H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H).
I-170		MS (ES): *m/z* 412,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,43%, pureza por HPLC: 95,36%, pureza por HPLC quiral: 96,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,85-7,83 (t, *J*=8Hz, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,26-5,24 (t, *J*=8Hz, 1H), 4,87-4,70 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,90 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,24-1,23 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 1H), 0,78-0,64 (m, 1H).

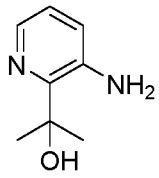
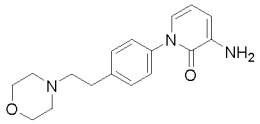
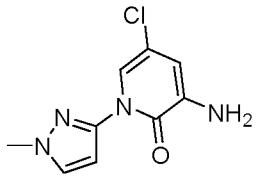
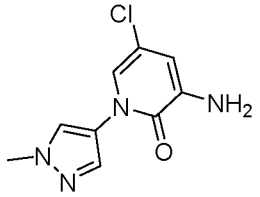
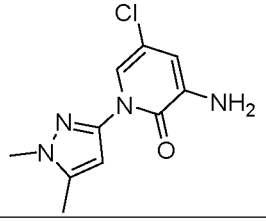
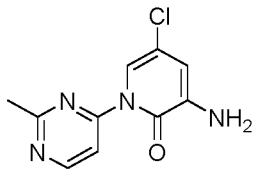
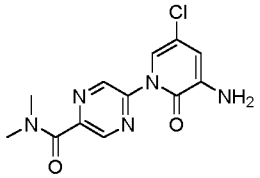
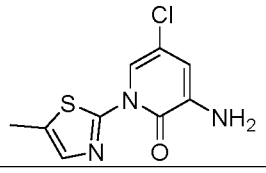
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-174		MS (ES): *m/z* 442,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,11%, pureza por HPLC: 95,20%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,90 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,82-7,80 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,98-6,97 (t, *J*=4Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,84-4,67 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,95-2,94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,00 (bs, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 1H), 0,65-0,63 (m, 1H).
I-177		MS (ES): *m/z* 375,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,36%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,99-6,98 (t, *J*=4Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87-4,69 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 4H), 1,23-1,10 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 1H).
I-186		MS (ES): *m/z* 442,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,31%, pureza por HPLC quiral: 99,10%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,76 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,95-4,73 (m, 2H), 3,68-3,66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,24 (bs, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 1H).
I-189		MS (ES): *m/z* 442,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,30%, pureza por HPLC: 96,30%, pureza por HPLC quiral: 98,75%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,35-5,34 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,06-4,05 (t, *J*=4Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,17-1,12 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 1H).
I-194		MS (ES): *m/z* 453,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,77%, pureza por HPLC: 97,95%, pureza por HPLC quiral: 99,00%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,38-8,36 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08-8,06 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,92-7,90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,56-7,54 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,91-4,74 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,23-1,14 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H).
I-198		MS (ES): *m/z* 468,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,11%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,24 (s, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,86-7,78 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,25-1,17 (m, 2H).
I-200		MS (ES): *m/z* 432,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,64%, pureza por HPLC: 96,26%, pureza por HPLC quiral: 99,26%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,24-6,22 (d, *J*=8Hz, 2H), 4,81-4,79 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,30-4,27 (d, *J*=12Hz, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,35-1,31 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H).

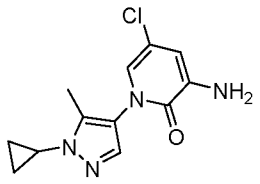
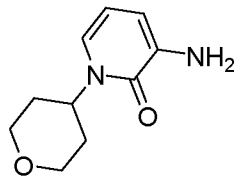
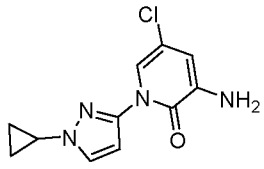
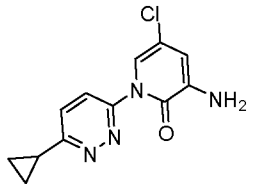
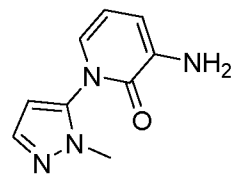
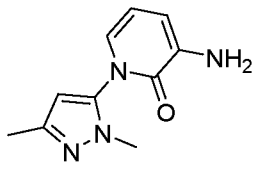
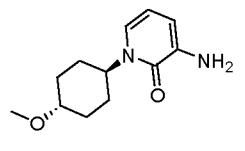
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-211		MS (ES): *m/z* 418,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,43%, pureza por HPLC: 97,98%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 8,03-8,02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,32-5,30 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,85-4,67 (m, 1H), 2,96-2,94 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,92 (m, 1H), 1,37-1,35 (d, *J*=8Hz, 6H), 1,16-1,10 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 1H), 0,75 (bs, 1H).
I-214		MS (ES): *m/z* 414,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,55%, pureza por HPLC: 95,84%, pureza por HPLC quiral: 97,37%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,29-5,28 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,299-1,293 (d, *J*=2,4Hz, 6H), 1,14-1,06 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 1H).
I-217		MS (ES): *m/z* 398,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,89-4,69 (m, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,23-1,21 (m, 1H), 0,79-0,71 (m, 6H).
I-220		MS (ES): *m/z* 416,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,84%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,81 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,85-4,69 (m, 1H), 4,51-4,50 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,71-3,70 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 1H).
I-227		MS (ES): *m/z* 440,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,78%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,86-4,69 (m, 1H), 2,95-2,93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,90-2,86 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 1H), 0,73-0,72 (m, 1H)
I-229		MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,26%, pureza por HPLC: 98,99%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79-7,77 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,50-4,48 (t, *J*=8Hz, 2H), 4,29-4,27 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H)
I-230		MS (ES): *m/z* 505,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,96-6,94 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,23-6,09 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,66-0,59 (m, 1H)

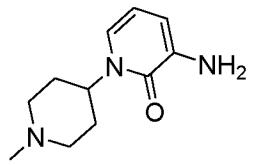
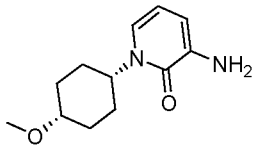
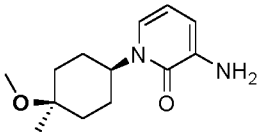
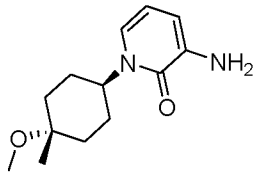
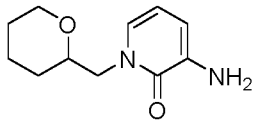
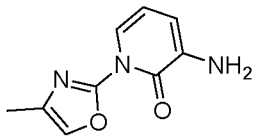
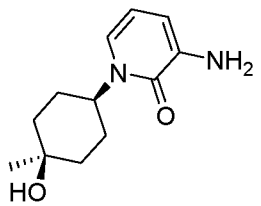
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-235		MS (ES): *m/z* 452,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 99,68%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,96-7,94 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,22-1,16 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 1H)
I-236		MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,26%, pureza por HPLC: 98,99%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79-7,77 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,50-4,48 (t, *J*=8Hz, 2H), 4,29-4,27 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H)
I-239		MS (ES): *m/z* 456,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,02%, pureza por HPLC: 95,00%, pureza por HPLC quiral: 99,36%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,60-4,59 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 1H)
I-243		MS (ES): *m/z* 441,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,53%, pureza por HPLC: 98,41%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,30 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,73-7,72 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,63-6,61 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 3,01 (bs 1H), 2,92 (s, 3H), 1,27-1,21 (m, 1H), 0,97-0,78 (m, 1H).
I-244		MS (ES): *m/z* 425,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,98%, pureza por HPLC: 99,47%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,91 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,76-7,74 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,28-7,26 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,12-4,11 (t, *J*=4Hz, 2H), 2,97-2,96 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,61-2,59 (t, *J*=8Hz, 2H), 2,08-2,07 (t, *J*=4Hz, 2H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,99-0,85 (m, 1H).
I-249		MS (ES): *m/z* 470,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,93%, pureza por HPLC: 97,67%, pureza por HPLC quiral: 97,67%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,09-5,07 (t, *J*=4Hz, 1H), 4,84-4,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,99-1,97 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,17-1,67 (m, 1H), 0,69-0,68 (m, 1H)
I-250		MS (ES): *m/z* 452,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,86%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,838-7,833 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,76-6,75 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,88-2,87 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 1H)

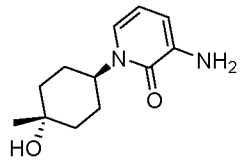
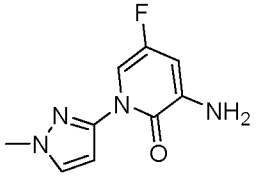
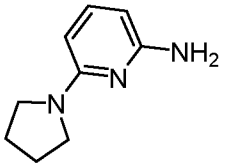
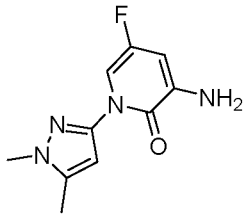
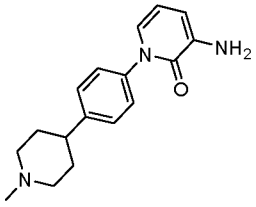
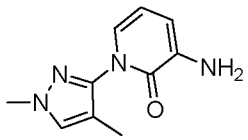
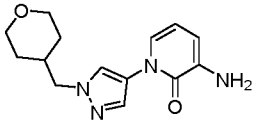
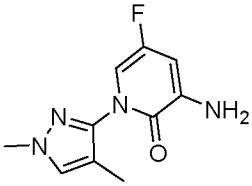
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-259		MS (ES): *m/z* 389,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,93%, pureza por HPLC: 97,80%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,15-1,06 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 1H),
I-262		MS (ES): *m/z* 455,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,42%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,26 (s, 1H), 8,43-8,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,60-6,58 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 1H).
I-265		MS (ES): *m/z* 465,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,46%, pureza por HPLC: 97,69%, HPLC quiral: 97,69%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,32-8,32 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,26-8,23 (m, *J*=3,6Hz, 2H), 7,96-7,95 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,77-7,75 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,40-6,36 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 2,92-2,91 (d, J=4,8Hz, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 1H).
I-268		MS(ES): *m/z* 416,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,86%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J* =7,2Hz, 1H) , 7,92-7,91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,32-7,30 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24-6,21 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 4,98-4,78 (m, 1H), 4,18-4,16 (t, 2H), 3,65-3,63 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 1,33-1,18 (m, 2H).
I-275		MS (ES): *m/z* 416,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,89%, pureza por HPLC: 98,01%, pureza por HPLC quiral: 96,18%, RMN ^1H ($CDCL_3$-d_6, 400 MHz): 8,43 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,77 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,34-6,33 (d, *J*=4Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,38-4,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,15-3,13 (d, *J*=8Hz, 3H), 3,11-3,09 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,15-1,09 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 4H).
I-279		MS (ES): *m/z* 412,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,95%, pureza por HPLC: 96,96%, pureza por HPLC quiral: 99,16%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,87-7,86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,84-4,64 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,15-1,06 (m, 1H), 0,78-0,71 (m, 4H), 0,66-0,64 (m, 1H).
I-280		MS (ES): *m/z* 430,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, pureza por HPLC quiral: 96,99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,43-4,42 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,67-3,66 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 1H).

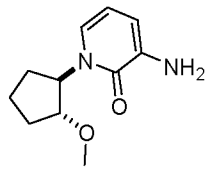
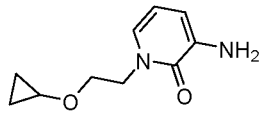
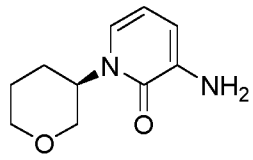
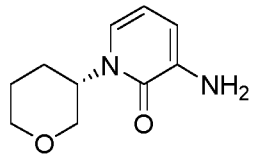
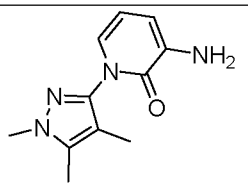
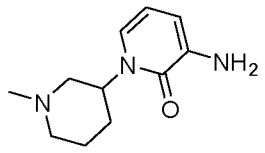
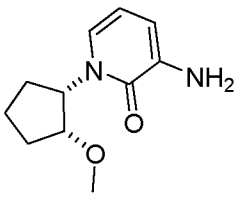
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-285		MS (ES): *m/z* 434,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,96%, pureza por HPLC: 98,74%, pureza por HPLC quiral: 99,35%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,818-7,811 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,50-4,49 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,73-3,72 (t, *J*=4Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,94-2,92 (d, *J*=8Hz, 4H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 1H).
I-289		MS (ES): *m/z* 393,17 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 99,12%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,85-4,69 (m, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=8Hz, 4H), 1,18-1,09 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 1H).
I-292		MS (ES): *m/z* 469,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,68%, pureza por HPLC: 99,35%, pureza por HPLC quiral: 97,17%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,24 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,58-6,57 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 1H).
I-296		MS (ES): *m/z* 438,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,36-6,35 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99-4,80 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 1H).
I-300		MS (ES): *m/z* 406,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,74%, pureza por HPLC: 99,40%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,49-8,48 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,68-7,67 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,75-4,57 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,03-1,01 (m, 1H), 0,42-0,35 (m, 1H).
I-302		MS (ES): *m/z* 449,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,13%, pureza por HPLC: 98,93%, HPLC quiral: 99,49% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 8,25 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,39-7,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,24 (m, 2H).
I-304		MS (ES): *m/z* 525,60 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,29-7,28 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,89-4,79 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,34 (s, 4H), 2,15-2,09 (m, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,93-1,90 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 1,52 (s, 4H).
I-305		MS (ES): *m/z* 440,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,21%, pureza por HPLC: 96,97%, pureza por HPLC quiral: 98,97%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,29-6,27 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,97-4,76

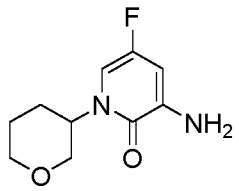
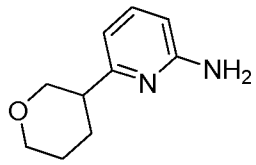
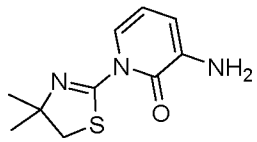
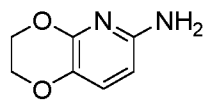
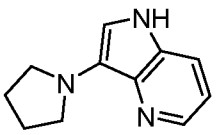
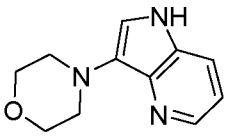
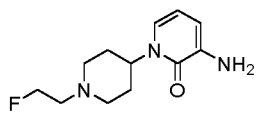
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		(m, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 1H).
I-307		MS (ES): *m/z* 400,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,54%, pureza por HPLC: 98,45%, HPLC quiral: 100% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,79 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 8,033 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 2,96-2,95 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,89 (s, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,19-1,10 (m, 2H), 0,74-0,69 (m, 1H).
I-308		MS (ES): *m/z* 547,58 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 97,35%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,42 (s, 3H), 7,33-7,31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,00-4,83 (m, 1H), 4,15-4,13 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=4Hz, 3H), 3,01 (bs, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,24 (bs, 4H), 0,94-0,86 (m, 2H).
I-309		MS (ES): *m/z* 472,88 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,92-4,76 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 4H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 1H).
I-312		MS (ES): *m/z* 471,88 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,06-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,92-4,92 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,17-0,96 (bs, 1H).
I-315		MS (ES): *m/z* 486,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,66%, pureza por HPLC: 98,40%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,14 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 8,05-8,04 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,22-1,14 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 1H).
I-317		MS (ES): *m/z* 484,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,84%, HPLC quiral: 100% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,90-8,92 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 8,35-8,34 (d, J=2,4Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 7,81-7,80 (d, *J* =3,2Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,93-4,74 (m, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H).
I-319		MS (ES): *m/z* 541,48 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,81 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 3,08-3,04 (d, 6H), 2,91 (s, 4H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 1H).
I-323		MS (ES): *m/z* 489,93 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,65%, pureza por HPLC: 97,42%, RMN ^1H, HPLC quiral: 100%, (CDCl3, 400 MHz): 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,88-4,72 (m, 1H), 3,27(s, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 1H).

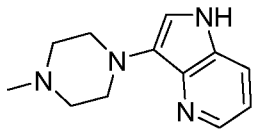
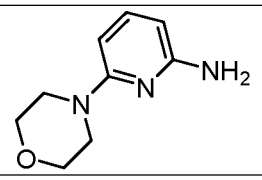
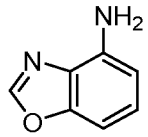
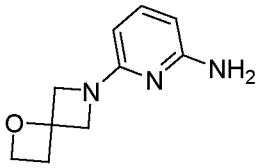
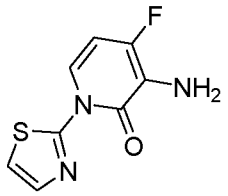
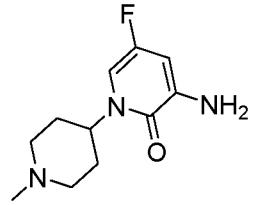
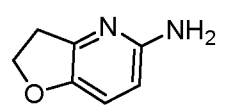
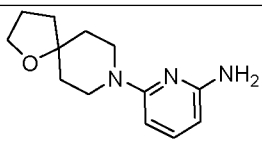
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-326		MS (ES): *m/z* 512,28 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,19%, pureza por HPLC: 97,66%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,31-8,31 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,92-4,76 (m, 1H), 3,61-3,61 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 4H).
I-330		MS (ES): *m/z* 442,16 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,56%, pureza por HPLC: 97,37%, pureza por HPLC quiral: 95,84%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,30-6,029 (t, *J*=4Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,06-4,08 (m, 2H), 4,00-3,99 (d, *J*=4Hz, 2H), 3,54-3,51 (t, *J*=12Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H).
I-332		MS (ES): *m/z* 498,16 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 96,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,18 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,05-8,04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,95 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 6,76-6,76 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,91-4,74 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,87 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,14-1,11 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 3H).
I-334		MS (ES): *m/z* 510,16 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,52%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,385-8,380 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 5H), 1,0-0,96 (m, 1H).
I-335		MS (ES): *m/z* 438,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,79%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,30-8,29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00-7,99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,55-7,55 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,28-7,26 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,49-6,49 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,41-6,39 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,01-4,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,97-0,86 (m, 1H).
I-341		MS (ES): *m/z* 452,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,42%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 6,39-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28-6,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).
I-344		MS (ES): *m/z* 470,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 98,56%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,29-6,22 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,34-1,23 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 0,89-0,81 (m, 1H).

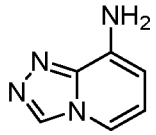
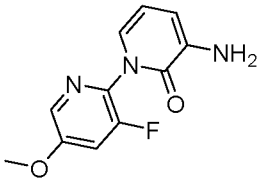
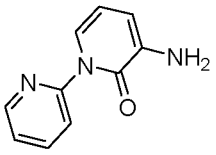
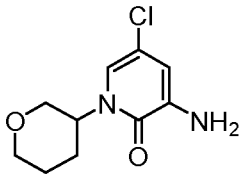
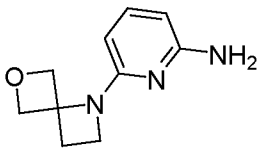
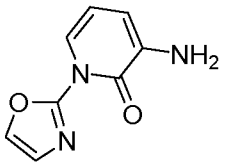
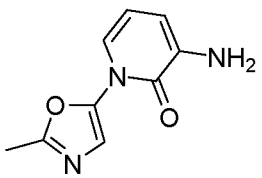
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-349		MS(ES): *m/z* 455,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,68 %, HPLC quiral: 96,85%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J* =7,2Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H) , 6,29-6,22 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 1H), 0,89-0,83 (m, 1H).
I-357		MS (ES): *m/z* 470,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,51%, pureza por HPLC: 99,33%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,22 (m, 2H), 4,96 (bs, 1H), 4,82 (bs, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,06-2,03 (d, *J*=12,4Hz, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,61-1,58 (d, *J*=9,6Hz, 4H), 1,23 (bs, 4H), 0,90-0,841 (m, 1H).
I-360		MS (ES): *m/z* 484,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 99,01%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11(d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,33 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,94-1,82 (m, 4H), 1,59-1,47 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H).
I-362		MS (ES): *m/z* 484,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,90%, pureza por HPLC: 97,81%, pureza por HPLC quiral: 97,27%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,52-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 4,97-4,96 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,00-2,98 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,93-1,74 (m, 6H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 4H), 0,92-0,83 (m, 1H)
I-365		MS (ES): *m/z* 456,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,38%, pureza por HPLC quiral: 49,82%+50,17%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,28-7,27 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23-6,19 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,14-4,11 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,67-3,64 (d, *J*=10Hz, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,98 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 1,80 (bs, 1H), 1,62-1,59 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 1,46 (bs, 2H), 1,28-1,21 |(m, 2H), 0,90-0,84 (m, 1H)
I-369		MS (ES): *m/z* 439,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,79%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26-8,23 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 8,03-7,99 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 7,79-7,78 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,40-6,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,81 (bs, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27-1,80 (m, 1H), 0,92 (bs, 1H).
I-370		MS (ES): *m/z* 470,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, pureza por HPLC quiral: 99,82%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,39-7,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,30 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,01-2,99 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,05-1,19 (m, 2H), 1,70-1,67 (d, *J*=12,8Hz, 2H), 1,56-1,50 (m, 4H), 1,28-

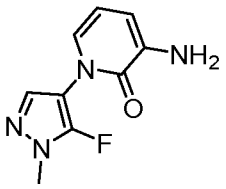
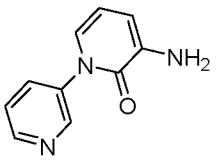
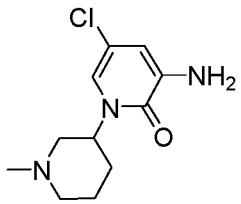
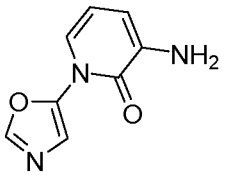
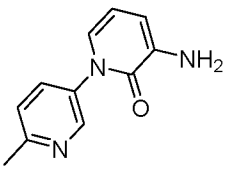
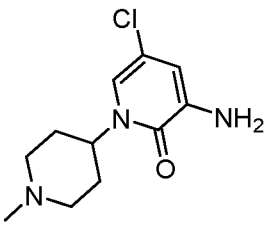
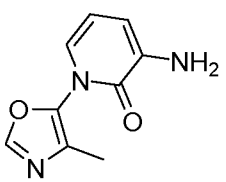
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		1,17 (m, 4H), 0,86 (bs, 1H).
I-372		MS (ES): *m/z* 470,30 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,54%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,28-6,23 (m, 2H), 4,81-4,73 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 6H), 1,27 (s, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H).
I-379		MS (ES): *m/z* 456,43 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,14%, pureza por HPLC: 98,47%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,22 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,06-8,05 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=2,0Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 6,82-6,81 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,90-4,73 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,23-1,15 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H).
I-383		MS (ES): *m/z* 411,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,70%, pureza por HPLC: 95,76%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45-7,41 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,05-6,03 (d, *J*=8Hz 1H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,16 (s, 3H) 2,83-2,82 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 1,95 (s, 4H), 0,77-0,76 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 0,58 (bs, 2H).
I-385		MS (ES): *m/z* 470,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,14%, pureza por HPLC: 98,06%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,21 (s,, 1H), 8,32-8,31 (d, *J*=3,2Hz, 2H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,90-4,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 4H) 2,33 (s, 3H), 1,21-1,16 (m, 1H).
I-389		MS(ES): *m/z* 531,55 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,45%, pureza por HPLC: 95,30%, pureza por HPLC quiral: 98,47%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,96-95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 6H), 6,35-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,10 (bs, 1H), 3,01 (bs, 1H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,45-2,43 (d, *J*=9,6Hz, 4H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,47-1,22 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H).
I-405		MS (ES): *m/z* 452,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,72%, HPLC quiral: 100% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,26-8,24 (d, *J*=8Hz, 2H), 7,96-7,82 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24-7,22 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,33-6,28 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,30-1,18 (m, 3H), 0,87 (bs, 1H)
I-407		MS (ES): *m/z* 522,62 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,28%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,97-4,82 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 4,0-4,06 (d, *J*=8Hz, 2H), 3,85-3,83 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 3,29-3,23 (t, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,08 (bs, 1H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 3H), 0,92-0,85 (m, 1H)
I-416		MS (ES): *m/z* 470,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,36%, pureza por HPLC: 98,80%, pureza por HPLC quiral: 99,36%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83-8,82 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, =4Hz, 1H), 7,81-7,78 (t, *J*=10Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,96-4,80 (m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,04-3,03 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 1,97 (s, 3H), 0,88 (s, 2H).

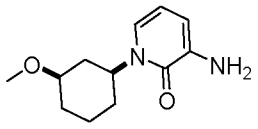
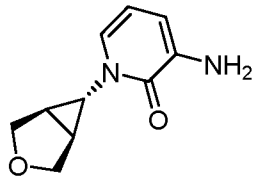
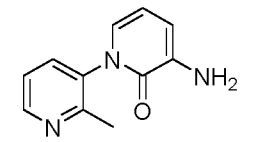
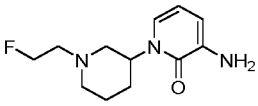
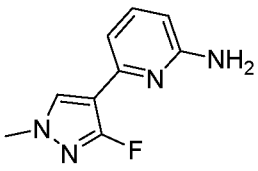
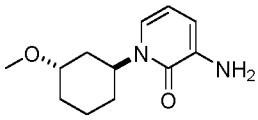
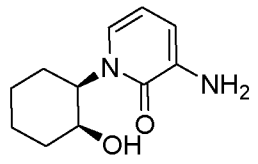
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-442		MS(ES): *m/z* 456,22 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,63%, pureza por HPLC quiral: 50,15%, 49,85%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,31-6,27 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,01-4,97 (d, *J*=6Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,07-4,05 (d, *J*=6Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=9,2Hz, 3H), 1,85-1,1,56 (m, 4H), 2,24-1,20 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 2H)
I-454		MS (ES): *m/z* 442,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,94%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,30-7,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25-6,21 (m, 2H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,16-4,14 (t, *J*=5,2Hz, 2H), 3,75-3,73 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 2,98-2,89 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 2H), 0,77 (bs, 1H), 0,39 (bs, 4H).
I-474		MS (ES): *m/z* 442,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,62%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,99-4,79 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,60-3,54 (t, *J*= 10,0 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,29 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,18-1,89 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 1H).
I-475		MS (ES): *m/z* 442,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,68%, pureza por HPLC: 98,54%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,98-4,80 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,60-3,54 (t, *J*= 10,0 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,33-3,29 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,18-1,89 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 1H).
I-505		MS (ES): *m/z* 466,49 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 99,54%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,93 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,94-0,88 (m, 1H)
I-506		MS (ES): *m/z* 455,3 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,25%, pureza por HPLC: 98,72%, pureza por HPLC quiral: 50,07%, 48,97%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,55-7,54 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 4,96 (bs, 1H), 2,98 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 2,79 (bs, 1H), 2,68 (bs, 3H), 2,32 (s, 4H), 1,79-1,72 (m, 3H), 1,28-1,29 (m, 3H), 0,90-0,84 (m, 2H).
I-507		MS(ES): *m/z* 456,5 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,39%, pureza por HPLC: 98,44%, pureza por HPLC quiral: 50,24%, 49,75%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25-6,22 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 3,89 (s, 1H) 3,02 (s, 3H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,65-1,63 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H).

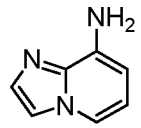
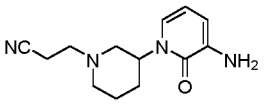
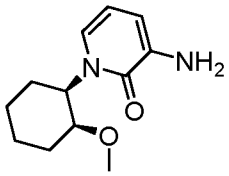
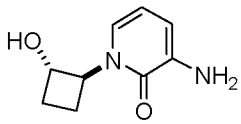
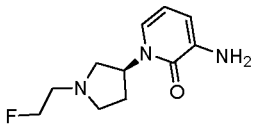
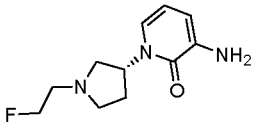
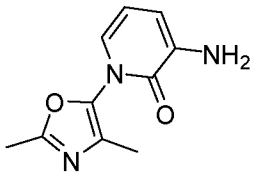
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-521		MS (ES): *m/z* 460,35[M+H]$^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 98,51%, HPLC quiral: 49,63%, 48,07%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,73-7,72 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,72 (bs, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,61-3,56 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,47-3,43 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,95 (bs, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 2H).
I-522		MS(ES): *m/z* 426,47 [M+H]$^+$ pureza por LCMS: 95,29%, pureza por HPLC: 98,80%, pureza por HPLC quiral: 48,18%, 48,5%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,69-7,65 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H), 4,03-4,00 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,56-3,50 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,89 (bs, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,29-1,28 (m, 3H).
I-526		MS (ES): *m/z* 471,46 [M+H]$^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 97,89%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,30 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 6,42-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz ,3H), 1,37 (s, 6H), 1,26-1,17 (m, 2H).
I-532		MS (ES): *m/z* 399,39 [M+H]$^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,93-2,89 (d, J=4,4Hz, 3H), 1,24-1,17 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 1H).
I-553		MS (ES): *m/z* 435,27 [M+H]$^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,94%, HPLC quiral: 99,14%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78-8,76 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,47-8,46 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,44-8,42 (m, 2H), 7,89-7,88 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,50 (bs, 4H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 5H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,11-1,07 (t, *J*=7,2Hz, 1H).
I-555		MS (ES): *m/z* 451,30 [M+H]$^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,81%, HPLC quiral: 98,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80-8,78 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=4,8Hz ,1H), 8,45-8,44 (m, 2H), 7,89-7,87 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30-7,27 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,86 (bs, 4H), 3,40 (bs, 4H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 2H).
I-570		MS (ES): *m/z* 487,31 [M+H]$^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,30-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,64-4,62 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,50 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,08-3,05 (d, *J*=11,2Hz, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,74-2,72 (t, *J*=4,8Hz, 2H), 2,26-2,20 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 1,96-1,95 (d, *J*=2,8Hz, 2H), 1,79 (bs, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 0,93-0,86 (bs, 1H).

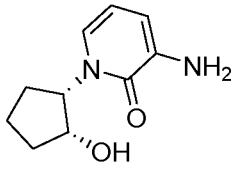
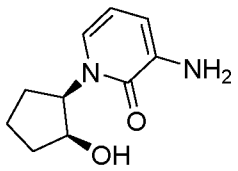
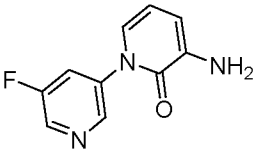
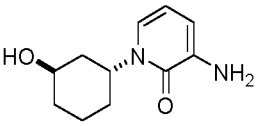
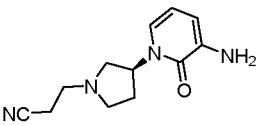
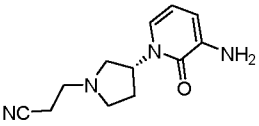
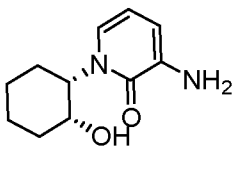
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-575		MS (ES): *m/z* 464,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,11%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82-8,80 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,31-7,28 (dd, *J*=4,8Hz, 8,4Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,14-3,13 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,35-1,19 (m, 2H).
I-590		MS (ES): *m/z* 427,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,01%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,93 (s, 1H), 8,32 (bs, 2H), 7,56 (bs, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,50 (bs, 2H), 4,90-4,74 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,94 (bs, 4H), 1,22-1,20 (m, 3H).
I-592		MS (ES): *m/z* 382,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,72%, pureza por HPLC: 98,39%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 3H), 7,49-7,42 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,87-4,70 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 4H), 0,70-0,64 (m, 2H).
I-607		MS (ES): *m/z* 456,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,28%, pureza por HPLC quiral: 99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,34-7,33 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,36-6,32 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,29-2,14 (m, 2H)
I-619		MS(ES): *m/z* 439,5 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,62%, pureza por HPLC: 95,93%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-8,023 (m, 2H), 7,49-7,45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,04-6,02 (d, *J*=8Hz, 1H), 4,48-4,45 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,25-4,22 (d, *J*=9,6Hz, 2H), 4,07-4,05 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 3,02-2,82 (m, 5H), 1,25-1,19 (m, 2H).
I-624		MS (ES): *m/z* 459,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,60%, pureza por HPLC quiral: 98,96%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,88-8,83 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,70-7,69 (m, 1H), 6,87-6,82 (t, *J*= 7,6Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,67-4,51 (bs, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 1H).
I-626		MS (ES): *m/z* 473,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,37%, pureza por HPLC: 98,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 2,92 (s, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,09,2,06 (d, *J*=11,6Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,14-1,10 (t, *J*=12,4Hz, 1H), 0,97 (bs, 1H).
I-632		MS (ES): *m/z* 384,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (bs, 2H), 7,58-7,56 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,15-7,13 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 6,03 (bs, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,66-4,62 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 3,28-3,24 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 3,19-3,17 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 1,27-1,17 (m, 1H)
I-656		MS(ES): *m/z* 481,64 $[M+H]^{+\cdot}$ pureza por LCMS: 97,82%, pureza por HPLC: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,49-7,45 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,86-6,84 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,47-6,45 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,92 (s, 1H),

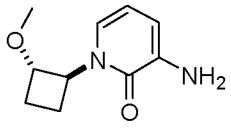
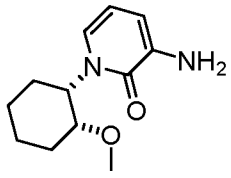
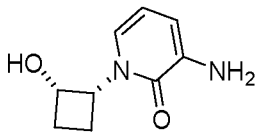
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		4,76 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,73-1,69 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 1,61-1,59 (m, 3H), 1,23-1,07 (m, 2H).
I-660		MS (ES): *m/z* 382,34 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,83 (s, 1H), 8,66-8,64 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,07-8,06 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,14-7,11 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,95-4,94 (m, 1H), 4,78 (bs, 1H), 2,95-2,94 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,23-1,16 (m, 1H), 0,84 (bs, 1H)
I-673		MS (ES): *m/z* 483,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,45%, pureza por HPLC: 97,20%, HPLC quiral: 97,12% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,27-8,22 (m, 3H), 7,98-7,96 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,37-7,35 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,41-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,98-4,80 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H).
I-681		MS (ES): *m/z* 435,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,99%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08-8,04 (t, *J*=6,8Hz 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 6,43-6,39 (t, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,00-4,83 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,97-0,88 (m, 2H)
I-693		MS (ES): *m/z* 476,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, HPLC quiral: (50,14%, 49,85%) RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,22 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,69-7,68 (d, *J*=2Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,89-4,82 (m, 2H), 4,74 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,66-3,62 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,50-3,45 (t, *J*=8,8Hz, 1H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86 (bs, 1H), 1,75 (bs, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H).
I-709		MS (ES): *m/z* 439,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,07%, pureza por HPLC: 93,57%, HPLC quiral: 99,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz, 2H), 7,55-7,51 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,94-6,92 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,70 (bs, 1H), 6,34-6,32 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 5,27-5,25 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 4,92 (bs, 1H), 4,76 (bs, 1H), 4,66-4,64 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 3,87-3,83 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 2,94-2,94 (d, *J*=3,2Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 1H).
I-716		MS (ES): *m/z* 425,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,67%, pureza por HPLC: 96,60%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 6,42-6,38 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,98 (bs, 1H), 5,24 (bs, 1H), 2,98 (bs, 1H), 2,90 (s, 3H), 0,92-0,86 (m, 2H)
I-718		MS (ES): *m/z* 439,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,39%, pureza por HPLC: 98,59%, HPLC quiral: 99,31%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,01-8,00 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,45-6,41 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,87 (bs, 2H)

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-719		MS (ES): *m/z* 456,4 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,48%, pureza por HPLC quiral: 96,10%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,97-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,75-7,74 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,36-6,33 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,99-4,79 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 1H).
I-748		MS(ES): *m/z* 435,51 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,54%, HPLC quiral: 99,81% RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,02-8,00 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,84-7,82 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,96-0,88 (m, 1H).
I-759		MS (ES): 491,5 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,01%, pureza por HPLC: 96,33%, HPLC quiral: 46,36% 47,39%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,02-8,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,77-7,75 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,90 (bs, 2H), 4,72 (bs, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,22 (bs, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,77 (bs, 4H), 1,62 (bs, 2H), 1,23-1,16 (m, 1H)
I-762		MS (ES): *m/z* 425,25 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,55%, pureza por HPLC: 98,61%, HPLC quiral: 99,21%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24-8,22 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,79-7,78 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,57 (bs, 2H), 6,46-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,27-1,18 (m, 2H).
I-766		MS (ES): *m/z* 449,44 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,03%, pureza por HPLC: 98,80%, HPLC quiral: 99,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,58-8,57 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,46-7,44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,39-6,35 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,82 (bs, 1H), 2,99 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,564,98 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 1H).
I-789		MS(ES): *m/z* 489,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,80%, pureza por HPLC: 99,48%, pureza por HPLC quiral: 97,96%, 49,55%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60-60 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,86 (bs, 1H), 2,22 (d, 3H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,76-1,73 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,24 (s, 2H), 1,20-1,17 (m, 1H), 1,00 (bs, 1H), 0,94 (bs, 1H), 0,86 (s, 1H).
I-790		MS (ES): *m/z* 439,39$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,88%, pureza por HPLC: 95,89%, HPLC quiral: 94,97%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=6,4Hz, 2H), 8,01-8,00 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,36-7,35 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,41-6,37 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,82 (bs, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 1H).

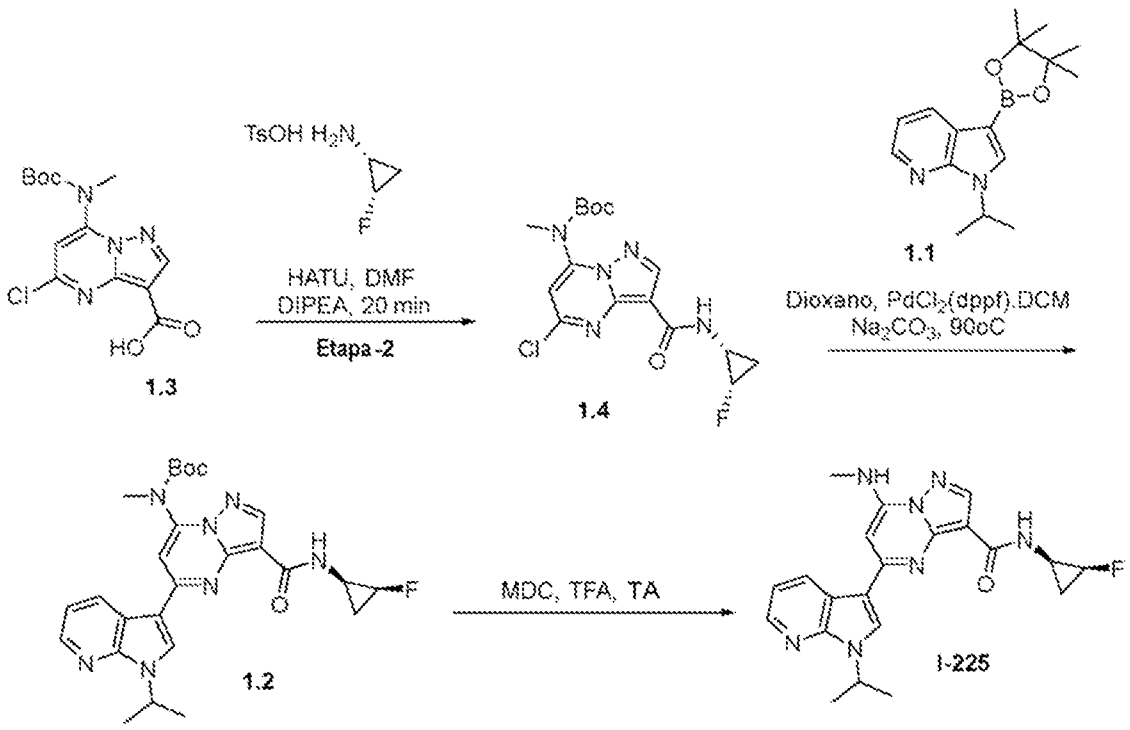
Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-795		MS (ES): *m/z* 470,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,67%, HPLC quiral: 56,99%, 40,12%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, , *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,83-4,82 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,19-2,16 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 2,07-2,08 (m, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,64-1,58 (t, *J*=12Hz, 2H), 1,21 (bs, 4H), 0,91-0,84 (m, 2H).
I-811		MS (ES): *m/z* 440,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 95,44%, pureza por HPLC quiral: 98,94, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,97-4,81 (m, 1H), 4,01-3,99 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 3,75-3,73 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,0Hz , 3H), 2,28 (s, 2H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,90 (bs, 1H)
I-813		MS (ES): *m/z* 449,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,81%, HPLC quiral: 99,17%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,96 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,85-7,84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,31-7,29 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,41-6,38 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (bs, 1H), 4,83 (bs, 1H), 3,02 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 1H).
I-849		MS (ES): 487,52 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,62%, pureza por HPLC: 98,67%, HPLC quiral: 52,66% 46,18%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,29-6,28 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 4,63-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,51-4,50 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,86 (bs, 3H), 2,74-2,72 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,67-2,65 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 2,38 (bs, 1H), 2,21-2,16 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 1,80 (bs, 2H), 1,77 (bs, 1H), 1,65 (bs, 1H), 1,28-1,19 (m, 1H), 0,84 (bs, 1H).
I-860		MS (ES): *m/z* 440,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,46%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,94 (bs, 1H), 8,29 (bs, 2H), 8,22 (bs, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,79-7,75 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,21-7,19 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,75 (bs, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,77 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24 (bs, 2H), 1,07 (bs, 1H).
I-882		MS (ES): *m/z* 470,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,13%, pureza por HPLC: 98,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,24 -s, 1H), 8,12-8,11 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,26 (bs, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,35 (bs, 2H), 1,24-1,17 (m, 4H), 0,93-0,80 (m, 2H).
I-889		MS (ES): *m/z* 456,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,26-6,23 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,92-4,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 4,80 (bs, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,47 (s, 3H),

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		2,97 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,87-1,85 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 1,80-1,77 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 1,62 (bs, 2H), 1,29-1,20 (m, 1H), 0,91 (bs, 1H).
I-892		MS (ES): *m/z* 381,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,11%, HPLC quiral: 99,26%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,54 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, *J*=6Hz, 2H), 8,01 (bs, 2H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,90-7,88 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,86-6,83 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 2,95-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,27-1,19 (m, 2H).
I-912		MS(ES): *m/z* 494,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,25%, pureza por HPLC: 97,39%, pureza por HPLC quiral: 46,80%: 50,72%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70-8,69 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,90-5,89 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,0Hz, 3H) 2,89 (s, 1H), 2,75-2,72 (s, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,51-1,46 (m, 2H) 1,18-1,12 (m, 1H) 0,72-0,66 (m, 1H).
I-915		MS (ES): *m/z* 470,55 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,32%, pureza por HPLC: 97,77%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 4,98-4,79 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz 3H), 2,10 (s, 2H), 1,85 (bs, 2H),1,58-1,55 (m, 2H), 1,24-1,21 (t, *J*=10,8Hz, 2H), 0,92-0,84 (m, 2H).
I-916		MS (ES): *m/z* 428,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97%, pureza por HPLC: 96%, HPLC quiral: 48%, 52%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,82-7,81 (bs, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,33-6,31 (t , *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,63-5,62 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,97-4,82 (m, 2H), 4,37 (bs, 1H), 3,00 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,14-2,12 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 1,63 (bs, 2H) 1,24-1,21 (d, *J*=11,6Hz, 2H).
I-934		MS (ES): *m/z* 473,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,88%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,69 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,29-1,17 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).
I-935		MS (ES): *m/z* 473,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,82%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,84-2,69 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,29-1,17 (m, 2H), 0,92-0,83 (m, 2H).
I-938		MS (ES): 453,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,81%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,01 (bs, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,24 (bs, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,33-7,31 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,39-6,36 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (bs, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,83 (bs, 1H), 3,00 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,00

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
		(s, 3H), 1,25-1,21 (m, 1H).
I-965		MS (ES): *m/z* 442,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,62%, pureza por HPLC: 95,22%, HPLC quiral: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,25-6,22 (m, 2H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 1H).
I-966		MS (ES): *m/z* 442,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,58%, pureza por HPLC: 98,29%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25-6,22 (m, 2H), 4,97-4,96 (m, 1H), 4,82 (bs, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H), 0,82-0,77 (m, 2H), 0,53-0,52 (m, 1H).
I-968		MS (ES): *m/z* 453,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,07 (bs, 1H), 8,75-8,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,99-7,98 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,84-7,83 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H).
I-983		MS (ES): 456,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: 49,12, 50,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,27-6,25 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,97 (bs, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 2,98 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,61 (bs, 4H), 1,28-1,19 (m, 2H).
I-986		MS (ES): *m/z* 480,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,89%, pureza por HPLC: 99,02%, pureza por HPLC quiral: 98,81%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=7,2Hz 1H), 6,31-6,25 (m, 2H), 5,49 (bs, 1H), 4,97-4,82 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,92 (bs, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,80 (bs, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 2H).
I-987		MS (ES): *m/z* 480,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,43%, pureza por HPLC: 98,01%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=6,4, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,81-7,93 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 6,31-6,25 (m, 2H), 5,50 (bs ,1H), 4,99-4,79 (bs, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H) 3,15-3,11 (m, 1H) 3,02-2,99 (m, 2H) 2,92-2,90 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 2H) 2,72-2,70 (m, 2H) 2,52-2,34 (m, 1H) 1,81-1,76 (m, 1H) 1,35-1,24 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 1H).
I-988		MS(ES): *m/z* 456,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,70%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 -8,12 (d, *J*= 7,6Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,39-7,37 (d, *J*= 6,8Hz, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,95 (bs, 1H), 2,99 (bs, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 3H), 1,31-1,16 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H).

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-997		MS (ES): *m/z* 442,66 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,85%, pureza por HPLC quiral: 52,46%, 46,53%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,82-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,56-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,34-6,30 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,89-1,84 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 1,66-1,61 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 1,24 (bs, 3H).
I-1045		MS(ES): *m/z* 470,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, pureza por HPLC quiral: 99,87%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 -8,13 (d, *J*= 7,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*= 4,8Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*= 6,0Hz, 1H), 6,28-6,24 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 2H), 3,57 (bs, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*= 4,4Hz, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 5H), 1,31-1,18 (m, 1H), 0,96-0,83 (m, 1H).
I-1110		MS (ES): *m/z* 428,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,73%, HPLC quiral: 49,14%, 50,86%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,83 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 7,45-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 5,19-5,15 (m, 2H), 4,99 (bs, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,52 (bs, 1H), 3,18 (bs, 1H), 3,18 (bs, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,75-1,70 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 0,94 (bs, 1H).

108.3. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-225**).



Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (2,4 g, 7,3 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (24 ml)

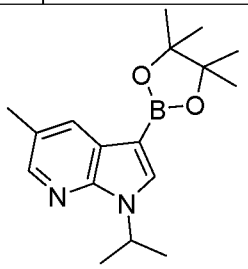
se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido-1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (5,59 g, 14,7 mmol, 2,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A este se añadió diisopropiletilamina (3,81 ml, 21,9 mmol, 3,0 eq) seguido de la adición de tosilato de (1R,2S)-fluorociclopropilamina (1,80 g, 7,3 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.4** (1,3 g, 46,42%). MS (ES): *m/z* 384,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (0,100 g, 0,261 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.1** (0,187 g, 0,652 mmol, 2,5 eq), carbonato de sodio (0,069 g, 0,652 mmol, 2,5 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,021 g, 0,026 mmol, 0,1 eq), se desgasificó durante 10 min y se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 15% como eluyente para obtener **1.5** puro (0,054 g, 40,83%). MS (ES): *m/z* 508,57 $[M+H]^+$.

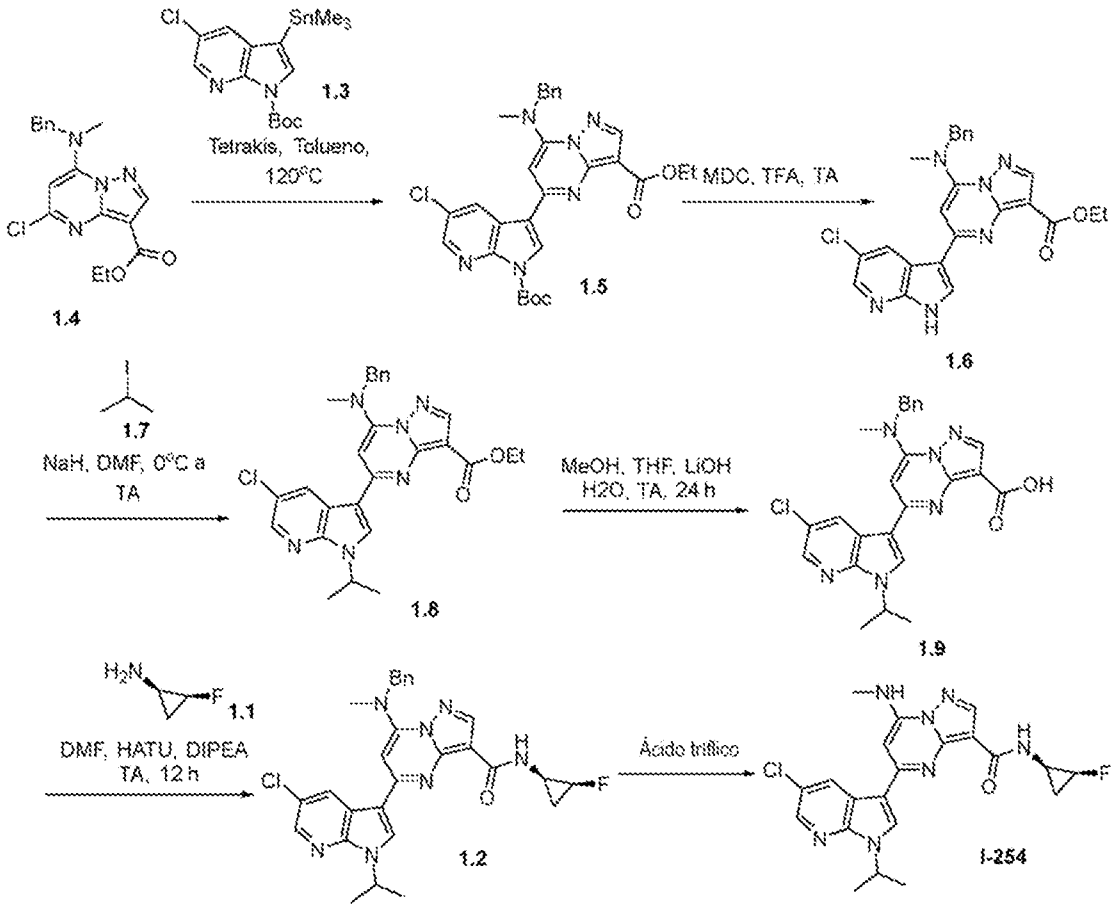
Síntesis del compuesto **I-225**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-225** (0,035 g, 80,74%), MS (ES): *m/z* 408,54 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,03%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,68-8,66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,36-8,35 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,23-5,18 (m, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,10-3,09 (m, 1H), 1,59-1,57 (d, *J*=8Hz, 6H), 1,34-1,27 (m, 1H), 1,11-1,04 (m, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla **63** a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.1** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 63

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-257		MS (ES): *m/z* 422,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,30%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, *J*=8Hz, 2H), 8,24-8,22 (d, *J*=8Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 5,03-4,84 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,56-1,55 (d, *J*=4Hz, 6H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 1H).

108.4. Síntesis de 5-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-254**).



Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.4** (Rendimiento: 45,00%). MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4.** (0,500 g, 1,45 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml), se añadió paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (0,161 g, 0,14 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón, después se añadió **1.3** (0,800 g, 2,10 mmol, 1,5 eq) y la reacción se agitó a 120°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.5** puro (0,400 g, 49,17%). MS (ES): *m/z* 562,64 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.6** puro (0,320 g, 97,38%). MS (ES): *m/z* 461,92 $[M+H]^+$.

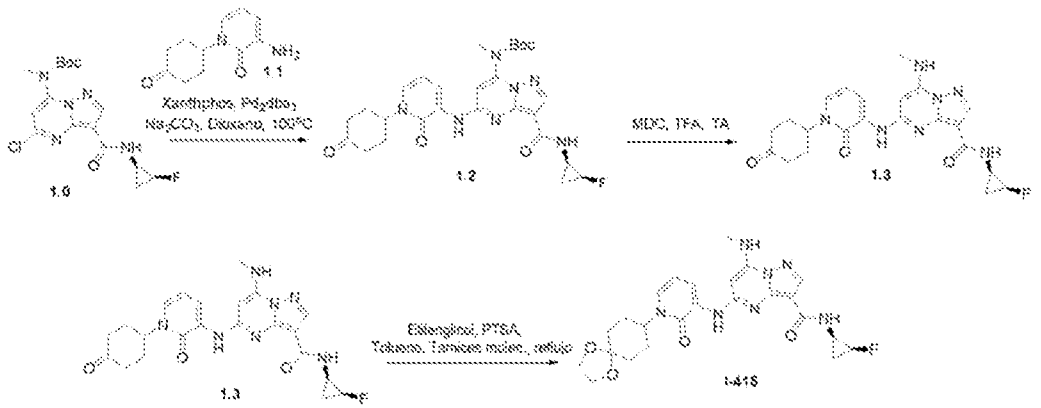
Síntesis del compuesto **1.8.** A una solución enfriada de 1,6 (0,320 g, 0,695 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (4 ml) se añadió hidruro de sodio (0,041 g, 1,04 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.7** (0,130 g, 0,764 mmol, 1,1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 5% para obtener **1.8** puro (0,300 g, 85,51%), MS (ES): *m/z* 504,00 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.9**. A una solución de **1.8** (0,300 g, 0,596 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (6 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,250 g, 5,96 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,4% para obtener **1.9** puro (0,220 g, 77,66%). MS (ES): *m/z* 475,95 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de A para obtener **1.2** (0,063 g, 56,24%). MS (ES): *m/z* 533,02 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-254**: Una mezcla de **1.2** (0,063 g, 0,122 mmol, 1,0 eq) y ácido tríflico (1 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-254** (0,025 g, 47,78%), MS (ES): *m/z* 442,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,90% , RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40-8,39 (d, *J*=4Hz, 2H), 8,31-8,30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 3,12-3,10 (d, *J*=8Hz, 3H), 3,02 (m, 1H), 1,57-1,55 (d, *J*=8Hz, 6H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 1H).

108.5. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-415**)



Síntesis del compuesto **1.0**:- El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 de **I-144**.

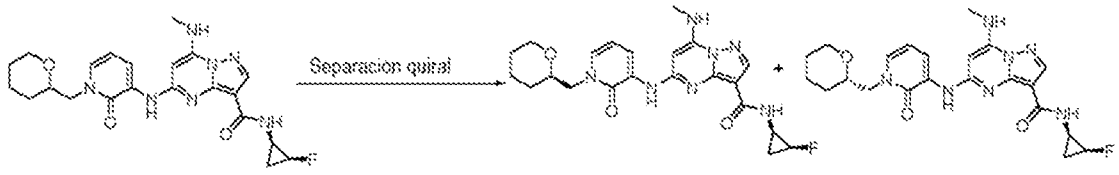
Síntesis del compuesto **1.1**:- El compuesto se sintetizó de acuerdo con los protocolos experimentales de los compuestos intermedios.

Síntesis del compuesto **1.2**:- El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de la síntesis de B para obtener **1.2** (Rendimiento: 55,46%). MS (ES): *m/z* 554,24 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**:- El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis C para obtener **1.3** (Rendimiento: 97,66%). MS (ES): *m/z* 454,48 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-415**:- A una solución de **1.3** (0,080 g, 0,17 mmol, 1,0 eq) en tolueno se añadió etilenglicol (0,021 g, 0,34 mmol, 2,0 eq), ácido p-toluenosulfónico (0,043 g, 0,25 mmol, 1,5 eq), seguido por la adición de tamices moleculares (0,016 g). La reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener **I-415** (0,050 g, rendimiento: 56,97%), MS (ES): *m/z* 498,26 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,90%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,37-7,36 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,29-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,99-4,82 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 4H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 1,89-1,70 (m, 8H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 2H).

108.6. Separación quiral de **I-365**



Síntesis del compuesto **I-427** e **I-428.** Los isómeros de **I-365** (0,09 g) se separaron utilizando columna

(CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5 µM) en DEA como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,04 g). MS (ES):): *m/z* 456,1 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 98,83%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22-6,19 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,97-4,78 (m, 1H), 4,14-4,10 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 1,79 (bs, 1H), 1,61-1,58 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 1,46 (bs, 3H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,040 g). MS (ES):): *m/z* 456,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,43%, pureza por HPLC quiral: 95,91%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,27-7,26 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22-6,19 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,14-4,10 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 1,79 (bs, 1H), 1,61-1,58 (d, *J*=12,4Hz, 1H), 1,45 (bs, 3H), 1,27-1,20 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 64 a continuación.

Tabla 64

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-450	**I-485** **I-486**	FR-a: MS(ES): *m/z* 456,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,75%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,98 (bs, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,11 (bs, 2H), 1,84-1,67 (m, 4H), 1,12-1,06 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 456,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,81%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,98 (bs, 2,89 (s, 3H), 2,11 (bs, 2H), 1,84-1,67 (m, 4H), 1,04 (bs, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H).
I-452	**I-517** **I-518**	FR-a: MS (ES): *m/z* 437,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,75-8,73 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H) FR-b: MS (ES): *m/z* 437,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,61% HPLC quiral: 98,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74-8,72 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,69-8,68 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,58-8,56 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,04-4,87 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H).
I-506	**I-535** **I-536**	FDR-a: MS (ES): *m/z* 455,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,13% HPLC quiral: 99,51%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,28-6,23 (m, *J*=7,2Hz, 2H), 4,96-4,94 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,00-2,96 (t, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,79-2,78 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 2,70-2,67 (d, *J*=10,8Hz, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,27-1,09 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 455,40 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,54% HPLC quiral: 96,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,55-7,54 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,24 (m, 2H), 4,96-4,94 (t, *J*=5,6Hz, 1H), 3,00-2,97 (t, *J*=8Hz 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,81-2,79 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 2,73-2,71 (d,

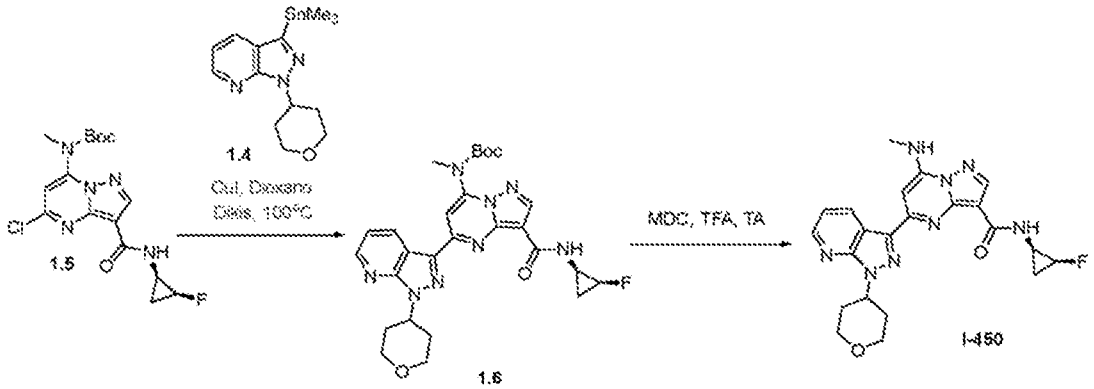
Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		J=7,2Hz, 1H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, *J*=10,4Hz, 2H), 1,79-1,62 (m, *J*=6Hz, 4H), 1,28-1,05 (m, 2H), 0,92-0,82 (m, 2H)
I-507	**I-537** **I-538**	FR-a: MS(ES): *m/z* 456,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,59%, pureza por HPLC: 99,67%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25-6,22 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 5,09-5,03 (m, 1H), 3,89 (s, 1H) 3,02 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,65-1,63 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 456,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,04%, pureza por HPLC: 99,19%, pureza por HPLC quiral: 99,062%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,25-6,22 (t, *J*=7,2Hz, 2H), 5,07-5,03 (m, 1H), 3,89 (s, 1H) 3,03 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,65-1,63 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 2H)
I-521	**I-558** **I-559**	FR-a: MS(ES): *m/z* 460,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,05%, pureza por HPLC: 98,61%, pureza por HPLC quiral: 96,12%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,74-7,73(d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,90-4,86 (m, 2H), 4,74-4,71 (bs, 1H) 3,84-3,79 (m, 2H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,46-3,44 (t, *J*=2,4Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,96 (bs, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,06-1,04 (d, *J*=6Hz, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 460,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,04-8,03 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,74-7,73 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,74-4,72 (bs, 1H) 3,84-3,82 (m, 2H), 3,62-3,57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,49-3,44 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,96 (bs, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,06-1,04 (d, *J*=6Hz, 3H).
I-522	**I-562** **I-563**	FR-a: MS(ES): *m/z* 426,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,71%, pureza por HPLC: 99,84%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,65 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,03-01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,92-3,89 (d, *J*=10Hz, 1H), 3,55-3,50 (t, *J*=10,4Hz, 1H), 2,98-2,94 (m, 3H), 1,92 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,23-0,86 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 426,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,18%, pureza por HPLC: 96,86%, pureza por HPLC quiral: 97,96%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09-08 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69-7,65 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 6,96-6,95 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,03-01 (d, *J*=9,6Hz, 1H), 3,92-3,89 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 3,56-3,51 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 2,99-2,93 (m, 3H), 1,92 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,23-0,87 (m, 3H).
I-693	**I-772** **I-773**	FR-a: MS(ES): *m/z* 476,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,75%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24-8,23 (d *J*=4Hz, 2H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz , 1H), 7,77-7,76 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 3,85-3,80 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51-3,47 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,25-0,95 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 476,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,50%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 98,25%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24-

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		8,23 (d *J*=4Hz, 2H), 8,04-8,03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 3,85-3,80 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,51-3,47 (t, *J*=12Hz, 1H), 2,92-2,91 (d, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,25-0,95 (m, 2H).
I-795 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-839** **I-840**	FR-a: MS (ES): *m/z* 470,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,10%, HPLC quiral: 98,68 RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,31-6,29 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 3,33-3,31 (d, =8,2Hz, 1H), 3,28-3,26 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,19-2,17 (d, J=8Hz, 1H), 2,06-2,04 (d, J=8Hz, 1H), 1,88-1,85 (d, *J*=12,6Hz, 1H), 1,77-1,74 (d, *J*=13Hz, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 4H) FR-b: MS (ES): *m/z* 470,50 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 96,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6,31-6,29 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 3,33-3,31 (d, =8,2Hz, 1H), 3,28-3,26 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,19-2,17(d, J=8Hz, 1H), 2,06-2,04 (d, J=8Hz, 1H), 1,88-1,85 (d, *J*=12,6Hz, 1H), 1,77-1,74 (d, *J*=13Hz, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 4H)
I-759	**I-853** **I-854**	FR-a: MS(ES): *m/z* 489,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,39%, pureza por HPLC quiral: 99,65%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,77 (bs, 2H), 6,32 (bs, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,23 (s, 5H), 2,10 (s, 4H), 1,63 (bs, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 489,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,38%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,03-8,02 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,79-7,77 (t, *J*=5,6Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,91 (bs, 2H), 4,75 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 4H), 2,77-2,76 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 2,63 (bs, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,10 (d, *J*=8Hz, 1H), 1,63 (bs, 1H), 1,24-1,14 (m, 2H).
I-849	**I-900** **I-901**	FR-a: MS(ES): *m/z* 487,71 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,01%, pureza por HPLC quiral: 99,47%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,25 (m, 2H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,63-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,52-4,49 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,00-2,84 (m, 6H), 2,75-2,72 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,68-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,22-2,16 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,92-0,89 (m, 2H). FR-b: MS(ES): *m/z* 487,36 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99%, pureza por HPLC quiral: 98,32%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,82-7,80 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,30-6,25 (m, 2H), 4,96-4,95 (m, 1H), 4,81-4,80 (m, 1H), 4,63-4,61 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 4,51-4,49 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 3,01-2,83 (m, 6H), 2,75-2,72 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,68-2,65 (t, *J*=4,8Hz, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,22-2,16 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,92-0,86 (m, 2H).
I-916	**I-998** **I-999**	FR-a: MS(ES): *m/z* 428,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,47%, pureza por HPLC: 98,57%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,33-6,31 (t, *J*=8Hz, 1H),

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
		6,25 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 2H), 4,39-4,37 (t, *J*=8Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,14-2,12 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,35-1,24 (m, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 428,47 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,15%, pureza por HPLC: 98,39%, pureza por HPLC quiral: 98,04%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, *J* =8Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,13-2,11 (d, *J*=8Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,35-1,24 (m, 3H).
I-997	**I-1021** **I-1022**	FR-a: MS(ES): *m/z* 442,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,77%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,99-484 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,19-3,17(d, *J*=8Hz, 3H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,84-1,82 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H), 1,17-1,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 0,94-0,88 (m, 1H). FR-b: MS(ES): *m/z* 442,31 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,91%, pureza por HPLC quiral: 98,29%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,34-6,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,99-4,82 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,19-3,17 (d, *J*=8Hz, 3H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,84-1,82 (t, *J*=8Hz, 1H), 1,30-1,18 (m, 1H), 1,17-1,15 (d, *J*=8Hz, 1H), 0,94-0,88 (m, 1H).
I-983 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)	**I-1029** **I-1030**	FR-a: MS (ES): *m/z* 456,52 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,18%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,28-6,24 (m, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,69-4,68 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 4H). FR-b: MS (ES): *m/z* 456,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,82%, pureza por HPLC: 97,61%, HPLC quiral: 95,75%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,28-6,24 (m, 2H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,69-4,68 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,93-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 4H).
I-912	**I-1040** **I-1041**	FR-a: MS(ES): *m/z* 494,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 98,06%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70-8,69 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,90-5,89 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,0Hz, 3H) 2,89 (s, 1H), 2,75-2,72 (s, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,51-1,46 (m, 2H) 1,18-1,12 (m, 1H) 0,72-0,66 (m, 1H) FR-b: MS(ES): *m/z* 494,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,14%, pureza por HPLC quiral: 99,19%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,70-8,69 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,90-5,89 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,0Hz, 3H) 2,89 (s, 1H), 2,75-2,72 (s, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,74 (s, 1H), 1,51-1,46 (m, 2H) 1,18-1,12 (m, 1H) 0,72-0,66 (m, 1H).
I-882 (Separación quiral cuando el metilamino en la	**I-1042** **I-1043**	FR-a: MS (ES): *m/z* 470,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,44%, HPLC quiral: 98,52%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d,

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
posición 7 está protegido por Boc, seguido por la eliminación de Boc)		*J*=4,4Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,99-4,79 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 6H), 1,41-1,33 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 2H). FR-b: MS (ES): *m/z* 470,37 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,02%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,82-7,81 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6,0Hz, 1H), 6,30-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,99-4,79 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 6H), 1,41-1,33 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 2H).

108.7. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-450**)



Síntesis del compuesto **1.5**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 de **I-144** para obtener **1.5** (Rendimiento: 51,08%). MS (ES): *m/z* 384,81 $[M+H]^+$

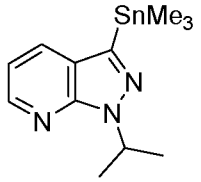
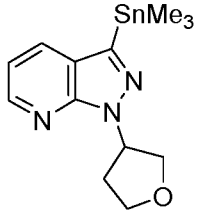
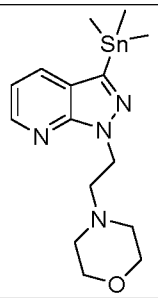
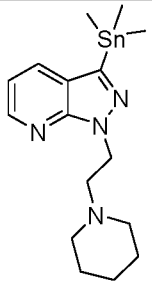
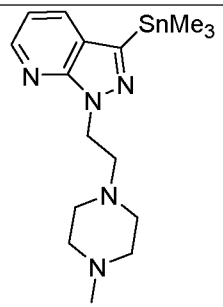
Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución desgasificada de **1.4** (0,240 g, 0,587 mmol, 1,5 eq) y **1.5** (0,150 g, 0,391 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,027 g, 0,039 mmol, 0,1 eq) y yoduro cuproso (0,008 g, 0,039 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por Combi Flash utilizando acetato de etilo en hexano al 75% como eluyente para obtener **1.6** puro (0,140 g, 43,34%). MS (ES): *m/z* 551,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-450**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-450** puro (0,060 g, 52,44%). MS (ES): *m/z* 451,35 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,84%, pureza por HPLC: 99,46%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,03-9,00 (m, 1H), 8,94 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,93-3,86 (t, *J*= 12,0Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,97 (bs, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H).

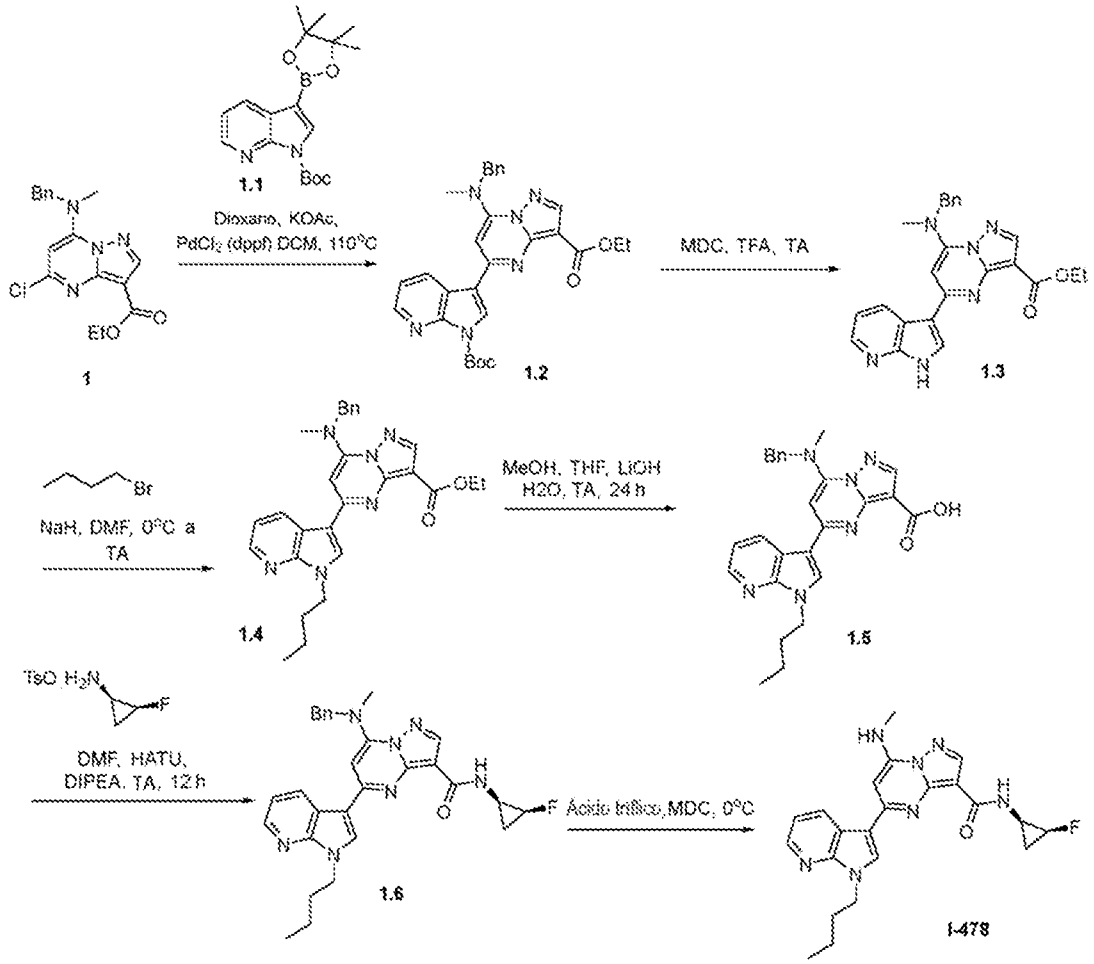
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 65 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.4** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 65

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización

I-451		MS (ES): *m/z* 409,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,86%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73-8,70 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,38-5,31(m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,63-1,61 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 1H).
I-452		MS (ES): *m/z* 437,45 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,18%, HPLC quiral: 50,05: 49,95%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74-8,72 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,69-8,68 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,59-8,58 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 7,4-7,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,79-5,77 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 3,06 (s, 1H), 1,33-1,23 (s, 1H), 1,01-0,95 (s, 1H).
I-456		MS (ES): *m/z* 480,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral 99%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,88 (bs, 1H) 8,81-8,79 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,73-8,67 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06-5,03 (m, 3H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,02-3,7 (m, 5H), 3,27 (bs, 2H), 3,12-3,08 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 1H).
I-458		MS (ES): *m/z* 478,22 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100 %, pureza por HPLC: 100 %, pureza por HPLC quiral 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,73-8,71 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 8,68-8,67 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,4 (bs, 2H), 3,12-3,09 (m, 3H), 3,08 (bs, 1H), 2,88 (bs, 2H), 2,33 (bs, 1H), 1,55-1,29 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 4H), 0,95-0,94 (m, 2H).
I-480		MS (ES): *m/z* 493,3$[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,68 (bs, 1H), 8,59-8,57 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,88 (bs, 2H), 5,05-4,89 (m, 1H), 4,72 (bs, 2H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,91-2,88 (t, *J*=6,4Hz, 2H), 2,25 (bs, 4H), 2,11 (b, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,03 (bs, 1H), 0,97 (bs, 1H).

108.8. Síntesis de 5-(1-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-478**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 45%), MS (ES): *m/z* 345,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2.** se purgó con argón durante 15 min a través de una solución en agitación de **1** (1,0 g, 2,90 mmol, 1,0 eq), **1.1** (1,29 g, 3,77 mmol, 1,3 eq) y acetato de potasio (0,711 g, 7,25 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (45 ml). Se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,212 mg, 0,29 mmol, 0,1 eq) y se llevó a cabo purgado adicional durante 10 min. Se dejó la reacción en agitación a 100°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo el compuesto puro en acetato de etilo en hexano al 20-25% para obtener **1.2.** puro (0,8 g, 52,29%). MS (ES): *m/z* 527,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.3.** (0,610 g, 94,15%). MS (ES): *m/z* 427,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0,134 mg, 5,6 mmol, 4,0 eq) a una solución de **1.3** (600 mg, 1,40 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a 0°C en porciones y se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Se añadió bromuro de n-butilo (0,230 mg, 1,68 mmol, 1,2 eq) y se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (malla 230-400) eluyendo el compuesto puro en metanol en diclorometano al 2-2,5% para obtener **1.4.** puro (520 mg, 75,33%). MS (ES): *m/z* 483,25 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,520 g, 1,07 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (25 ml, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0,256 mg, 10,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

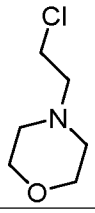
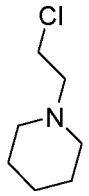
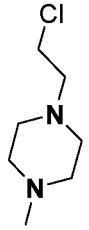
obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se filtró y se secó al vacío para obtener **1.5** puro (0,450 mg, 91,88%). MS (ES): *m/z* 455,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.6.** (0,100 g, 59,23%), MS (ES): 512,2 $[M+H]^+$

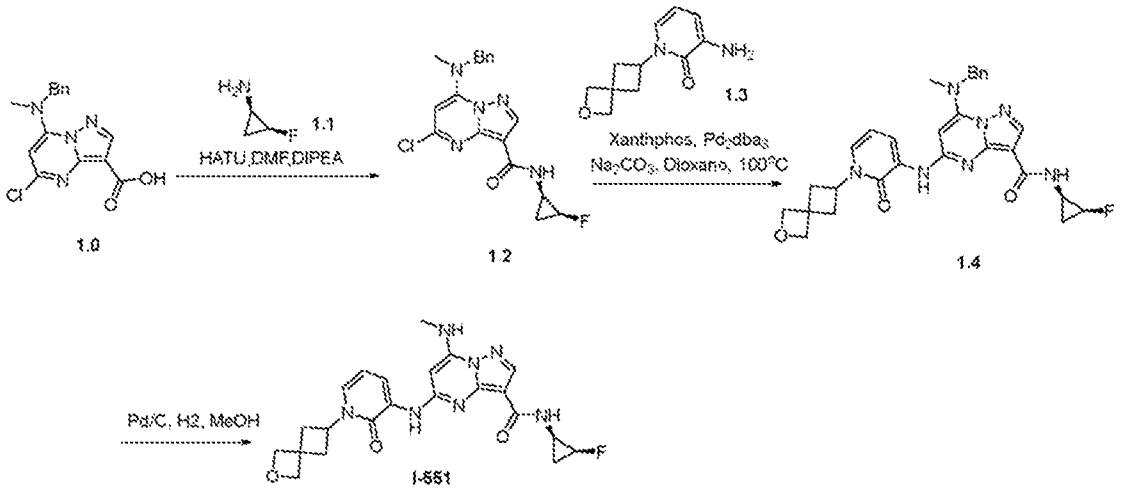
Síntesis del compuesto **I-478.** Una mezcla de **1.6** (0,1 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-478** (0,035 g, 42,48%), MS (ES): *m/z* 422,33 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,35%, pureza por HPLC: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,34-8,33 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,07 (bs, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,06-4,86 (m, 1H), 4,39-4,35 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 3,79 (bs, 1H), 3,11-3,05 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 3H), 1,04-0,94 (m, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 66 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente al bromuro de n-butilo (la etapa de **1.3** a **1.4**) del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 66

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-583		MS (ES): *m/z* 479,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,78%, pureza por HPLC: 96,98%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,66-8,62 (m, 2H), 8,41-8,36 (m, 2H), 8,30-8,29 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,50-4,46 (t, *J*=12,8Hz, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,16-3,04 (m, 4H), 2,82-2,79 (t, *J*=12,8, 2H), 2,43-2,37 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,03-0,92 (m, 1H).
I-585		MS (ES): *m/z* 477,39 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,64-8,62 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,38-8,37 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,32 (bs, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,84-4,45 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,78-2,69 (t, *J*=13,2, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H), 1,49-1,45 (m, 4H), 1,42-1,21 (m, 4H), 1,01-0,86 (m, 1H).
I-617		MS(ES): *m/z* 492,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,64 (s, 2H), 8,41-8,34 (m, 4H), 7,26 (bs, 1H), 6,67 (bs, 1H), 5,04 (bs, 1H), 4,88 (bs 1H), 4,47 (bs, 2H), 3,11 (bs, 4H), 2,80 (bs, 3H), 2,29 (bs, 4H), 2,13 (s, 4H), 1,29 (bs, 2H), 1,10-0,97 (m, 1H)

108.9. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (I-551)



Síntesis del compuesto **1.0**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.0**. (Rendimiento: 60,5%), MS (ES): *m/z* 317,75 $[M+H]^+$.

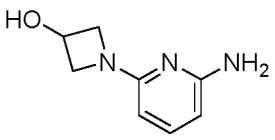
Síntesis del compuesto **1.2** El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2** (74,14%), MS (ES): *m/z* 374,1 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,045 g, 28,88%), MS (ES): *m/z* 544,60 $[M+H]^+$

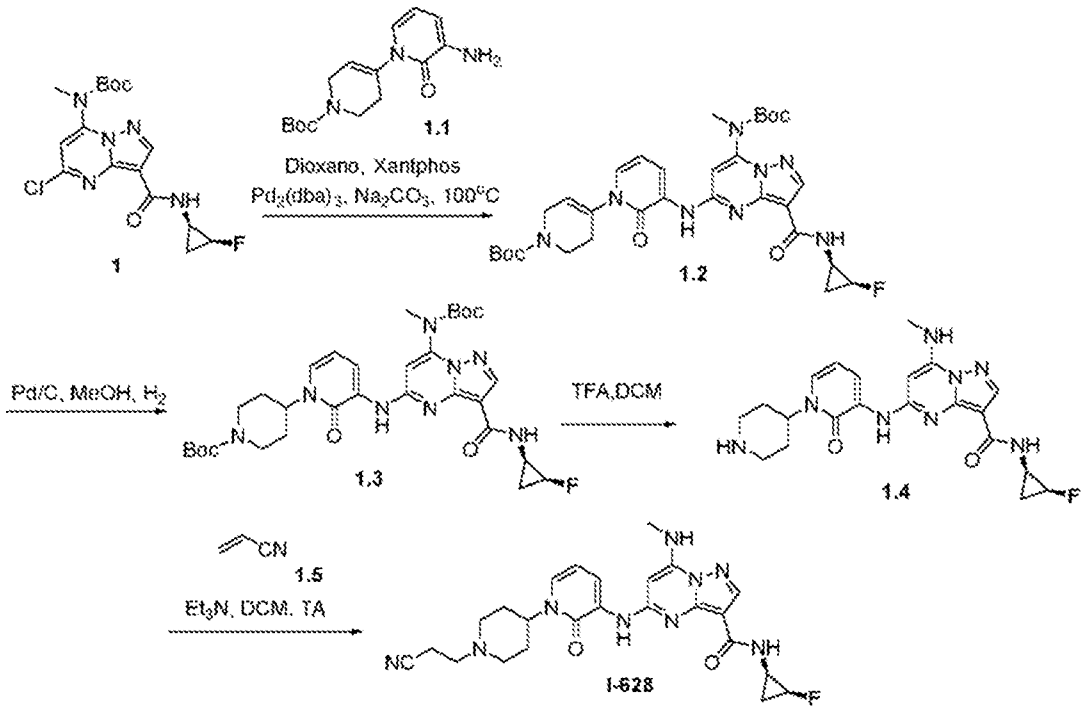
Síntesis del compuesto **I-551**: - A una solución de **1.4** (0,045 g, 0,077 mmol, 1,0 eq) en metanol (5,0 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,050 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se trituró con éter dietílico para obtener **I-551** (0,025 g, rendimiento: 71,35%). MS (ES): *m/z* 454,35 $[M+H]^+$. pureza por LCMS: 97,05%, pureza por HPLC: 95,04%, HPLC quiral: 98,62% RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,93- 7,92 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,42-7,41 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 6,29-6,25 (t, *J*=8,0Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 2,76-2,67 (m, 3H), 1,27-1,19 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 2H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 67 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 67

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-757		MS (ES): *m/z* 413,43 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,00%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,64-9,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, *J*=3,6Hz, 2H), 7,48-7,44 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,01-5,98 (m, 1H), 5,70-5,68 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 4,91 (bs, 1H), 4,75 (bs, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,23-4,19 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 2,96-2,95 (m, 3H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 0,95-0,91 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

108.10. Síntesis de -((1-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-628**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 de **I-144**. para obtener **1**. (Rendimiento: 51,08%). MS (ES): *m/z* 384,81 $[M+H]^+$

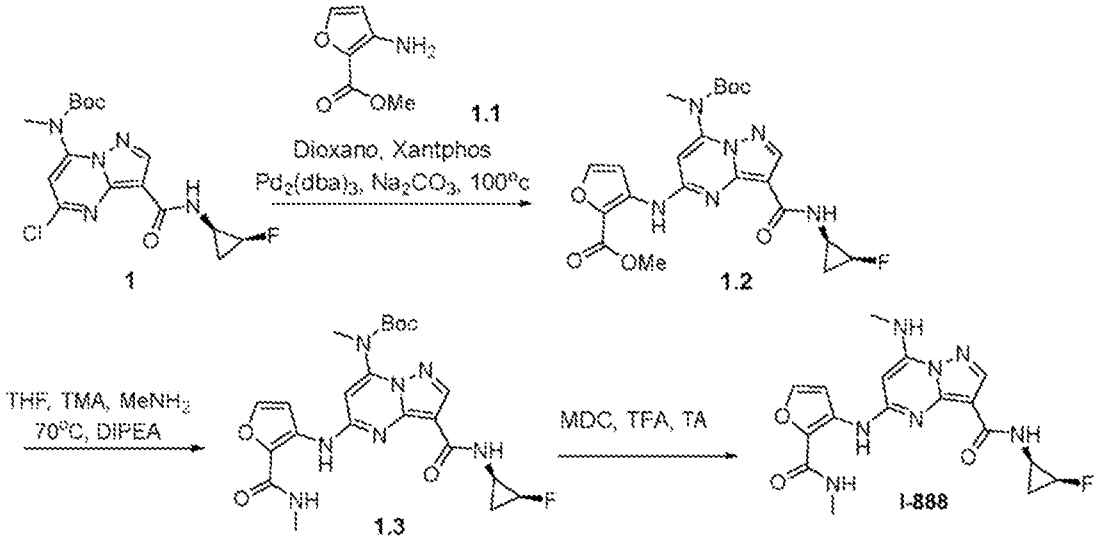
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2**. (0,190 g, 57,09%). MS (ES): *m/z* 639,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,190 g, 0,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,040 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 92% para obtener **1.3** puro. (0,160 g, 83,95%). MS (ES): *m/z* 641,3 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.4.** (0,130 g, 90,91%). MS (ES): *m/z* 441,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-628**. A una solución de **1.4** (0,130 g, 0,29 mmol, 1 eq) y **1.5** (0,016 g, 0,31 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,058 g, 0,58 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **I-628** puro (0,110 g, 75,52%). MS (ES): *m/z* 494,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,45%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,96 (bs, 1H), 4,80 (bs, 2H), 3,04 (bs, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,20 (bs, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,79 (bs, 2H), 1,24 (bs, 1H), 0,89-0,83 (m, 1H).

9.11. Síntesis de N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)-5-((2-(metilcarbamoil)furan-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-888**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 de **I-144.** para obtener **1**. (Rendimiento: 51,08%). MS (ES): *m/z* 384,81 $[M+H]^+$

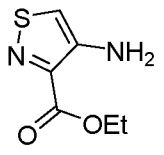
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.2**. (0,150 g, 58,93%), MS (ES): 489,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución enfriada de **1** (0,150 g, 0,30 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió metilamina (0,018 g, 0,6 mmol, 2,0 eq) seguido de trimetilaluminio (0,064 g, 0,9 mmol, 3,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,096 g, 0,75 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.3**. (0,095 g, 63,46%). MS (ES): *m/z* 488,20 $[M+H]^+$.

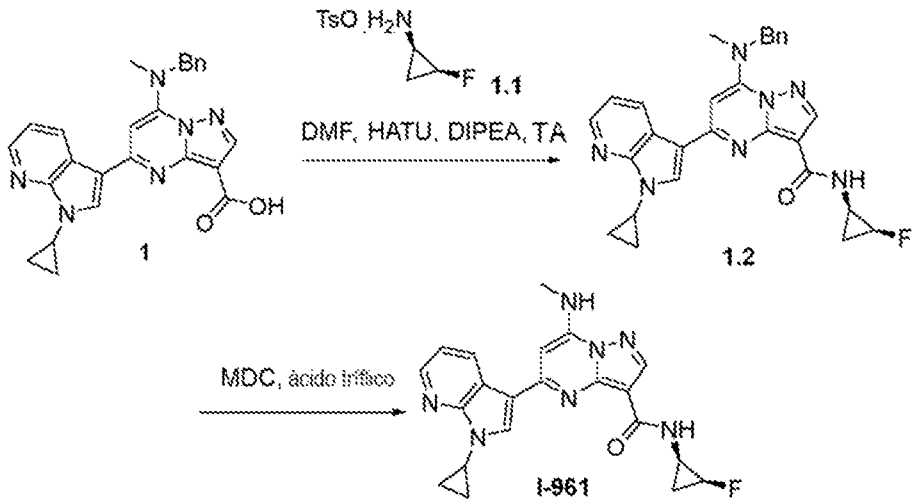
Síntesis del compuesto **I-888**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-888** (0,060 g, 79,48%), MS (ES): *m/z* 388,89 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,58%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,85-7,84 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,81-7,80 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,30 (bs, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,8Hz, 4H), 2,79-2,78 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 68 a continuación. Se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.1** del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 68

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-914		MS (ES): *m/z* 405,65 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,42%, HPLC quiral: 98,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 10,38 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00-8,99 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78-7,77 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,99-4,83 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,76-0,53 (m, 1H).

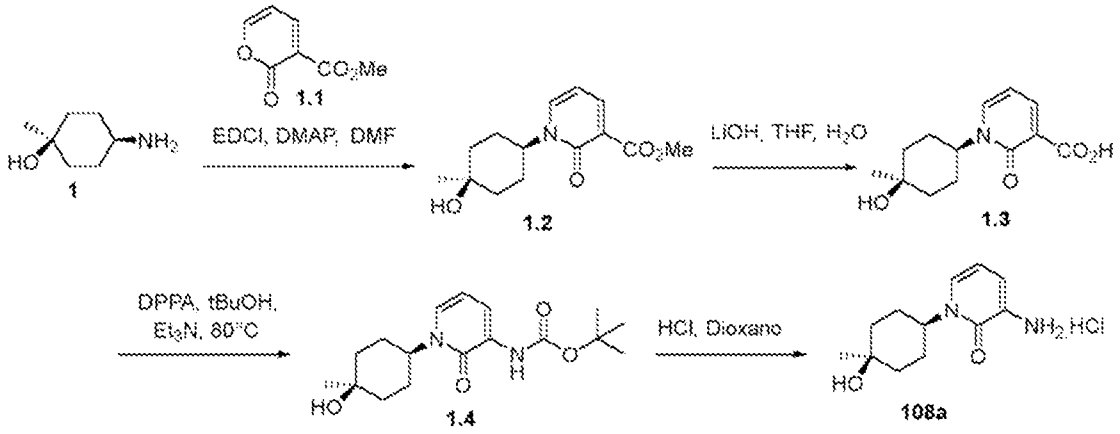
108.12. Síntesis de 5-(1-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-961**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 78 de **I-960** para obtener **1**. (Rendimiento: 78,96%), MS (ES): *m/z* 439,18 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,067 g, 59,28%), MS (ES): 496,22 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-961**: Una mezcla de **1.2** (0,067 g, 0,13 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tríflico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución de hidróxido de sodio 1 N y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **I-961** (0,035 g, 63,85%), MS (ES): *m/z* 406,20 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,84% , HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67-8,65 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42-8,42 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,17-1,16 (d, *J*=5,6Hz, 4H).



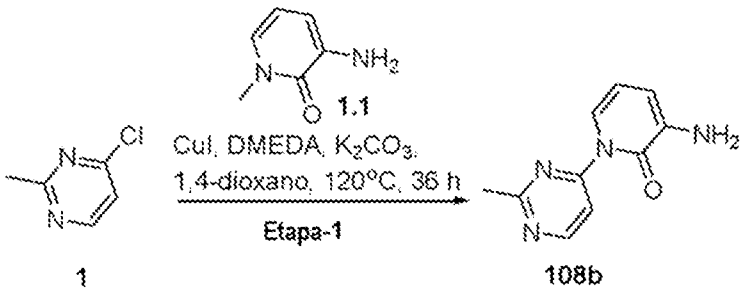
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (1,2 g, 9,29 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.1** (1,43 g, 9,29 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,87 g, 12,07 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,843 g, 2,32 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (0,260 g, 10,55%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,260 g, 0,98 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10

ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,412 g, 9,81 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,190 g, 77,16%). MS (ES): *m/z* 252,28 $[M+H]^+$.

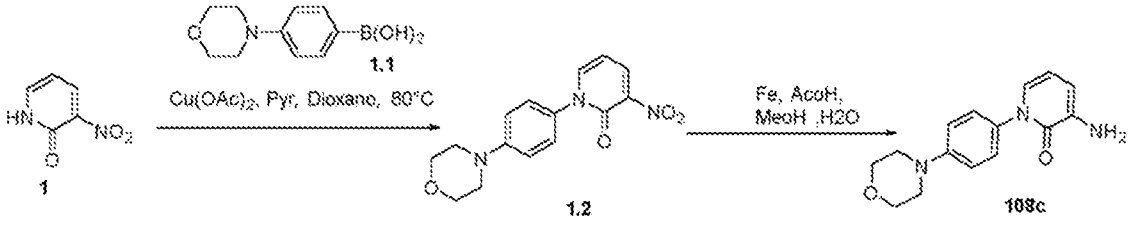
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,190 g, 0,75 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,128 g, 1,27 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,268 g, 0,975 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,067 g, 27,48%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108a**. A una solución enfriada de **1.4** (0,067 g, 0,207 mmol, 1 eq) en dioxano (3 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108a** puro (0,037 g, 80,10%). MS (ES): *m/z* 223,29 $[M-HCl]^+$.



Síntesis del compuesto **108b**. A una solución de **1** (0,5 g, 3,90 mmol, 1,0 eq) y **1.1** 0,58 g, 4,68 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano se añadió carbonato de potasio (1,34 g, 9,75 mmol, 2,5 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min. A este se añadió N,N'-dimetiletilendiamina (0,14 g, 1,56 mmol, 0,4 eq) seguido de la adición de yoduro de cobre (I) (015 g, 0,79 mmol, 0,2 q). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 36 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto.

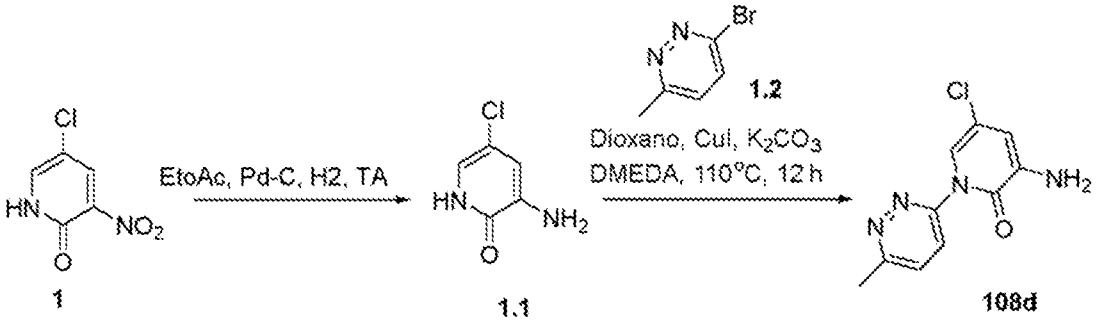
(Se tomaron ocho lotes similares y se combinó el material bruto). Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 50% para obtener **108b** (0,3 g, 4,76%). MS (ES): *m/z* 203,09 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1.** (2 g, 14,28 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (50 ml), se añadió **1.1** (4,4 g, 21,42 mmol, 1,5 eq) seguido de acetato de cobre (3,8 g, 21,42 mmol, 1,5 eq) y piridina (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min en una atmósfera de oxígeno y se calentó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por 100% de acetato de etilo para obtener **1.2** (1,5 g, rendimiento: 34,87%). MS (ES): *m/z* 302,30 $[M+H]^+$.

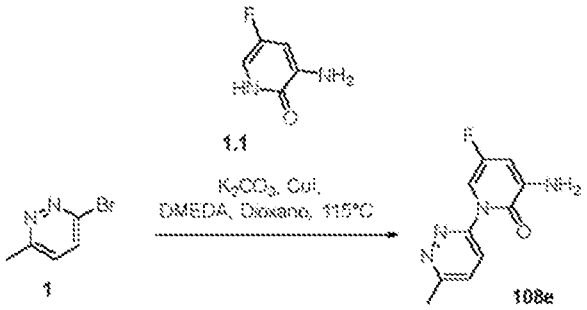
Síntesis del compuesto **108c**. A una solución de **1.2.** (1,5 g, 4,98 mmol, 1,0 eq) en metanol: agua (1:1) se añadió hierro en polvo (1,3 g, 24,9 mmol, 5,0 eq) y ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a

60°C durante 15 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con acetato de etilo y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108c** (1 g, Rendimiento: 74,03%). MS (ES): *m/z* 272,32 $[M+H]^+$.

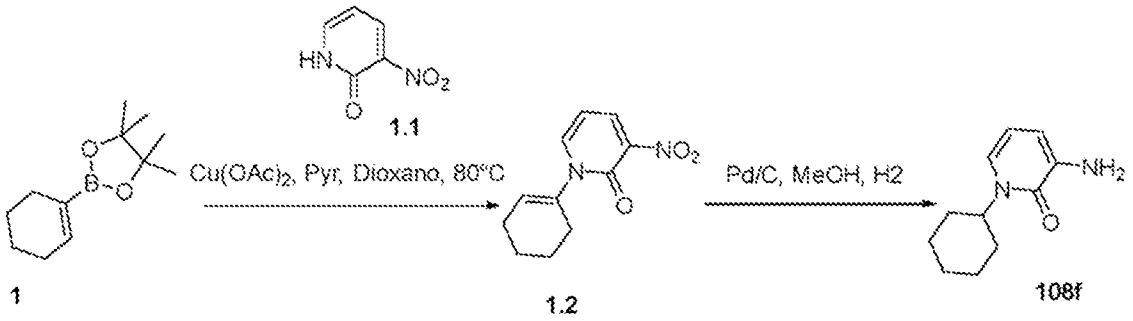


Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1.** (5 g, 28,65 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (45 ml), se añadió paladio sobre carbón (1 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (1,2 g, 28,98%). MS (ES): *m/z* 145,56 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108d**. A una solución de **1.1.** (0,40 g, 2,77 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió **1.2** (0,57 g, 3,32 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,76 g, 5,54 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,09 g, 0,83 mmol, 0,3 eq) y yoduro de cobre (0,07 g, 0,41 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108d** (Rendimiento: 48,87%). MS (ES): *m/z* 236,66 $[M+H]^+$.

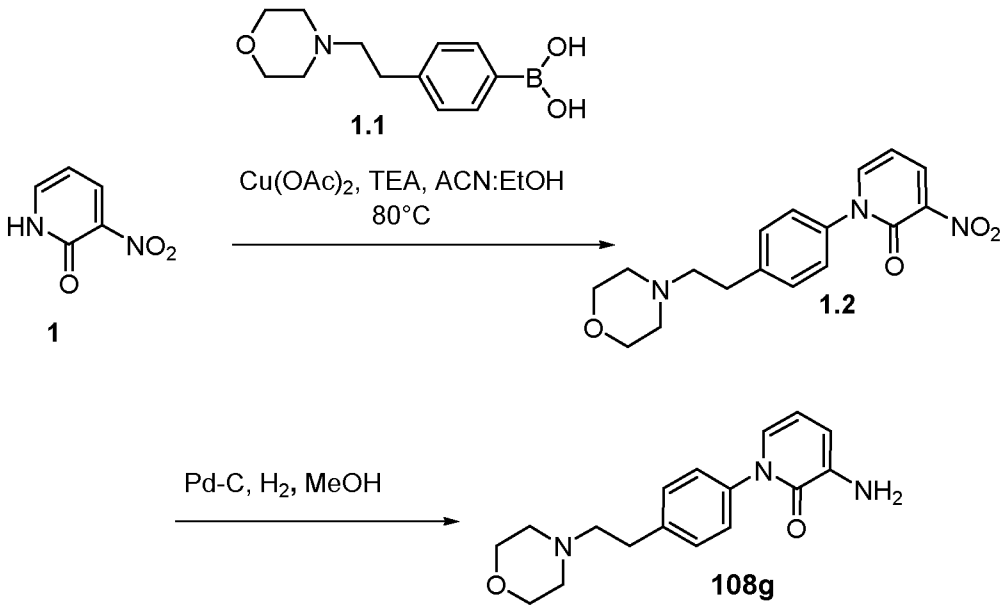


Síntesis del compuesto **108e**. A una solución de **1** (1 g, 5,78 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,814 g, 6,36 mmol, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,59 g, 11,56 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,218 g, 1,15 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,202 g, 2,30 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 115°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **108e** puro (0,480 g, 37,71%). MS (ES): *m/z* 221,21 $[M+H]^+$.



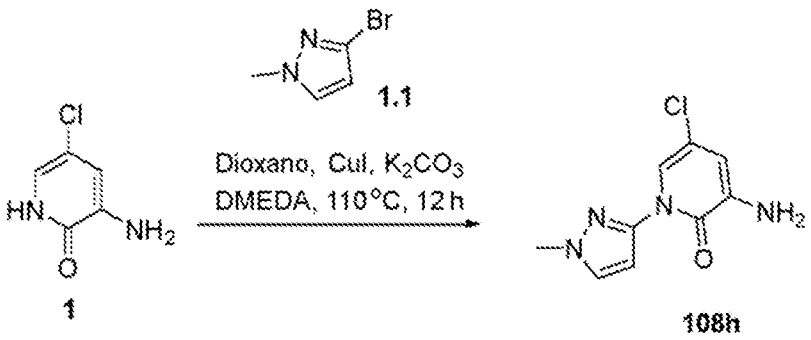
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (0,500 g, 2,4 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió **1.1** (0,673 g, 4,81 mmol, 2,0 eq), acetato de cobre (0,655 g, 3,6 mmol, 1,5 eq) y piridina (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto se lavó con metanol. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 25% como eluyente para obtener **1.2** puro (0,260 g, 49,14%). MS (ES): *m/z* 221,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **108f**. A una solución de **1.2** (0,260 g, 0,85 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,05 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **108f** (0,220 g, 96,92%). MS (ES): *m/z* 193,26 $[M+H]^+$.

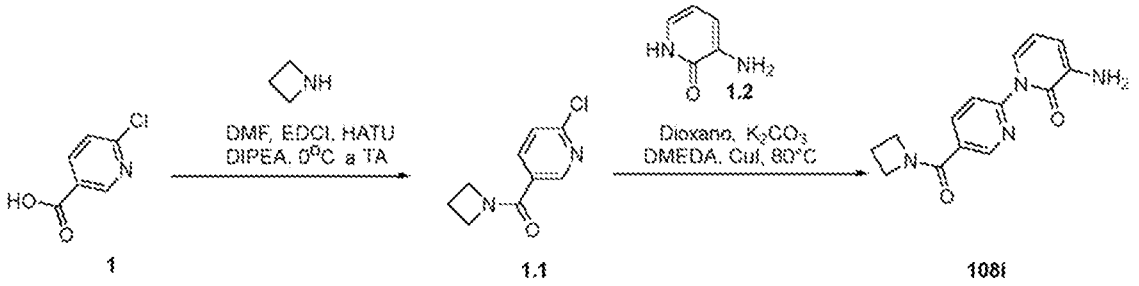


Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución de **1** (0,250 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,419 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo: etanol (2:1, 15 ml) se añadió acetato de cobre (0,324 g, 1,78 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,5 ml, 3,56 mmol, 2,0 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 80°C durante 5 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 0,7% para obtener **1.2** puro (0,162 g, 27,56%), MS (ES): *m/z* 330,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108 g**. A una solución de **1.2** (0,162 g, 0,491 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,040 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **108g** puro (0,072 g, 48,90%). MS (ES): *m/z* 300,37 $[M+H]^+$.

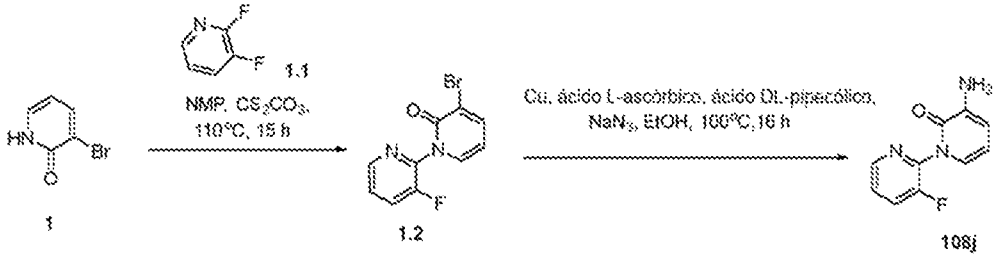


Síntesis del compuesto **108h**. A una solución de **1** (1 g, 6,92 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,6 g, 10,38 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,9 g, 13,84 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,24 g, 2,76 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,26 g, 1,38 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108h** (0,40 g, Rendimiento: 25,74%). MS (ES): *m/z* 225,65 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.1.** (Rendimiento: 60,09%). MS (ES): *m/z* 197,63 $[M+H]^+$.

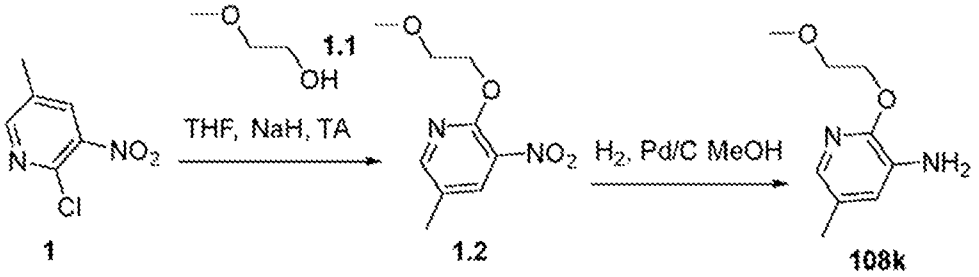
Síntesis del compuesto **108i**. A una solución de **1.1** (0,50 g, 2,54 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió **1.2** (0,27 g, 2,54 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (0,70 g, 5,08 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,08 g, 1,01 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,09 g, 0,50 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108i** (0,26 g, Rendimiento: 37,83%). MS (ES): *m/z* 271,29 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución de **1** (10 g, 57,47 mmol, 1,0 eq) en 1-metilpirrolidin-2-ona (240 ml), se añadió **1.1** (7,34 g, 63,79 mmol, 1,1 eq) seguido de la adición de carbonato de cesio (46,81 g, 143,67 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 15 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Esto se purificó por

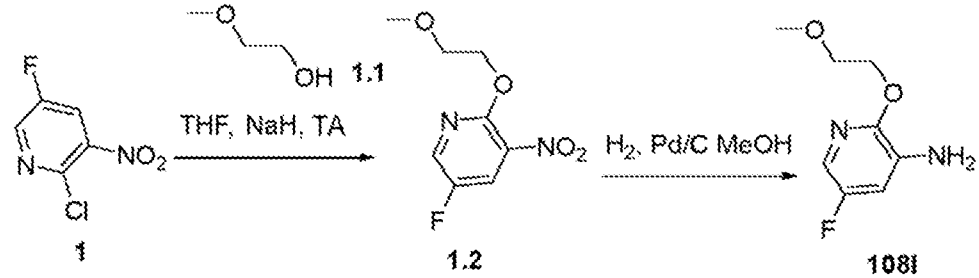
cromatografía en columna en forma adicional utilizando acetato de etilo en hexano al 50% como eluyente para obtener **1.2** (2,6 g, 16,81%). MS (ES): *m/z* 269,04 $[M]^+$.

Síntesis del compuesto **108j**. A una solución de **1.2** (2,6 g, 9,66 mmol, 1,0 eq) en etanol (26 ml) se añadió cobre en polvo (0,073 g, 1,15 mmol, 0,12 eq), ácido L-ascórbico (0,34 g, 1,93 mmol, 0,2 eq), ácido DL-pipecólico (0,37 g, 2,89 mmol, 0,3 eq) y azida de sodio (2,26 g, 34,77 mmol, 3,6 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 55-60% como eluyente para obtener **108j** (1,6 g, 80,70%). MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (1 g, 5,79 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,166 g, 11,58 mmol, 2 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,573 g, 7,53 mmol, 1,3 eq) en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 14% para obtener **1.2** puro (0,550 g, 44,73%), MS (ES): *m/z* 213,21 $[M+H]^+$.

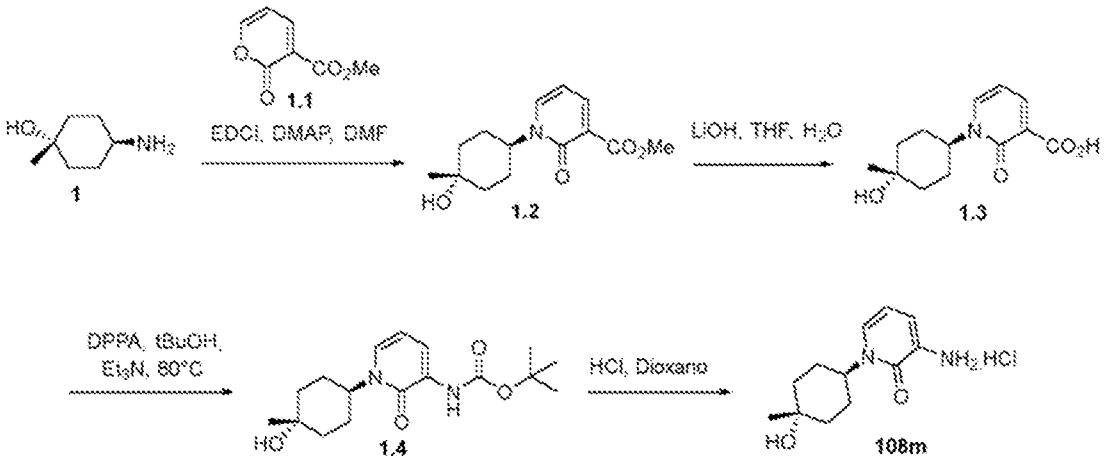
Síntesis del compuesto **108k**. A una solución de **1.2** (0,550 g, 2,59 mmol, 1,0 eq) en metanol (6 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,130 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.3** puro (0,420 g, 88,93%). MS (ES): *m/z* 183,22 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1** (1 g, 5,66 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,102 g, 7,08 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de **1.1** (0,360 g, 4,72 mmol, 1 eq) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8% para obtener **1.2** puro (0,370 g, 36,26%), MS (ES): *m/z* 217,17 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108l**. A una solución de **1.2** (0,370 g, 1,71 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,120 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en

hexano al 28% para obtener **108l** puro (0,180 g, 56,48%). MS (ES): *m/z* 187,19 $[M+H]^+$.

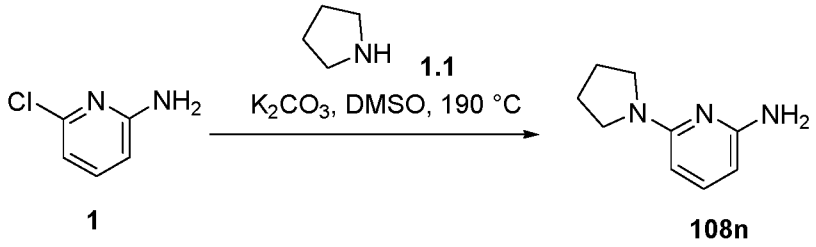


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,900 g, 6,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió **1.1** (1,07 g, 6,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,140 g, 9,06 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,479 g, 1,74 mmol, 0,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2** (0,172 g, 9,31%). MS (ES): *m/z* 266,31 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,172 g, 0,648 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (10 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,272 g, 6,48 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro (0,150 g, 92,08%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

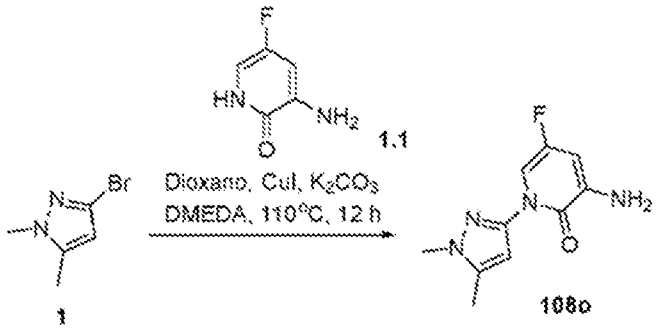
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,150 g, 0,596 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,102 g, 1,01 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,212 g, 0,778 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,100 g, 51,96%). MS (ES): *m/z* 323,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108m**. A una solución enfriada de **1.4** (0,100 g, 0,310 mmol, 1 eq) en dioxano (5 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108m** puro (0,070 g, 87,22%). MS (ES): *m/z* 223,41 $[M-HCl]^+$.

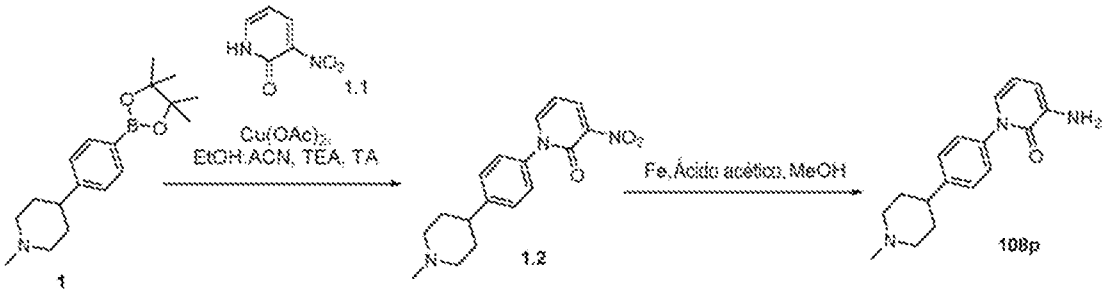


Síntesis del compuesto **108n.** A una solución de **1** (1 g, 7,77 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml), se

añadió **1.1** (1,65 g, 23,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (3,21 g, 23,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 190°C durante 10 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108n** (0,400 g, rendimiento: 31,50%). MS (ES): *m/z* 164,11 $[M+H]^+$

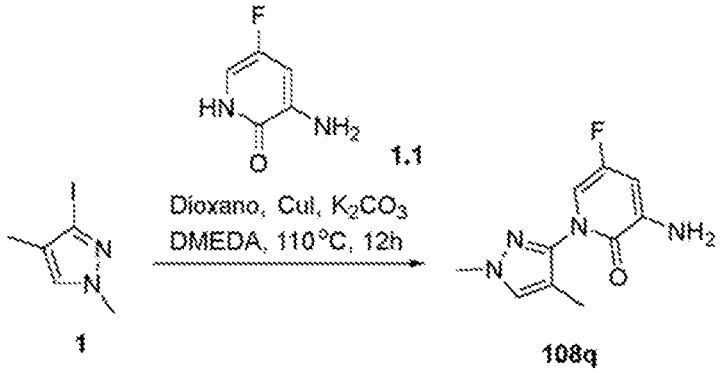


Síntesis del compuesto **108o.** A una solución de **1** (1 g, 5,71 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml), se añadió **1.1** (1,8 g, 8,57 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,57 g, 11,42 mmol, 2,0 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,20 g, 2,28 mmol, 0,4 eq) y yoduro de cobre (0,216 g, 1,14 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108o** (0,550 g, Rendimiento: 43,32%). MS (ES): *m/z* 223,10 $[M+H]^+$

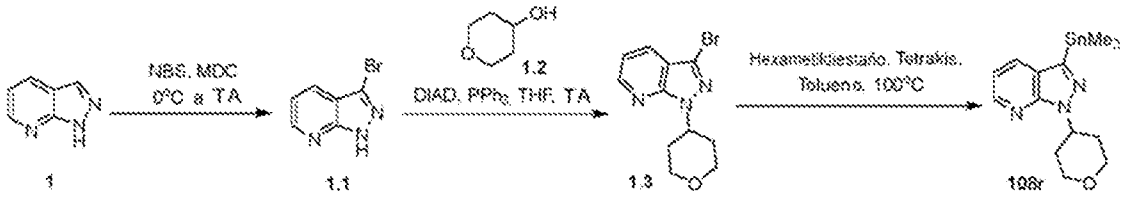


Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1** (0,5 g, 1,66 mmol, 1,0 eq), en etanol: acetonitrilo (50 ml) se añadió acetato de cobre (0,301 g, 1,66 mmol, 1,0 eq), **1.1** (0,23 g, 1,66 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,46 ml, 3,32 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (0,210 g, 40,38%). MS (ES): *m/z* 314,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **108p**: A una solución de **1.2** (0,210 g, 0,67 mmol, 1,0 eq) en metanol y ácido acético (10 ml), se añadió hierro (0,184 g, 3,35 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto y se basificó con solución saturada de bicarbonato. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **108p** puro (0,110 g, 57,92%). MS (ES): *m/z* 284,38 $[M+H]^+$.



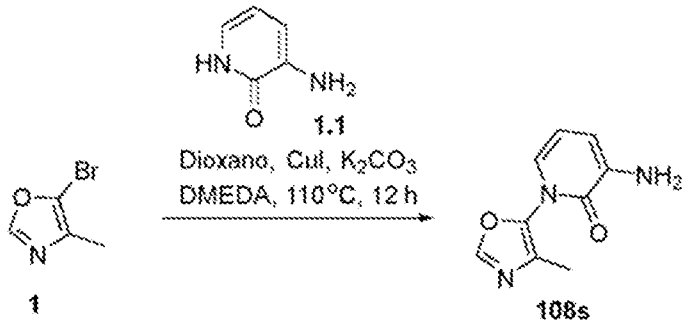
Síntesis del compuesto **108q**. A una solución de **1** (0,8 g, 3,60 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió **1.1** (0,599 g, 4,68 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,24 g, 9,0 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,079 g, 0,9 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,102 g, 0,54 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108q** (0,045 g, rendimiento: 5,62%). MS (ES): *m/z* 223,10 $[M+H]^+$



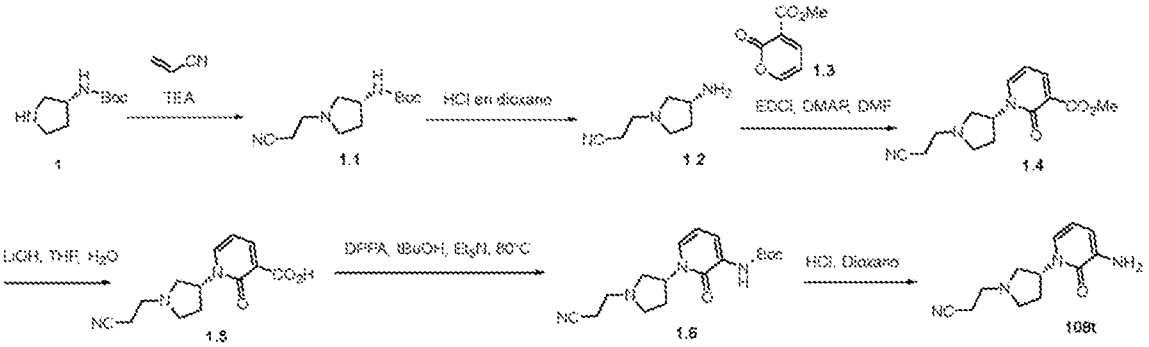
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (3,0 g, 25,21 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,7 g, 26,47 mmol, 1,05 eq) a 10°C en atmósfera de N_2 en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se secó bien para obtener **1.1** (3,23 g, 66%). MS (ES): *m/z* 198,96 $[M+2H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.1** (3,0 g, 15,15 mmol, 1,0 eq), **1.2** (3,1 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) y trifenilfosfina (7,9 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) en tetrahidrofurano seco (75 ml) se añadió azodicarboxilato de diisipropilo (6,1 g, 30,30 mmol, 2,0 eq) a 0°C en atmósfera de Ar gota a gota a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 24% para obtener **1.3** puro (3,0 g, 70,25%). MS (ES): *m/z* 283,21 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108r**. A una solución desgasificada de **1.3** (1,0 g, 3,54 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (4,6 g, 14,18 mmol, 4,0 eq) en tolueno (60 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,410 g, 0,35 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 6,0% para obtener **108r** puro (0,840 g, 64,61%). MS (ES): *m/z* 368,25 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **108s**. A una solución de **1** (0,8 g, 4,93 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (45 ml), se añadió **1.1** (0,650 g, 5,91 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en atmósfera de argón seguido de la adición de carbonato de potasio (1,70 g, 12,32 mmol, 2,5 eq), N,N-dimetiletilendiamina (0,108 g, 1,23 mmol, 0,25 eq) y yoduro de cobre (0,139 g, 0,73 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 5% para obtener **108s**. (0,37 g, Rendimiento: 39,19%). MS (ES): *m/z* 192,07 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución de **1** (5 g, 26,88 mmol, 1,0 eq) en etanol (50 ml) se añadieron acrilonitrilo (7,1 g, 134,4 mmol, 5,0 eq) y trietilamina (8,1 g, 80,64 mmol, 3,0 eq) y se agitó a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **1.1.** (4,6 g, 71,60%). MS (ES): *m/z* 240,17 [M+H]

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.1** (4,6 g, 19,24 mmol, 1 eq) en dioxano (35 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **1.2** puro. (4,6 g, 97,17%). MS (ES): *m/z* 140,11 $[M+HCl]^+$

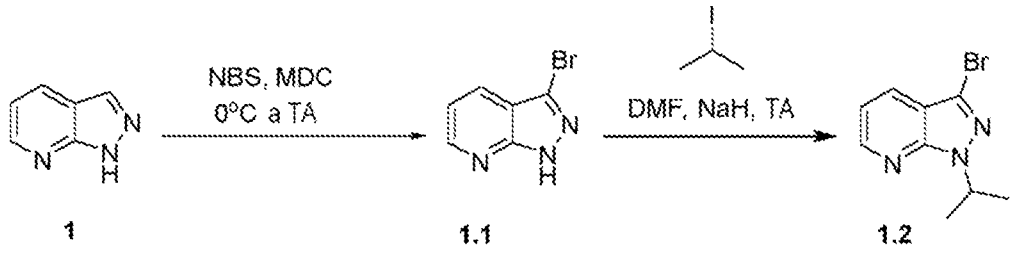
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución enfriada de **1.2** (4,6 g, 33,09 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (45 ml) se añadió **1.3** (5,0 g, 33,09 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,6 g, 43,09 mmol, 1,3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0,807 g, 6,61 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.4**. (0,945 g, 10,39%). MS(ES): *m/z* 276,1 $[M+H]^+$.

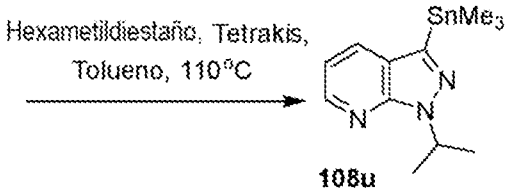
Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,945 g, 3,43 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (14 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,823 g, 34,3 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.5** puro (0,650 g, 72,48%). MS (ES): *m/z* 262,11 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,650 g, 2,48 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (12 ml) se añadió trietilamina (0,425 g, 4,21 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,886 g, 3,22 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.6** puro (0,3 g, 36,28%). MS (ES): *m/z* 333,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **108t.** A **1.6** (0,3 g, 0,90 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M

(12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **108t**. (0,180 g, Rendimiento: 85,86%), MS (ES): *m/z* 233,13 $[M+H]^+$.

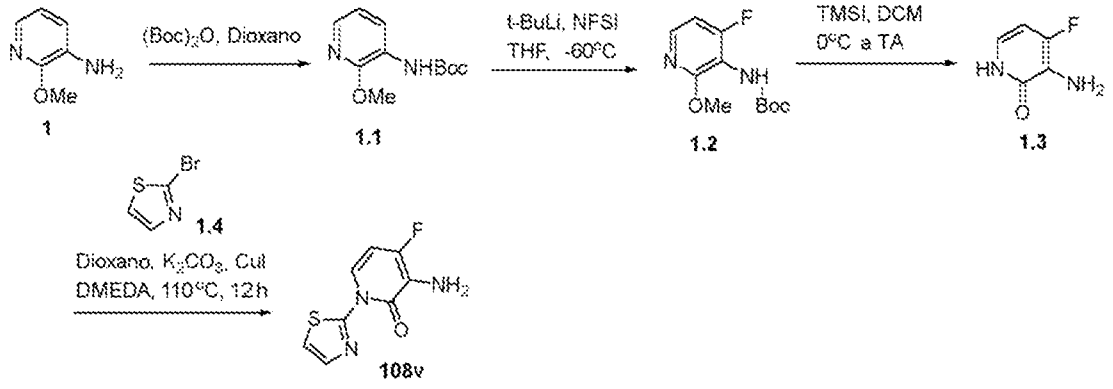




Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (3,0 g, 25,21 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,7 g, 26,47 mmol, 1,05 eq) a 10°C en atmósfera de N_2 en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se secó bien para obtener **1.1** (3,23 g, 66,00%). MS (ES): *m/z* 198,96 $[M+2H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,796 g, 19,89 mmol, 1,3 eq, dispersión al 60%) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió una solución de **1.1** (3,0 g, 15,30 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 20 min en las mismas condiciones y se añadió gota a gota una solución de yoduro de isopropilo (3,1 g, 18,36 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 30% como eluyente para obtener **1.2** puro (2,46 g, 67,5%). MS (ES): *m/z* 240,41 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108u**. A una solución desgasificada de **1.2** (0,200 g, 0,83 mmol, 1,0 eq) y hexametildiestaño (1,05 g, 3,33 mmol, 4,0 eq) en tolueno (10 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,097 g, 0,08 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h en atmósfera de N_2. La RM se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo en hexano al 5,0% como eluyente para obtener **108u** puro (0,260 g, 99,05%). MS (ES): *m/z* 325,44 $[M+H]^+$.



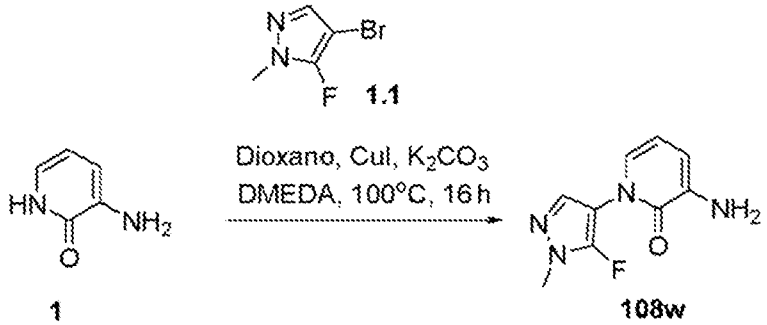
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución agitada de **1** (10,0 g, 80,64 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (100 ml)

se añadió carbonato de di-terc-butilo (1,595 g, 11,56 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. La mezcla de reacción se transfirió a agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 1% para obtener **1.1** puro (12,0 g, 66,66%). MS (ES): *m/z* 225,44 $[M+H]^+$.

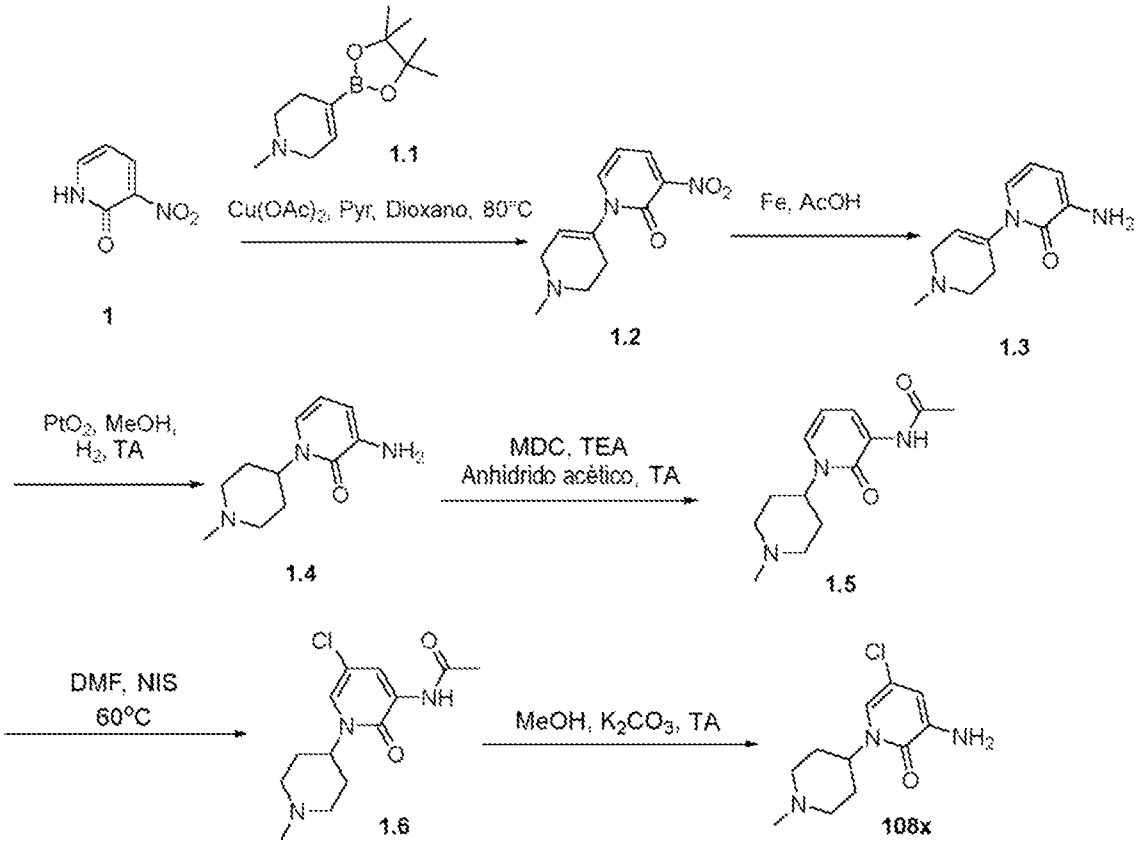
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (10,0 g, 44,64 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano seco (200 ml) se añadió terc-butil-litio (105 ml, 1,7 M en pentano, 178,57 mmol, 4,0 eq) a -70°C en atmósfera de argón gota a gota a lo largo de 20 min. Se dejó a la mezcla de reacción calentar a -25°C a lo largo de 40 minutos, se agitó durante 10 min y se volvió a enfriar a -70°C. Se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonamida (15,0 g, 47,61 mmol, 1,06 eq) en tetrahidrofurano seco (50 ml) gota a gota a lo largo de 5 min y la mezcla se dejó calentar a -20°C a lo largo de 40 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 4% para obtener **1.2** puro (5,2 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 243,425 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (5,0 g, 20,66 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsililo (4,6 g, 22,72 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (20 ml) gota a gota a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se añadieron algunos cristales húmedos de tiosulfato de sodio. La mezcla se agitó hasta que el color marrón desapareció. La mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con acetato de etilo en hexano al 30%, se secó bien para obtener **1.3** (1,0 g, 34,42%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,56 (brs, 1H), 6,76-6,72 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 6,24-6,20 (t, *J*= 7,6Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

Síntesis del compuesto **108v**. A una solución desgasificada de **1.3** (0,650 g, 5,08 mmol, 1,0 eq) y **1.4** (1,33 g, 7,62 mmol, 1,5 eq) en dimetilformamida (16 ml) se añadió ortofosfato de potasio (2,15 g, 10,15 mmol, 2,0 eq), yoduro cuproso (0,193 g, 1,02 mmol, 0,2 eq) y *N,N´*-dimetiletilendiamina (0,180 g, 2,03 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 8,5% para obtener **108v** puro (0,100 g, 9,35%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,20-8,15 (t, *J*= 7,2Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 7,67-7,60 (d, *J*= 3,6Hz, 1H), 6,72-6,67 (t, *J*= 8,4Hz, 1H), 5,41 (s, 2H).



Síntesis del compuesto **108w**. A una solución de **1.** (0,150 g, 1,36 mmol, 1 eq) y **1.1** (0,244 g, 1,36 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,371 g, 2,72 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió yoduro de cobre (0,051 g, 0,272 mmol, 0,2 eq) y 1,2-dimetiletilendiamina (0,048 g, 0,544 mmol, 0,4 eq) y la mezcla de reacción nuevamente se desgasificó con argón durante 5 min seguido de calentamiento a 110°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **108w** puro (0,033 g, 11,64%). MS (ES): *m/z* 202,2 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**: A una solución de **1.** (10 g, 71,42 mmol, 1,0 eq), en 1,4-dioxano (100 ml) se añadieron acetato de cobre (12,96 g, 71,42 mmol, 1,0 eq), **1.1** (15,92 g, 71,42 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (20 ml, 142 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.2** puro (9 g, 53,60%). MS (ES): *m/z* 236,24 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**: A una solución de **1.2** (9 g, 38,13 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (90 ml), se añadió hierro (10,6 g, 190,1 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto y se basificó con solución saturada de bicarbonato. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para obtener **1.3** puro (6 g, 76,40%). MS (ES): *m/z* 206,38 $[M+H]^+$.

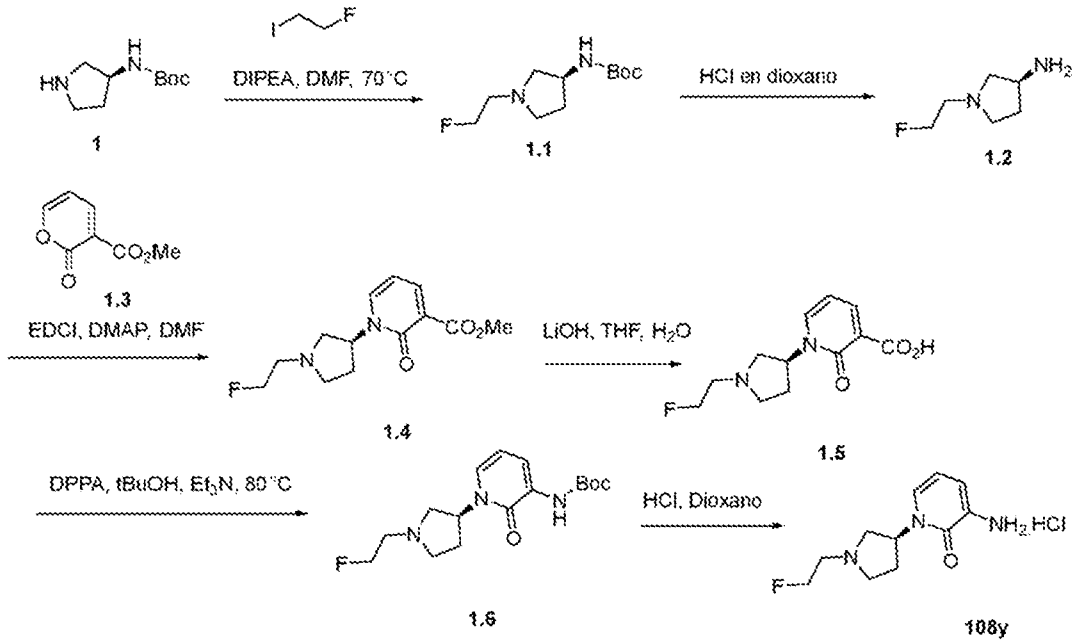
Síntesis del compuesto **1.4**: A una solución de **1.3** (6 g, 29,12 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,6 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **1.4** puro (5 g, 82,52%). MS (ES): *m/z* 208 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.5**: A una solución de **1.4** (5 g, 24,15 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (25 ml), se añadió trietilamina (4,8 g, 48,30 mmol, 2,0 eq) y anhídrido acético (12,25 g, 120 mmol, 5,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.5** (5,5 g, rendimiento: 91,45%). MS (ES): *m/z* 250,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**: A una solución de **1.5** (5,5 g, 22,08 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml), se añadió N-yodo-succinimida (5,9 g, 26,50 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua helada y el producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente mediante metanol en diclorometano al 3% para obtener **1.6** (1,8 g, rendimiento: 28,75%). MS (ES): *m/z* 284,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108x**: A una solución de **1.6** (1,8 g, 6,3 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml), se añadió carbonato de potasio (1,75 g, 12,7 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **108x** puro (0,8 g, 50,17%). MS (ES): *m/z* 242,5 $[M+H]^+$



Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución de **1** (2,0 g, 10,74 mmol, 1 eq) y 1-fluoro-2-yodoetano (2,24 g, 12,89 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,164 g, 32,22 mmol, 3,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min seguido de calentamiento a 70°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,2% para obtener **1.1** puro (1,7 g, 68,15%). MS (ES): *m/z* 233,30 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2.** A **1.1** (1,2 g, 7,32 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **1.2**. (0,9 g, 93,04%). MS (ES): *m/z* 133,18 $[M+H]^+$

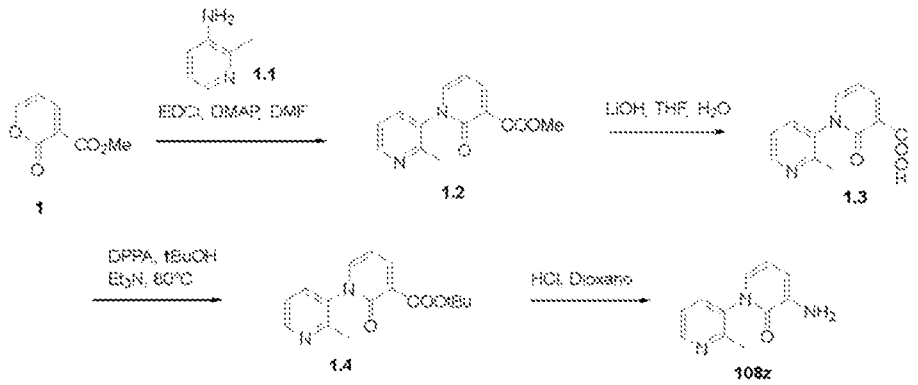
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución enfriada de **1.2** (0,9 g, 6,81 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió **1.3** (1,05 g, 6,81 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,44 g, 7,57 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,141 g, 1,16 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **1.4**. (0,37 g, 20,25%). MS (ES): *m/z* 269,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,370 g, 1,38 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (6 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,288 g, 12,0 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h.

Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.5** puro. (0,31 g, 88,42%). MS (ES): *m/z* 255,26 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.6**. A una solución de **1.5** (0,310 g, 1,22 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,210 g, 2,074 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,436 g, 1,586 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 85°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.6** puro. (0,210 g, 52,93%). MS (ES): *m/z* 326,38 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108y**. A **1.6** (0,210 g, 0,645 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano 4 M (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para obtener **108y** (0,10 g, 68,78%). MS (ES): *m/z* 226,27 $[M+H]^+$



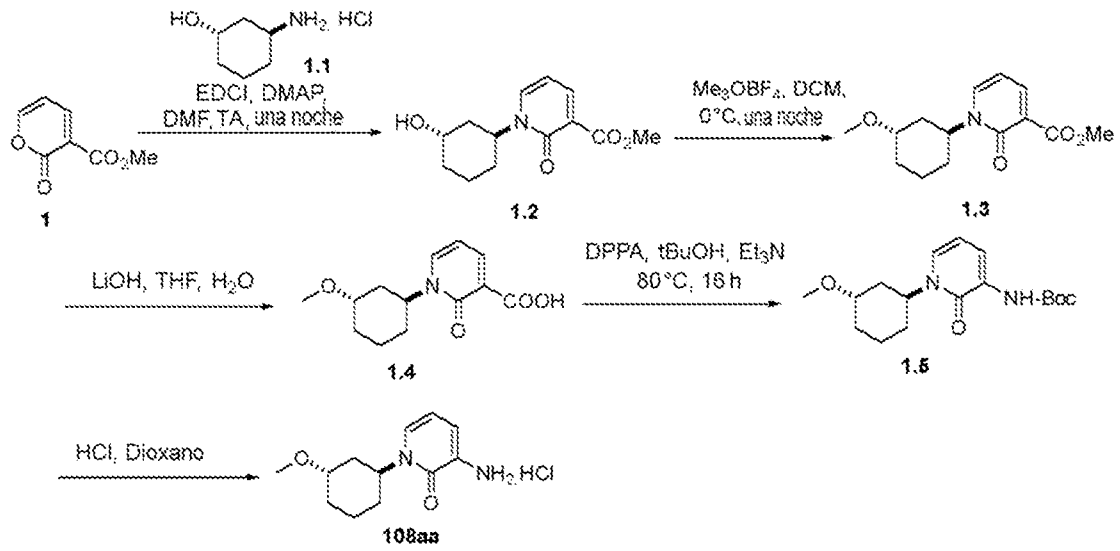
Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2,0 g, 12,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (55 ml) se añadió **1.1** (1,40 g, 12,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,61 g, 16,86 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,316 g, 2,59 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 49% para obtener **1.2**. (1,9 g, 59,94%). MS (ES): *m/z* 245,09 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (1,9 g, 7,77 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (90 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,745 g, 31,08 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.3** puro. (1,5 g, 83,76%). MS (ES): *m/z* 231,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3.** (1,5 g, 6,51 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (30 ml) se añadió trietilamina (1,1 g, 11,06 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (2,32 g, 8,46 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 40% para obtener **1.4** puro. (1,1 g, 98,96%). MS (ES): *m/z* 287,14 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108z**. A una solución enfriada de **1.4** (1,1 g, 3,84 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) se

añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108z** puro. (0,760 g, 98,31%). MS (ES): *m/z* 202,09 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (1,0 g, 6,48 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió **1.1** (0,982 g, 6,48 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,30 g, 8,42 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,157 g, 1,29 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,4 g, 29,53%). MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]_+$.

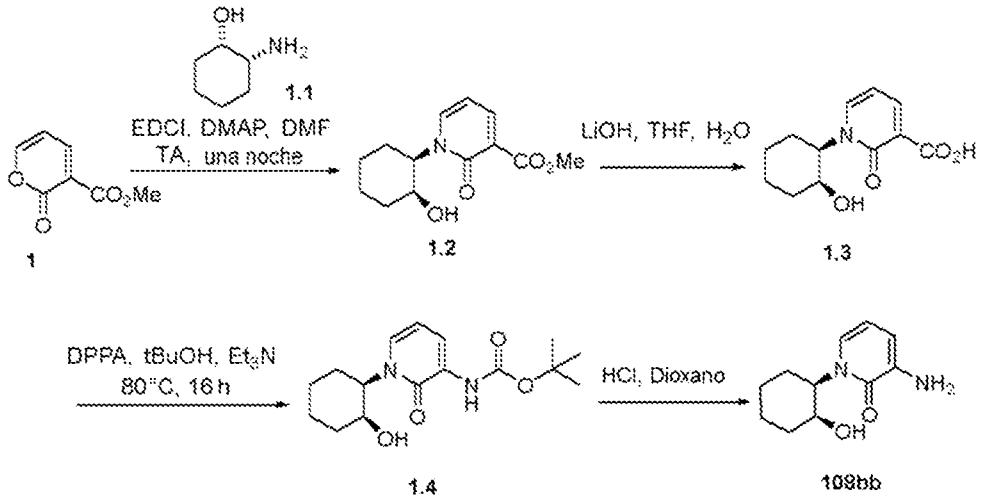
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,4 g, 1,59 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (5 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,470 g, 3,18 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,5% para obtener **1.3**. (0,150 g, 35,52%). MS (ES): *m/z* 266,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,150 g, 0,56 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (3 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,134 g, 5,6 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.4** puro. (0,123 g, 86,58%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. A una solución de **1.4** (0,123 g, 0,48 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (3 ml) se añadió trietilamina (0,081 g, 0,81 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,171 g, 0,62 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.5** puro. (0,080 g, 50,69%). MS (ES): *m/z* 323,19 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108aa**. A una solución enfriada de **1.5**. (0,080 g, 0,24 mmol, 1 eq) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida

para obtener **108aa** puro. (0,060 g, 93,45%). MS (ES): *m/z* 259,12 $[M+HCl]^+$.

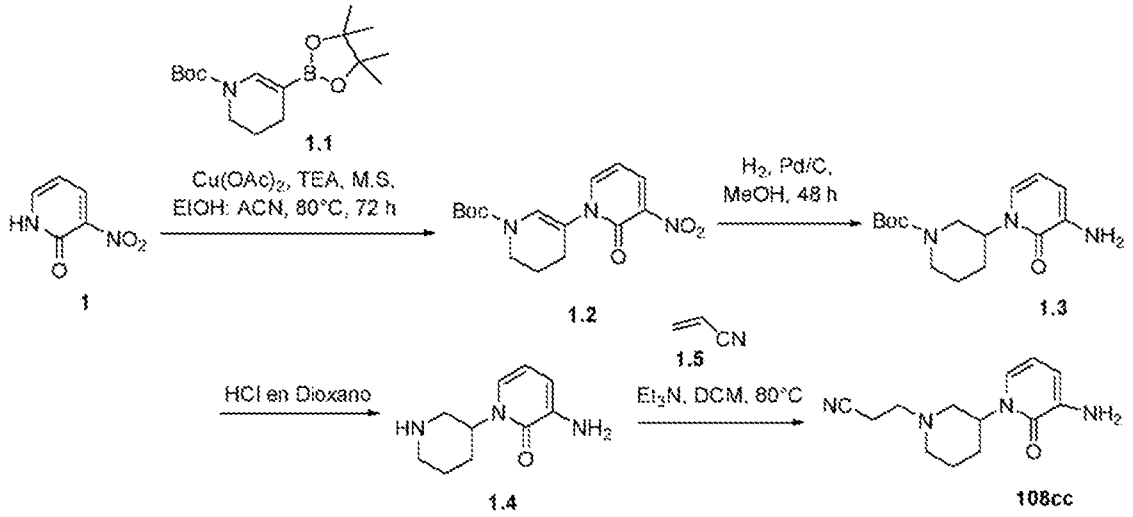


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (0,154 g, 0,99 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió **1.1** (0,114 g, 0,99 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,198 g, 1,28 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,023 g, 0,19 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,7 g, 53,67%). MS(ES): *m/z* 252.12 [M+H]+.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,4 g, 1,59 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (4 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,360 g, 15 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,3 g, 79,43%). MS (ES): *m/z* 238,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4.** A una solución de **1.3** (0,3 g, 1,26 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (9 ml) se añadió trietilamina (0,216 g, 2,14 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (0,448 g, 1,63 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,160 g, 41,03%). MS (ES): *m/z* 309,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108bb**. A una solución enfriada de **1.4** (0,160 g, 0,51 mmol, 1 eq) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108bb** puro. (0,1 g, 92,55%). MS (ES): *m/z* 209,12 $[M+HCl]^+$.

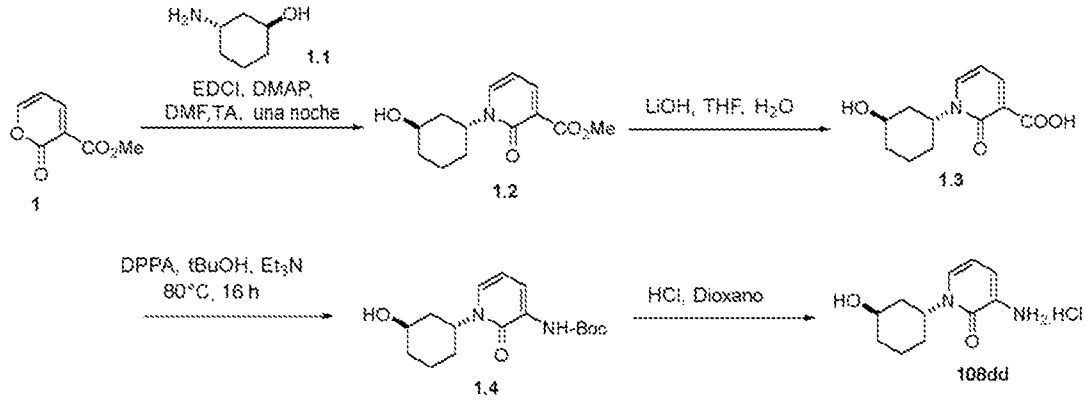


Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1** (1,2 g, 8,09 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (2,5 g, 8,09 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y etanol (4 ml) se añadió acetato de cobre (II) (1,3 g, 8,09 mmol, 1,0 eq), trietilamina (1,63 g, 16,18 mmol, 2,0 eq) y tamices moleculares en polvo (0,500 g, 4 Á) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al filtrado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 10% para obtener **1.2** puro (0,700 g, 26,92%). MS (ES): *m/z* 3222,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. Una mezcla agitada de **1.2** (0,400 g, 1,24 mmol, 1,0 eq) y paladio sobre carbono (0,200 g, 10% en p/p, 50% de humedad) en metanol se hidrogenó a una presión de 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **1.3** puro (0,300 g, 82,19%). MS (ES): *m/z* 294,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución agitada de **1.3** (0,300 g, 1,02 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (3 ml), a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se trituró con pentano para obtener la sal de hidrocloruro de **1.4** (0,230 g, 97,95%). MS (ES): *m/z* 194,44 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108cc**. A una mezcla agitada de **1.4** (0,180 g, 0,93 mmol, 1,0 eq) en etanol (3 ml) se añadió **1.5** (0,180 g, 0,93 mmol, 5,0 eq) seguido de trietilamina (0,190 g, 1,87 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano 1,9% para obtener 108cc puro (0,090 g, 39,21%). MS (ES): *m/z* 247,34 $[M+H]^+$.



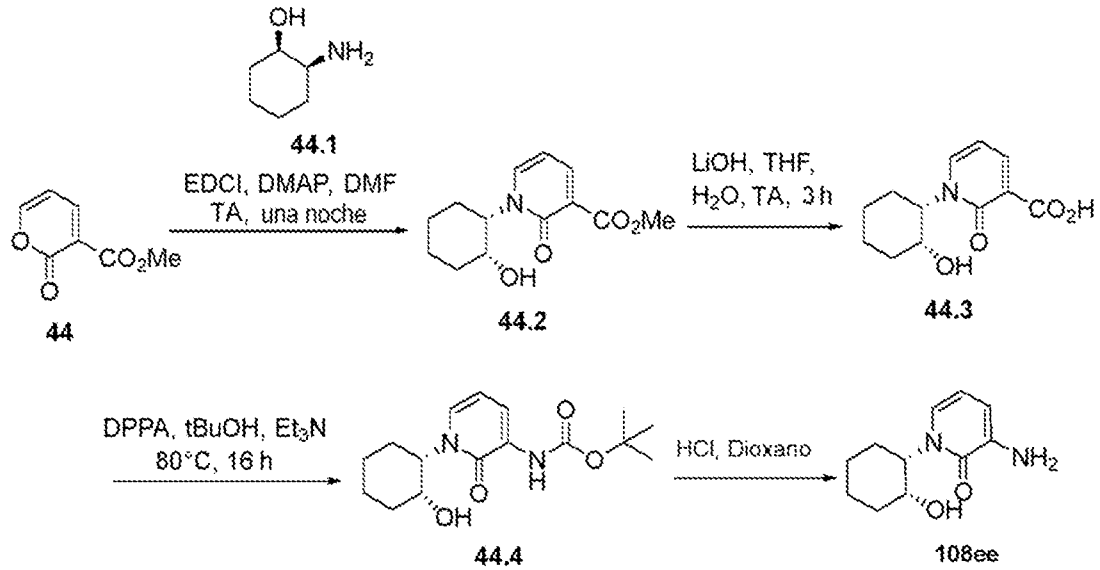
Síntesis del compuesto **1.2.** A una solución enfriada de **1.** (1,3 g, 8,43 mmol, 1,0 eq), en N,N-

dimetilformamida (20 ml) se añadió **1.1** (0,969 g, 8,43 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,69 g, 10,95 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,204 g, 1,68 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (0,9 g, 42,46%). MS (ES): *m/z* 252,12 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,9 g, 3,58 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (12 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,859 g, 35,8 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,710 g, 83,55%). MS (ES): *m/z* 238,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,710 g, 2,99 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (15 ml) se añadió trietilamina (0,513 g, 5,08 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,0 g, 3,88 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro. (0,4 g, 43,34%). MS (ES): *m/z* 309,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108dd**. A una solución enfriada de **1.4** (0,4 g, 1,29 mmol, 1 eq) en dioxano (6 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108dd** puro. (0,320 g, 97,66%). MS (ES): *m/z* 245,10 $[M+HCl]^+$.



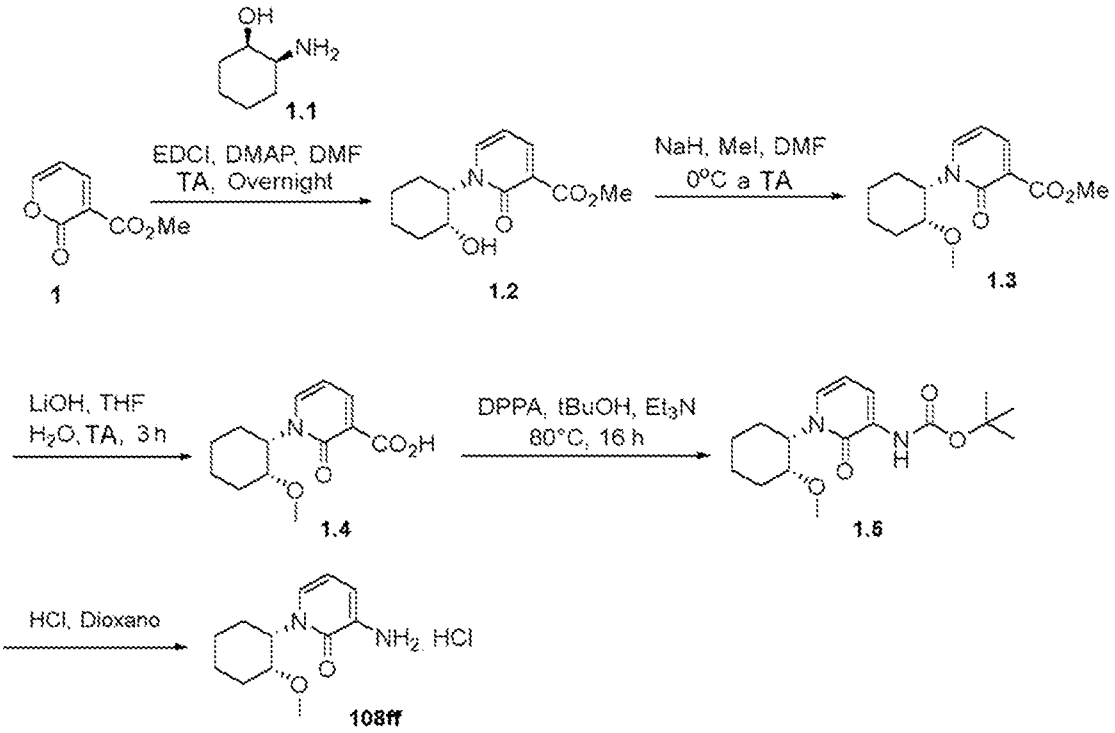
Síntesis del compuesto **44.2**. A una solución agitada de **44.1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **44** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0°C en atmósfera de Ar seguido de diisopropiletilamina (6,3 g, 48,71 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3- -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,1 g, 42,21 mmol, 1,3 eq) y después 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,11 mmol, 0,25 eq) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **44.2** puro (4,3 g, 52,76%). MS (ES): *m/z* 252,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **44.3**. A una solución agitada de **44.2** (1,5 g, 5,98 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió metanol (16,5 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,1 g, 25,71 mmol,

4,5 eq) en agua (22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se ajustó a pH 3 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 1 N a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto **44.3** puro (0,90 g, 48,06%). MS (ES): *m/z* 238,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **44.4**. Una mezcla agitada de **44.3** (0,90 g, 3,80 mmol, 1,0 eq), terc-butanol (11 ml), difenilfosforilazida (1,5 g, 5,32 mmol, 1,4 eq) y trietilamina (540 mg, 5,32 mmol, 1,4 eq) se calentó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **44.4** puro (0,70 g, 59,82%). MS (ES): *m/z* 309,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108ee**. A una solución agitada de **44.4** (0,70 g, 2,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener residuo que se trituró con éter dietílico para obtener **108ee** (0,40 g, 72,11%). MS (ES): *m/z* 209,32 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución agitada de **1.1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió **1** (5,0 g, 32,47 mmol, 1,0 eq) en una porción a 0°C en atmósfera de Ar seguido de diisopropiletilamina (6,3 g, 48,71 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3--(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,1 g, 42,21 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,11 mmol, 0,25 eq) en atmósfera de Ar y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,9% para obtener **1.2** puro (4,3 g, 52,76%). MS (ES): *m/z* 252,42 $[M+H]^+$.

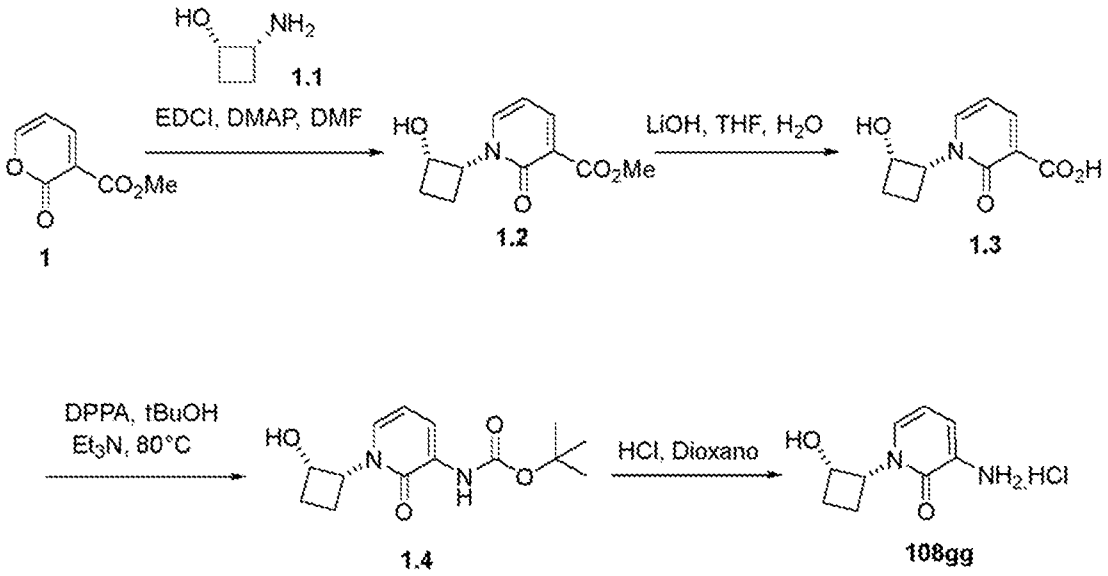
Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución agitada de **1.2** (4,0 g, 15,94 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (40 ml) se añadió hidruro de sodio (1,3 g, 31,88 mmol, 2,0 eq, dispersión al 60%) en pequeñas porciones durante 10 minutos en atmósfera de N_2 a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió yoduro de metilo (2,9 g, 20,72 mmol, 1,3 eq) gota a gota lentamente a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 30% para obtener **1.3** puro (2,30 g, 54,50%). MS (ES): *m/z* 266,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución agitada de **1.3** (2,30 g, 8,68 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (70

ml) se añadió metanol (24,5 ml) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,5 g, 34,72 mmol, 4,0 eq) en agua (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 3 por adición lenta de HCl 1 N a 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto **1.4** puro (1,9 g, 87,55%). MS (ES): *m/z* 252,45 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.5**. Una mezcla agitada de **1.4** (1,90 g, 7,57 mmol, 1,0 eq), terc-butanol (20 ml), difenilfosforilazida (2,9 g, 10,60 mmol, 1,4 eq) y trietilamina (1,07 g, 10,60 mmol, 1,4 equiv) se calentó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Este se purificó por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1% para obtener **1.5** puro (1,8 g, 74,07%). MS (ES): *m/z* 323,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108ff**. A una solución agitada de **1.5** (1,8 g, 5,59 mmol) en diclorometano (18 ml) se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter dietílico para obtener la sal hidrocloruro de **108ff** (1,20 g, 82,75%). MS (ES): *m/z* 223,64 $[M+H]^+$.



Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1** (2,0 g, 12,97 mmol, 1,0 eq), en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió **1.1** (1,12 g, 12,97 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,6 g, 16,86 mmol, 1,3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (0,315 g, 2,59 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,7% para obtener **1.2**. (1,3 g, 44,88%). MS(ES): *m/z* 224.09 [M+H]+.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (1,3 g, 5,82 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (26 ml, 2: 1) se añadió hidróxido de litio (1,3 g, 58,2 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,1% para obtener **1.3** puro. (0,9 g, 73,87%). MS (ES): *m/z* 210,07 $[M+H]^+$.

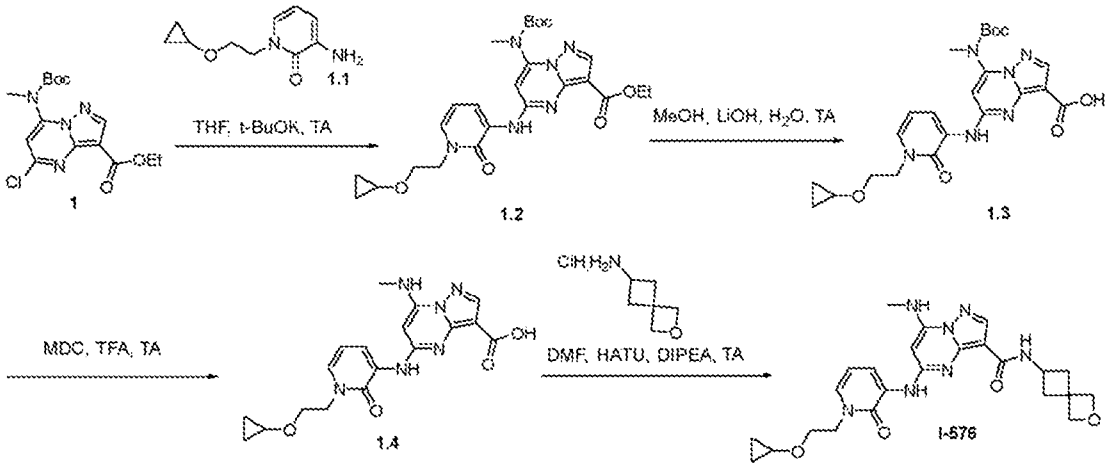
Síntesis del compuesto **1.4**. A una solución de **1.3** (0,9 g, 4,30 mmol, 1,0 eq) en terc-butanol (12 ml) se añadió trietilamina (0,738 g, 7,31 mmol, 1,7 eq) y difenilfosforilazida (1,5 g, 5,59 mmol, 1,3 eq) en atmósfera de nitrógeno seguido de calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo.

Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 22% para obtener **1.4** puro (0,8 g, Rendimiento: 66,34%). MS (ES): *m/z* 281,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **108gg**. A una solución enfriada de **1.4** (0,8 g, 2,85 mmol, 1 eq) en dioxano (14 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **108gg** puro. (0,650 g, 97,05%). MS (ES): *m/z* 217,07 $[M+HCl]^+$.

Ejemplo 109: Síntesis de compuestos que comprenden N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)aminocarbonilo en la posición 3 de pirazolo[1,5-a]pirimidina

109.1. Síntesis de 5-((1-(2-ciclopropoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: (**I-576**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. A una solución enfriada de **1.** (0,6 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) y **1.1** (0,329 g, 1,69 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (3,38 ml, 3,38 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 1,6% para obtener **1.2** puro (0,550 g, 63,45%). MS (ES): *m/z* 513,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. A una solución de **1.2** (0,550 g, 1,07 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: agua (20 ml, 2:1) se añadió hidróxido de litio (0,44 g, 10,7 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con hexano para obtener **1.3** puro (0,400 g, 76,94%). MS (ES): *m/z* 485,5 $[M+H]^+$.

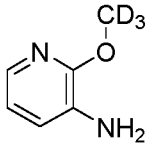
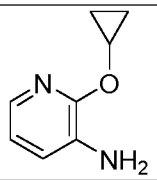
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **1.4** (0,3 g, 94,53%), MS (ES): *m/z* 385,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-576.**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-576**: (0,05 g, 32,06%). MS (ES): *m/z* 480,54 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,90-7,89 (d, *J*=6Hz, 2H), 7,34-7,33 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,23-6,18 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,90-2,89 (d, *J*=3,6Hz, 3H), 2,65-2,63 (d, *J*=8Hz, 3H), 2,08-2,03 (t, *J*=9,6Hz, 2H), 0,40 (bs, 4H).

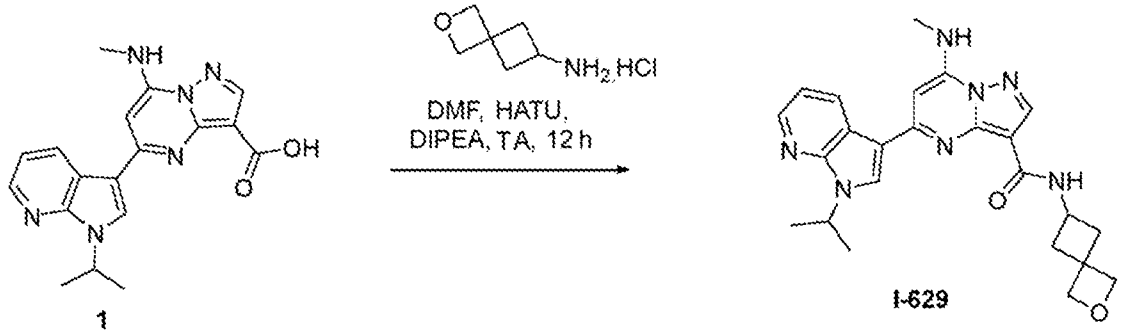
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la Tabla 69 a continuación. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.1**

del esquema anterior para cada compuesto.

Tabla 69

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-417		MS (ES): *m/z* 413,23 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,07%, pureza por HPLC: 98,17%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,97 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H) 4,24-4,18 (m, 1H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,51 (bs, 2H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).
I-433		MS (ES): *m/z* 436,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,78 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98-7,87 (m, 3H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,35 (bs, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,51 (bs, 2H), 1,86-1,83 (t, *J*=2,8Hz, 2H), 0,78-0,71 (m, 4H).
I-495		MS (ES): *m/z* 491,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,54%, pureza por HPLC: 96,35%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,52-8,51 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,34-8,33 (d, *J*=1,6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 6,44-6,41 (t, *J*=14,4Hz, 1H), 6,19 (bs, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27-4,24 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H).

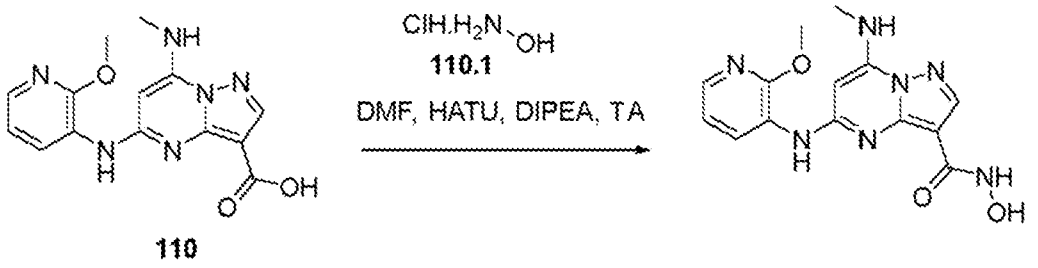
109.2. Síntesis de 5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: (**I-629**).



Síntesis del compuesto **1.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 67 de **I-653**. (0,12 g, 75,40%). MS (ES): *m/z* 351,38 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-629.**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-629:** (0,035 g, 32,38%). MS (ES): *m/z* 446,5 $[M+H]^+$. Pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 96,75%, RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,76-8,74 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37-35 (d, *J*=8Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,22 (bs, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,13-3,12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,23-2,21 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 1,60-1,59 (d, *J*=6,4Hz, 6H).

Ejemplo 110: N-hidroxi-5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-710**).



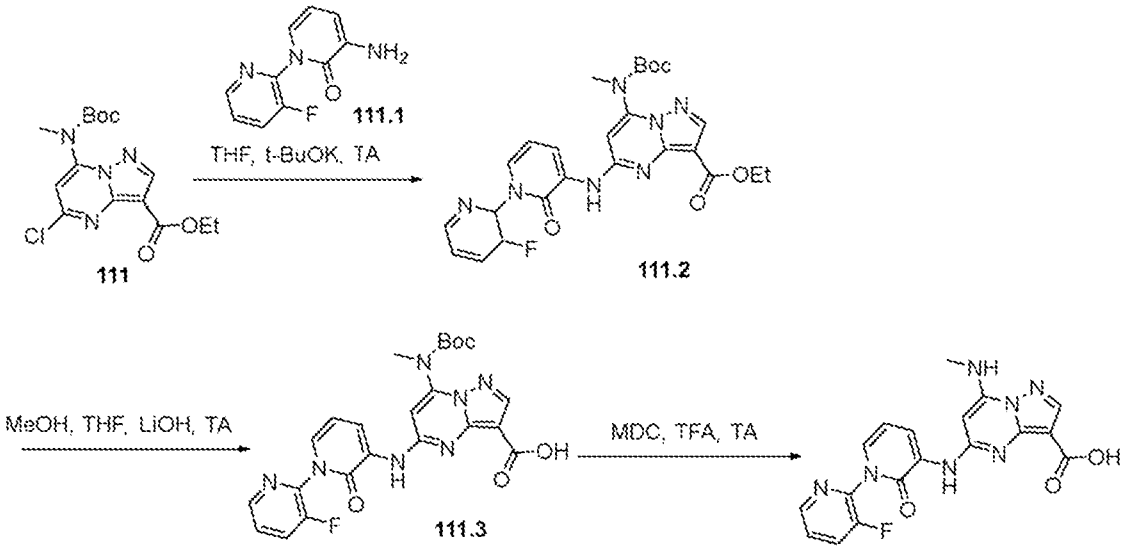
110

I-710

Síntesis del compuesto **1.0** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 32 para obtener **1.0** (Rendimiento: 71,18%), MS (ES): *m/z* 315,42 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-710**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **I-710** (0,04 g, 27,8%). MS (ES): *m/z* 330,2 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,99%, pureza por HPLC: 95,28%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (bs, 1H), 8,40 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,89 (s, 4H).

Ejemplo 111: Ácido 5-((3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (**I-893**).



I-893

Síntesis del compuesto **111**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **111**. (Rendimiento: 62,21%). MS (ES): *m/z* 355,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **111.1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental del Ejemplo 19 para obtener **111.1**. (Rendimiento: 80,70%). MS (ES): *m/z* 206,29 $[M+H]^+$

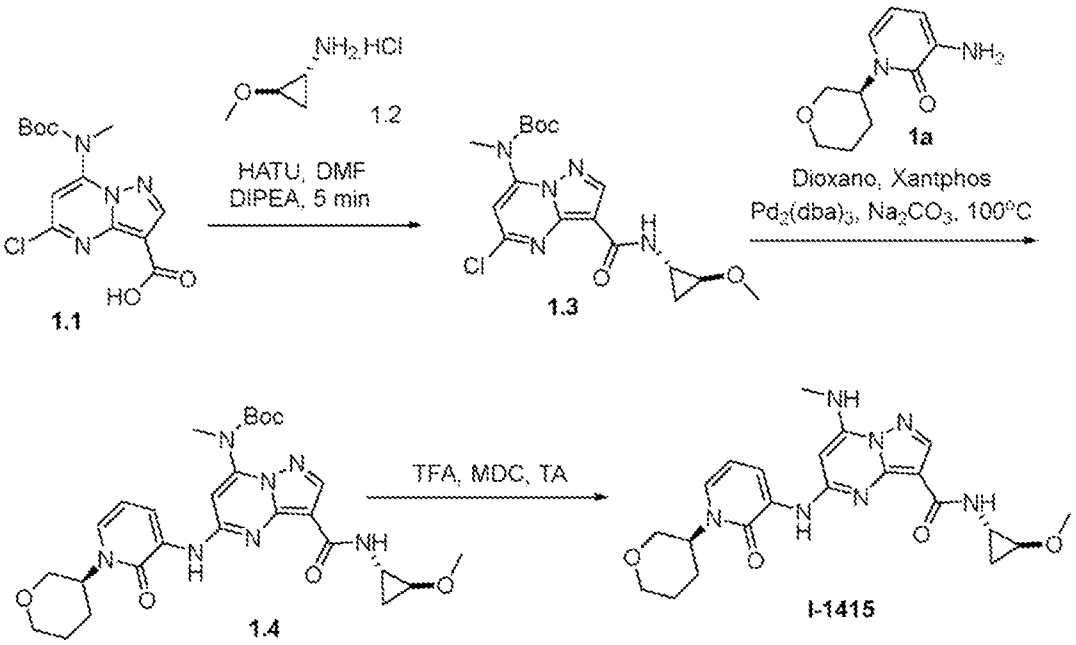
Síntesis del compuesto **111.2**. A una solución enfriada de **111** (0,2 g, 0,56 mmol, 1,0 eq), y **111.1** (0,114 g, 0,56 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0°C se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano) (1,1 ml, 1,12 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo en hexano al 25% para obtener **111.2** puro. (0,136 g, 45,91%). MS (ES): *m/z* 526,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **111.3**. A una solución de **111.2** (0,136 g, 0,25 mmol, 1,0 eq), en tetrahidrofurano: metanol: agua (4 ml, 2:2:1) se añadió hidróxido de litio (0,025 g, 2,5 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a TA durante 3 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este se añadió agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH~6-6,5 a 10°C. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener **111.3**. (0,096 g, 74,87%). MS (ES): *m/z* 496,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-893**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-893** (0,056 g, 73,11%), MS (ES): *m/z* 396,27 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,20%, pureza por HPLC: 92,78%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 11,89 (bs, 1H), 9,20-9,19 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,99 (bs, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,35-7,34 (t, *J*=6Hz, 1H), 6,41 (bs, 1H), 6,31 (bs, 1H), 2,89 (bs, 3H).

Ejemplo 112: Síntesis de compuestos que comprenden (2-metoxiciclopropil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

112.1. Síntesis de N-(2-metoxiciclopropil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1415**).



Síntesis del compuesto **1.1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1.1**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.3**. (0,640 g, 52,83%), MS (ES): 396,14 $[M+H]^+$

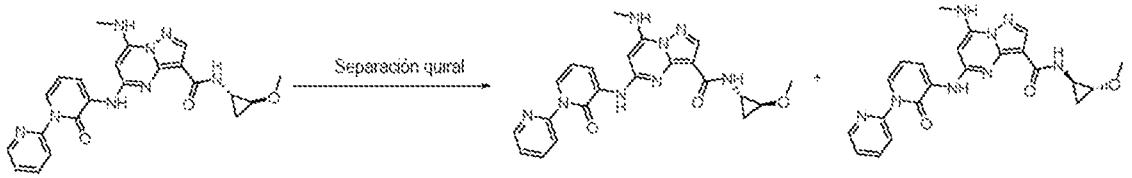
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,140 g, 77,00%), MS (ES): 554,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1415**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1415** (0,028 g, 85,45%), MS (ES): 454,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,79%, pureza por HPLC: 98,58%, pureza por HPLC quiral: 48,78%, 50,56%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,16 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,67-7,66 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,75-3,70 (t, *J*=8,4Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,17-3,16 (d, *J*=5,2Hz, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se enumeran en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1a** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1413		MS (ES): 465,47 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,34%, pureza por HPLC: 95,02%, pureza por HPLC quiral: 50,27%, 48,68%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,33-8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,05 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,44-7,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,46-6,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39-4,38 (d , J = 4 Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,56 (bs, 1H).

112.2. Separación quiral



Síntesis del compuesto **I-1286** e **I-1287**. Los isómeros de **I-1412** (0,12 g) se separaron utilizando columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) DEA al 0,1%_MEOH (70-30) para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,035 g). MS (ES): *m/z* 447,61 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,11%, pureza por HPLC quiral: 99,01%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,12-3,11 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, J=4,4Hz, 3H), 1,09-1,04 (m, 1H), 0,57-0,56 (m, 1H).

La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,035 g). MS (ES): *m/z* 447,56 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,11%, pureza por HPLC quiral: 99,43%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,67-8,66 (d, *J*=4,0Hz, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,97-7,96 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,0Hz, 3H), 1,09-1,07 (m, 1H), 0,57-0,56 (m, 1H).

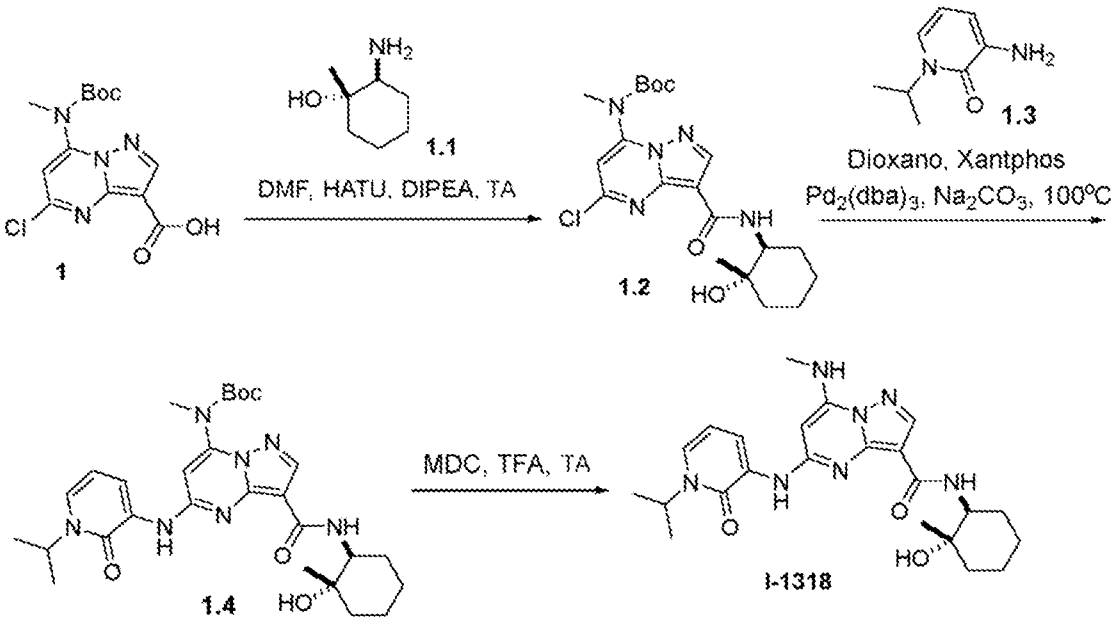
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se enumeran en la tabla siguiente.

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-1413 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por eliminación del Boc)	**I-1311** **I-1312**	FR-a: MS (ES): *m/z* 465,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,70%, pureza por HPLC: 95,40%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,08 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,75 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, *J*=7,8Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,47-6,45 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,38-4,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, J=4Hz, 3H), 0,58-0,57 (t, *J*=3,6Hz, 1H). FR-b: MS (ES): *m/z* 464,46 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,09%, pureza por HPLC: 95,55% HPLC quiral: 98,41%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 8,33-8,31 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-8,08 (t, *J*=8,2Hz, 1H), 7,98-7,97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7,76-7,75 (t, *J*=4Hz, 1H), 7,72-7,70 (d, *J*=7,8Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,47-6,45 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,38-4,37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,91-2,90 (d, J=4Hz, 3H), 0,58-0,57 (t, *J*=3,6Hz, 1H).
I-1414 (Separación quiral cuando el metilamino en la posición 7 está protegido por Boc, seguido por eliminación del Boc)	**I-1269** **I-1270**	FR-a: MS (ES): 454,82 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 98,93%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,67-7,66 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,58-3,53 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,06 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 1H), 1,76 (bs, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,06-1,04 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 0,51 (bs, 1H). FR-b: MS (ES): 454,82 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 95,77%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,67-7,66 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,50-7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,31-6,28 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,24 (s,

		1H), 4,87 (bs, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,59-3,54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 1H), 1,76 (bs, 2H), 1,23 (bs, 1H), 1,06-1,04 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 0,52 (bs, 1H).

Ejemplo 113: Síntesis de compuestos que comprenden N-(2-hidroxi-2-metil-ciclohexil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina.

113.1. Síntesis de **I-1318**



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,055 g, 41,05%), MS (ES): 438,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.3**. (Rendimiento: 82,29%), MS (ES): *m/z* 153,10 $[M+H]^+$

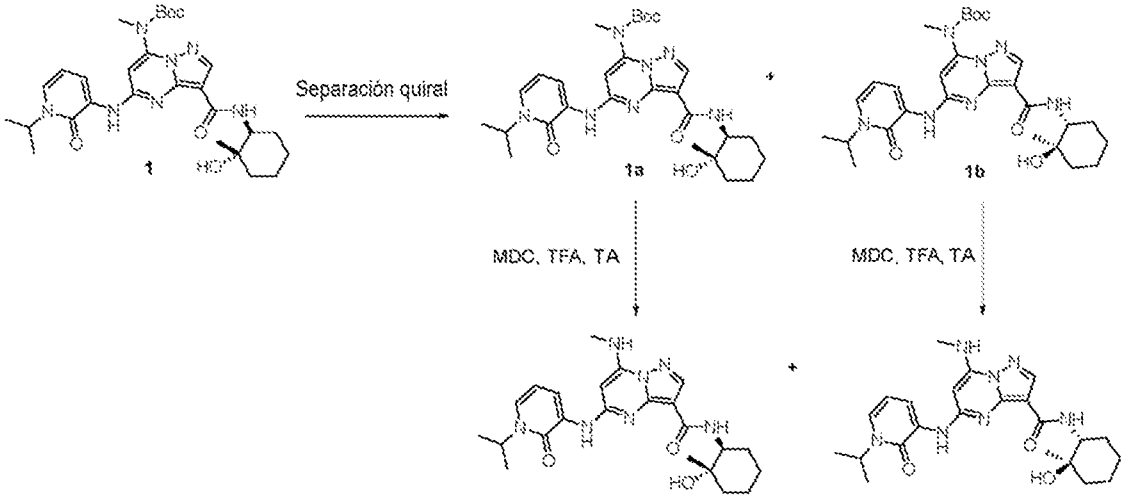
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,130 g, 68,55%), MS (ES): 554,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1318**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1318** (0,021 g, 85,45%), MS (ES): 454,41 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 48,38%, 51,62%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,92 (bs, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 1,88 (bs, 1H), 1,61 (bs, 3H), 1,58 (bs, 1H), 1,44 (bs, 1H), 1,35-1,33 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,23 (s, 2H), 1,01 (s, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se enumeran en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1315		MS (ES): 496,82 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 97,27%, pureza por HPLC: 98,85%, HPLC quiral: 47,73%, 49,72%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,81 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, *J*=2,8Hz, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,94-7,92 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,99 (bs, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,86-3,84 (t, *J*=5,2Hz, 1H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,61 (bs, 4H), 1,41 (bs, 2H), 1,33 (bs, 2H), 1,22 (bs, 2H), 1,03 (s, 3H).

113.2. Separación quiral.



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-1318** para obtener **1**. (Rendimiento: 66,66%). MS (ES): *m/z* 554,58 $[M+H]^+$.

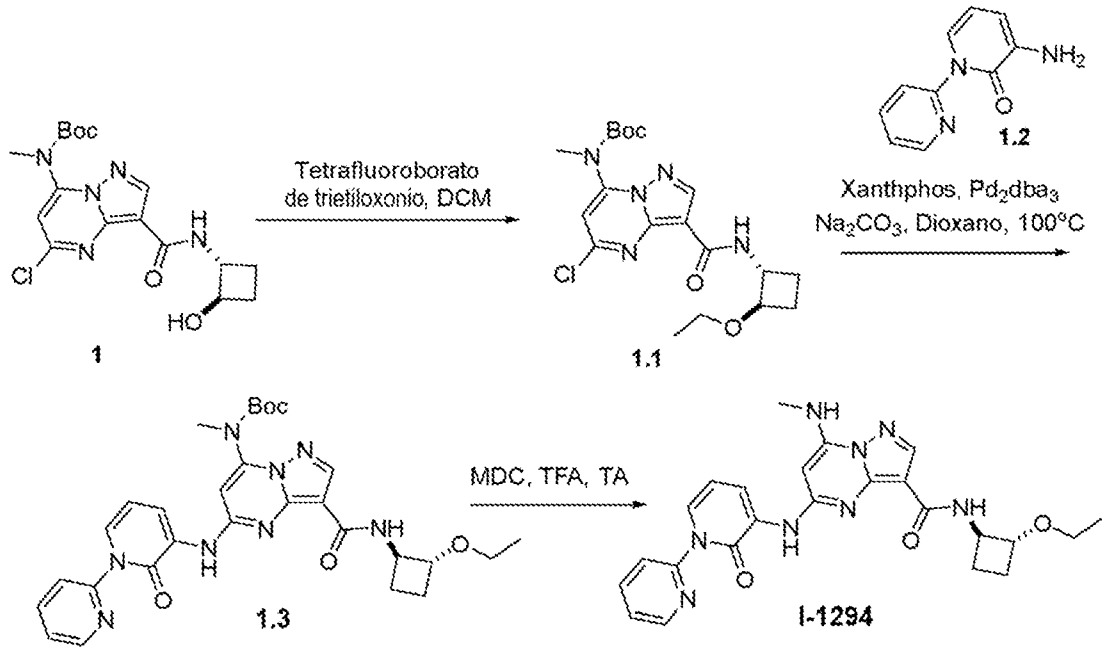
Síntesis del compuesto **1a** y **1b.** Los isómeros de **1** (0,110 g) se separaron utilizando columna CHIRALCEL OX-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1%_HEX_IPA-CAN (70-30) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1a** puro (0,040 g). MS (ES): 554,58 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1b** puro (0,042 g). MS (ES): *m/z* 554,58 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1276** e **I-1277**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a (0,021 g) MS (ES): *m/z* 454,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,09%, pureza por HPLC: 99,22%, HPLC quiral: 98,66%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32-6,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,62-1,60 (d, *J*=8Hz, 3H), 1,45-1,42 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 1,36-1,34 (d, *J*=7,8Hz, 9H), 1,02 (s, 3H).

Y FR-b (0,024 g) MS (ES): *m/z* 454,42 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100% HPLC quiral: 99,75%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,2Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,32-6,30 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,62-1,60 (d, *J*=8Hz, 3H), 1,45-1,42 (d, *J*=10,8Hz, 1H), 1,36-1,34 (d, *J*=7,8Hz, 9H), 1,02 (s, 3H).

Ejemplo 114: Síntesis de compuestos que comprenden N-(2-etoxiciclobutil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

114.1. Síntesis de **I-1294**



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-705** para obtener **1**. (Rendimiento: 45,44%), MS (ES): *m/z* 396,84 $[M+H]^+$

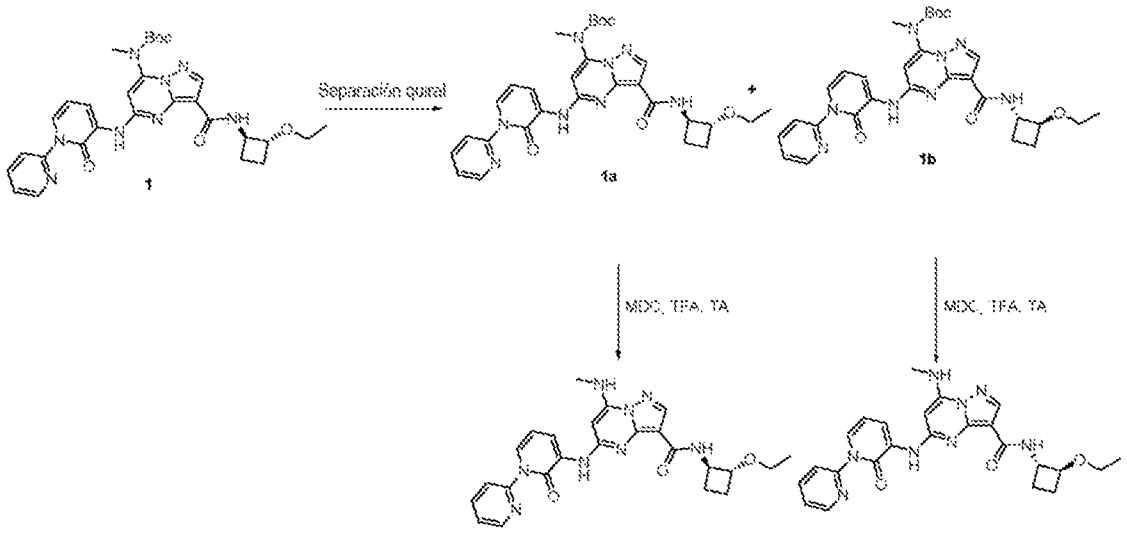
Síntesis del compuesto **1.1.** A una solución enfriada de **1**. (0,135 g, 0,34 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,1 g, 0,68 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,5% para obtener **1.1**. (0,045 g, 31,13%). MS (ES): *m/z* 424,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.2**. (Rendimiento: 58,82%), MS (ES): *m/z* 188,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.3**. (0,125 g, 73,77%), MS (ES): 575,27 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1294**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1294** (0,020 g, 80,73%), MS (ES): 475,57 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 95,42%, pureza por HPLC: 95,00%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,67-8,65 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,47-6,43 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 2,54-3,47 (m, 2H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,09-1,06 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

114.2. Separación quiral



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-1294** para obtener **1**. (Rendimiento: 73,77%), MS (ES): 575,27 $[M+H]^+$

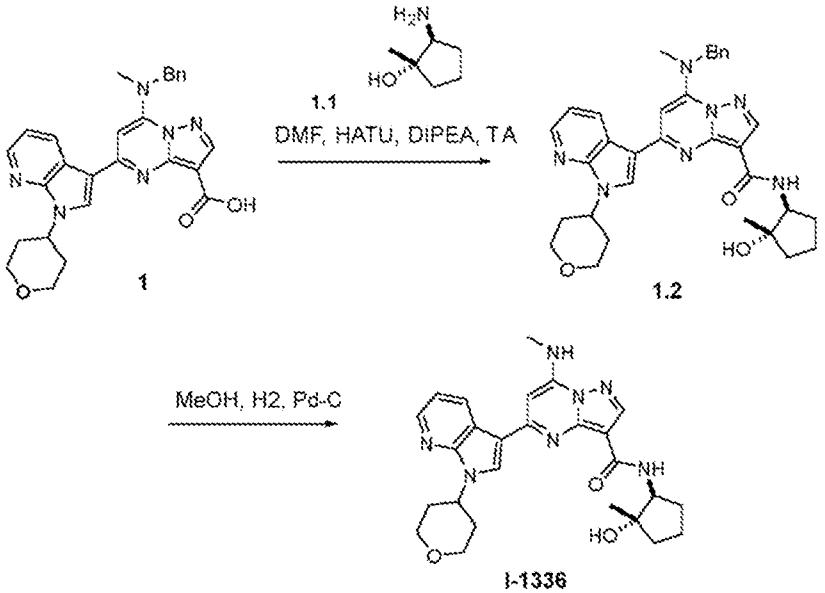
Síntesis del compuesto **1a** y **1b.** Los isómeros de **1** (0,1 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK OX-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)_como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1a** puro. (0,038 g). MS (ES): *m/z* 575,27 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1b** puro. (0,037 g). MS (ES): *m/z* 575,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1231** e **I-1232**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a (0,024 g, rendimiento: 76,48%), MS (ES): 475,61 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,28%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,04 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,97-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,46-6,42 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35-4,31 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,08-1,05 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

Y FR-b (0,037 g, rendimiento: 78,55%), MS (ES): 475,66 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,00%, HPLC quiral: 98,91%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, *J*=3,6Hz, 1H), 8,34-8,32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,98-7,97 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,46-6,42 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35-4,31 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,08-1,05 (t, *J*=6,8Hz, 3H).

Ejemplo 115: Síntesis de compuestos que comprenden N-(2-hidroxi-2-metilciclopentil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

115.1. Síntesis de **I-1336**



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-1048** para obtener **1**. (Rendimiento: 98,76%), MS (ES): *m/z* 483,21 $[M+H]^+$

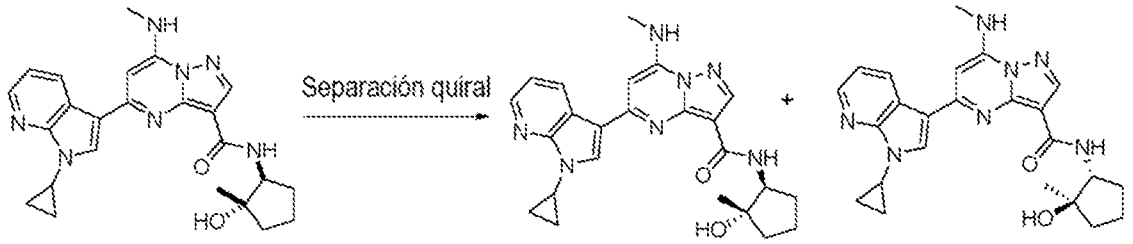
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,150 g, 62,43%), MS (ES): 580,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1336**: A una solución de **1.2** (0,040 g, 0,069 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), se añadió paladio sobre carbón (0,020 g). Se purgó con hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por trituración con n-pentano para obtener **I-1336** puro (0,025 g, rendimiento: 74,01%). MS (ES): *m/z* 490,52 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,27%, HPLC quiral: 49,97%, 50,02%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,80 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,29-7,28 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,92 (bs, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,09-4,07 (d, *J*=8Hz, 1H), 3,65-3,60 (t, *J*=10,8Hz, 2H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,77 (bs, 2H), 1,68 (bs, 2H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,24 (bs, 6H), 1,03 (bs, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1335	sintetizado según el protocolo experimental de **I-960**	MS (ES): *m/z* 446,62 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 98,26%, pureza por HPLC: 97,48%, HPLC quiral: 48,16%, 48,80%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,67-8,65 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41-8,41 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,11-3,10 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,55 (bs, 4H), 1,23 (bs, 4H), 1,16-1,15 (d, *J*=5,6Hz, 3H), 1,11 (s, 3H).

115.2. Separación quiral



Síntesis del compuesto **I-1280** e **I-1281**. Los isómeros de **I-1335** (0,110 g) se separaron utilizando columna CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-a pura (0,028 g). MS (ES): *m/z* 446,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,05%, pureza por HPLC: 97,26%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68-8,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=7,6Hz,, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 1,24 (bs, 4H), 1,17-1,16 (d, *J*=5,2Hz, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,06-1,04 (d, *J*=6,4Hz, 1H).

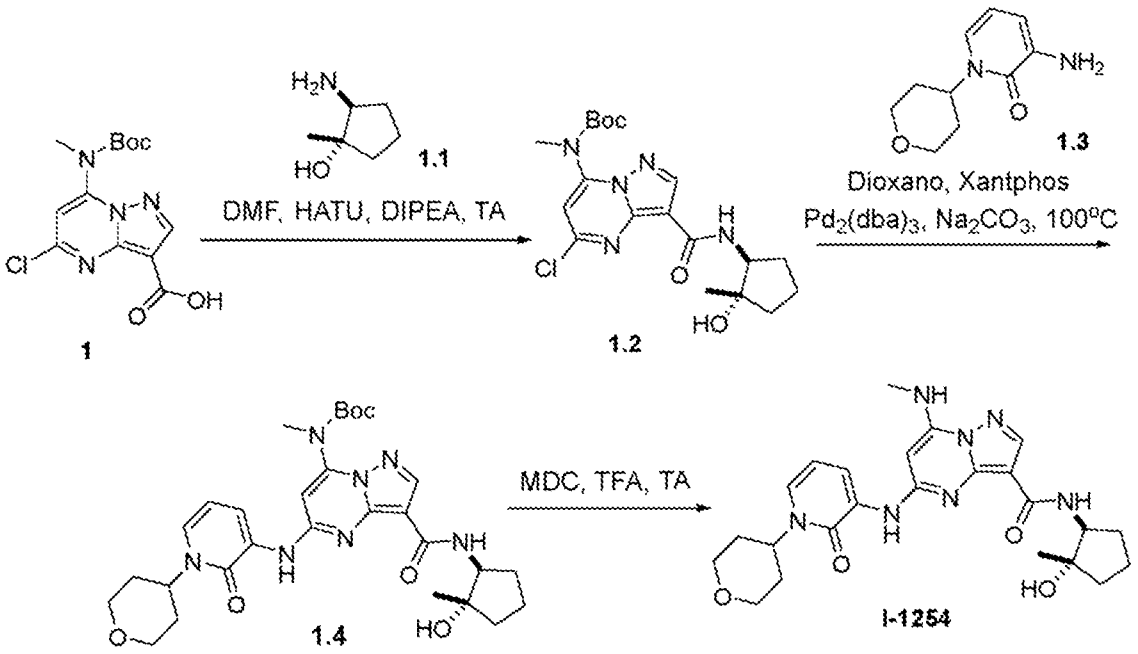
La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar la FR-b pura (0,030 g). MS (ES): *m/z* 446,76 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,39%, pureza por HPLC quiral: 98,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,68-8,66 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43-8,42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,12-3,11 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,76 (bs, 3H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,24 (bs, 2H), 1,17-1,16 (d, *J*=5,2Hz, 4H), 1,05-1,04 (d, *J*=6Hz, 3H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente.

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-1316	**I-1238** **I-1239**	FR-a: MS(ES): *m/z* 421,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,64%, pureza por HPLC: 99,37%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,51 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (bs, 2H), 7,85-7,84 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,84-6,80 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,18-3,17 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,94-2,93 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,16 (bs, 1H), 1,66 (bs, 3H), 1,55 (bs, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,00 (s, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 421,72 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 99,24%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,51 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (bs, 2H), 7,85-7,83 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,64-7,62 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,83-6,79 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,17-3,16 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 2,93-2,92 (d, *J*=4,4Hz, 3H), 2,16 (bs, 1H), 1,68 (bs, 3H), 1,37-1,36 (m, 1H), 0,99 (s, 3H).
I-1317	**I-1240** **I-1241**	FR-a: MS(ES): *m/z* 440,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,85%, pureza por HPLC: 97,59%, pureza por HPLC quiral: 99,06%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,45-7,43 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,28-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,06 (s, 3H). FR-b: MS(ES): *m/z* 440,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 96,43%, pureza por HPLC: 99,15%, pureza por HPLC quiral: 97,84%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 7,93-7,92 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,45-7,44 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,28-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,06 (s, 3H).
I-1336	**I-1221** **I-1222**	FR-a: MS(ES): *m/z* 490,57 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,06%, pureza por HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,28 (bs, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,09-4,07 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,65-3,60 (t, *J*=12Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,77 (bs, 3H), 1,64-1,58 (m,

		3H), 1,24 (bs, 2H), 1,13 (s, 4H). FR-b: MS(ES): *m/z* 490,97 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,84%, pureza por HPLC: 98,75%, pureza por HPLC quiral: 99,18%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,28-8,27 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,10-4,07 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,65-3,60 (t, *J*=12Hz, 2H), 3,13-3,12 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,77 (bs, 3H), 1,64-1,58 (m, 3H), 1,24 (bs, 2H), 1,13 (s, 4H).

115.3. Síntesis de N-(2-hidroxi-2-metilciclopentil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1254**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

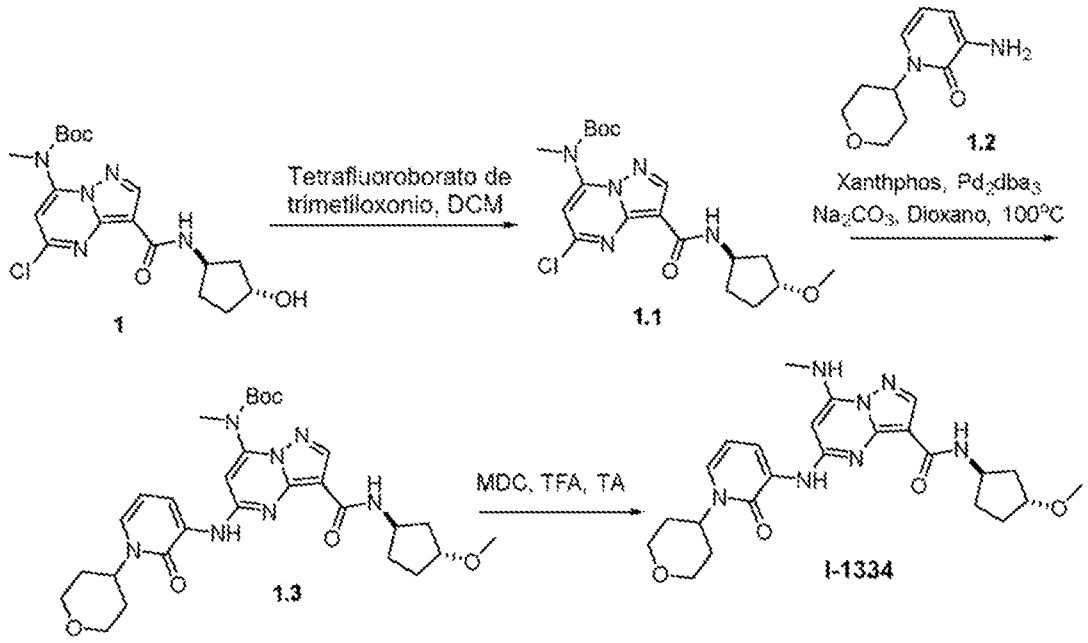
Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,410 g, 98,80%), MS (ES): 424,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.3**. (Rendimiento: 36,13%), MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,172 g, 83,56%), MS (ES): 582,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1254**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1254** (0,023 g, 69,45%), MS (ES): *m/z* 482,77 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,24%, HPLC quiral: 47,25%, 48,62%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, *J*=6Hz, 1H), 7,94-7,93 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,53-3,48 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,97-1,94 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 1,67 (bs, 3H), 1,60 (bs, 3H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,05 (s, 3H).

Ejemplo 116: Síntesis de N-(3-metoxiciclopentil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1334**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-701** para obtener **1**. (Rendimiento: 59,79%), MS (ES): *m/z* 410,1 $[M+H]^+$.

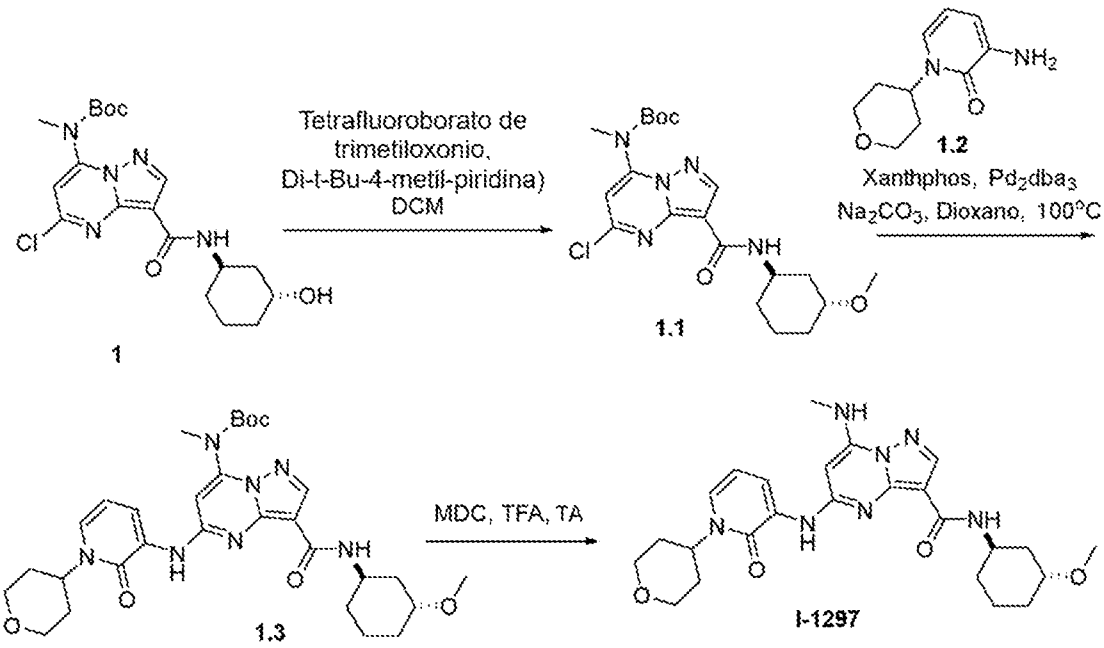
Síntesis del compuesto **1.1**. A una solución enfriada de **1**. (0,3 g, 0,73 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (5 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,216 g, 1,46 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,5% para obtener **1.1**. (0,155 g, 49,96%). MS (ES): *m/z* 424,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.2**. (Rendimiento: 36,13%), MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.3**. (0,138 g, 67,05%), MS (ES): 582,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1334**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1334** (0,028 g, 89,00%), MS (ES): 482,41 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,29%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, *J*=5,6Hz, 1H), 7,92-791 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,49-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,29-6,25 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,25 (bs, 1H), 4,11 (bs, 2H), 3,86 (bs, 1H), 3,54-3,48 (t, *J*=11,6Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2,11 (bs, 2H), 1,97-1,95 (d, *J*=10Hz, 2H), 1,76-1,74 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 1,33 (s, 1H), 1,23 (bs, 4H).

Ejemplo 117: Síntesis de compuestos que comprenden N-(3-metoxiciclohexil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina (**I-1297**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-703** para obtener **1**. (Rendimiento: 46,25%), MS (ES): *m/z* 424,17 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.1.**. A una solución de **1** (0,590 g, 1,39 mmol, 1,0 eq), en diclorometano (6 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,411 g, 2,78 mmol, 2,0 eq) y Di-t-Bu-4-metil-piridina (0,854 g, 4,17 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el material bruto. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol en diclorometano al 2,5% para obtener **1.1** puro. (0,360 g, 59,06%). MS (ES): *m/z* 438,19 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.2**. (Rendimiento: 36,13%), MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.3**. (0,160 g, rendimiento: 78,42%). MS (ES): *m/z* 596,32 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1297**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1297**. (Rendimiento: 0,024 g, 72,12%). MS (ES): *m/z* 496,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,04%, pureza por HPLC: 95,55%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,4Hz, 1H), 6,32-6,29 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,03-4,00 (d, *J*=12Hz, 2H), 3,58-3,49 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,14 (bs, 1H), 2,00-1,93 (m, 4H), 1,78 (bs, 3H), 1,54 (bs, 2H), 1,39-1,36 (d, *J*=11,2Hz, 2H), 1,20 (bs, 2H).

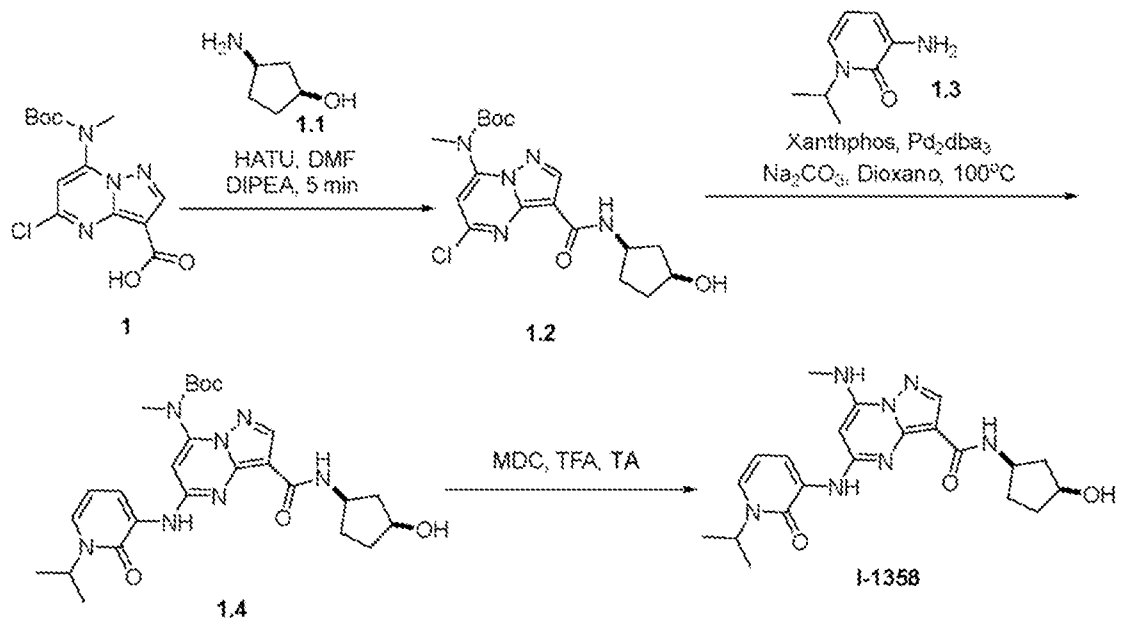
Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.2** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1289		MS (ES): *m/z* 503,58 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, pureza por HPLC quiral: 50:49%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, J=7,2Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,16-2,14 (d, *J*=10,4Hz, 1H), 1,93 (s, 1H) 1,78 (s, 1H) 1,61-1,55 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 4H).

I-1288		MS (ES): *m/z* 489,67 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 95,42%, pureza por HPLC: 96,56%, pureza por HPLC quiral: 48:48%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,76-8,75 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 8,70-8,69 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 8,35-8,33 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,96-7,95 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,46-7,44 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,43-6,39 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 1H).
I-1253		MS (ES): *m/z* 482,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 99,35%, pureza por HPLC: 99,25%, HPLC quiral: 48,51%, 50,98%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,52,7,50 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,34-6,31 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,64-5,62 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 4,95-4,93 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,08 (bs, 1H), 3,59 (bs, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,92-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,15-2,13 (d, *J*=7,2Hz, 3H), 1,78 (bs, 1H), 1,63 (bs, 3H), 1,58 (bs, 3H), 0,90-0,86 (t, *J*=7,2Hz, 2H).
I-1252		MS (ES): *m/z* 482,41 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,09%, pureza por HPLC: 98,11%, HPLC quiral: 41,28%, 49,65%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,50,7,49 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 7,39 (bs, 2H), 6,33-6,29 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,62 (bs, 1H), 4,93-4,91 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,07 (bs, 1H), 3,57 (bs, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,13-2,11 (d, *J*=7,2Hz, 3H), 1,77 (bs, 3H), 1,59 (bs, 3H), 0,85 (bs, 1H).

Ejemplo 118: Síntesis de compuestos que comprenden N-(3-hidroxiciclopentil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

118.1. Síntesis del compuesto **I-1358**



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. (Rendimiento: 71,67%). MS (ES): 327,7 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,3 g, 47,83%), MS (ES): 410,87 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento experimental de los

compuestos intermedios para obtener **1.3** (84%). MS (ES): *m/z* 153,2 $[M+H]^+$.

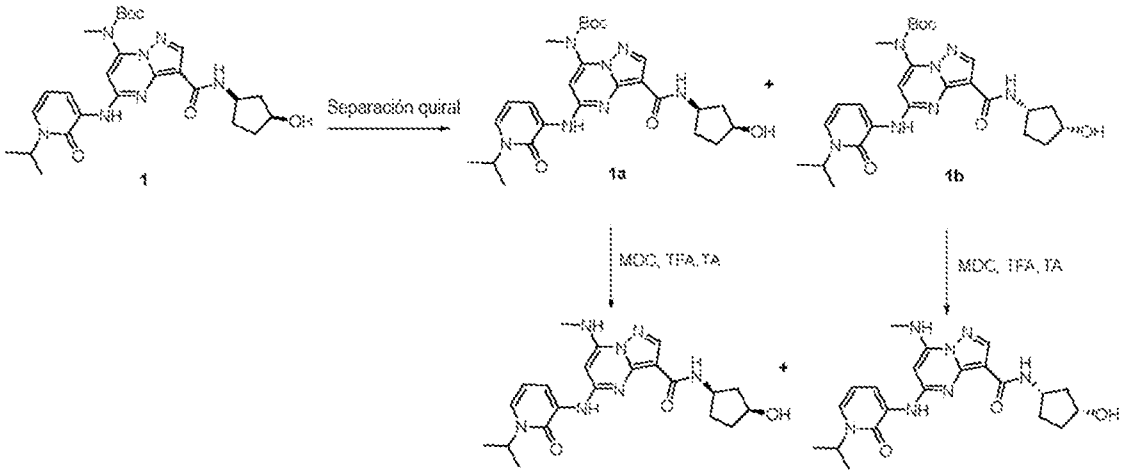
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando la síntesis del procedimiento general B para obtener **1.4** (Rendimiento: 015 g, 62,64%). MS (ES): *m/z* 590,7 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1358**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1358** (0,025 g, 75,28%), MS (ES): *m/z* 426,29 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,51%, HPLC quiral: 51,63%, 48,36%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,87 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J*=6Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,71-7,69 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,18 (s, 1H) 3,36 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,45-1,24 (m, 6H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1357		MS (ES): *m/z* 468,53 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,54%, HPLC quiral: 49,57%, 49,94%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,47-7,46 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (bs, 1H), 4,03-4,01 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,42 (bs, 1H), 1,24 (bs, 1H).

118.2. Separación quiral



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-1358** para obtener **1**. (Rendimiento: 62,64%), MS (ES): 590,7 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1a** y **1b.:** Los isómeros de **1** (0,1 g) se separaron utilizando columna CHIRALCEL OJ-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1a** puro. (0,040 g). MS (ES): *m/z* 526,27 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1b** puro. (0,040 g). MS (ES): *m/z* 526,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1265** e **I-1266**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a (0,029 g, 89,56%). MS (ES): *m/z* 426,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,96%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 100%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,50-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,19-5,16 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,23 (bs, 2H), 1,11-1,07 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

Y FR-b (0,029 g, 89,56%). MS (ES): *m/z* 426,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, HPLC quiral: 95,39%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,86 (s, 1H), 8,28-8,27 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H),

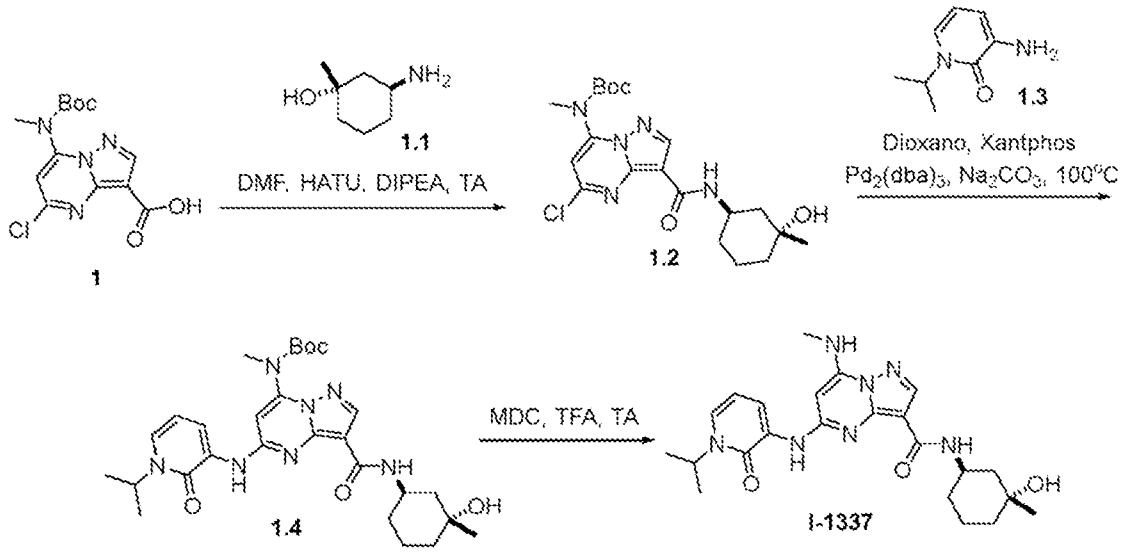
7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,70-7,68 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,50-6,47 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,19-5,16 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,66 (bs, 3H), 1,36-1,34 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,23 (bs, 2H), 1,11-1,07 (t, *J*=7,2Hz, 1H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente.

Compuesto	Isómeros	Datos de caracterización
I-1357	**I-1263** **I-1264**	FR-a: MS (ES): *m/z* 468,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,29%, HPLC quiral: 96,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,04 (bs, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,28-4,26 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 4,17 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,57 (bs, 2H), 3,54-3,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,02-1,96 (m, 3H), 1,66 (bs, 1H), 1,23 (bs, 5H). FR-b: MS (ES): *m/z* 468,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,00%, HPLC quiral: 95,63%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,85 (s, 1H), 8,30-8,28 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,46-7,45 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 6,49-6,46 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,04 (bs, 1H), 4,75-4,74 (d, *J*=3,2Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,16 (bs, 1H), 4,02-4,00 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 3,57 (bs, 1H), 3,54-3,48 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,01-1,93 (m, 3H), 1,66 (bs, 1H), 1,23 (bs, 5H).

Ejemplo 119: Síntesis de compuestos que comprenden N-(3-hidroxi-3-metil-ciclohexil)aminocarbonilo en la posición 3 de la pirazolo[1,5-a]pirimidina

119.1. Síntesis de **I-1337**



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2.** (0,160 g, 95,50%), MS (ES): 438,19 $[M+H]^+$

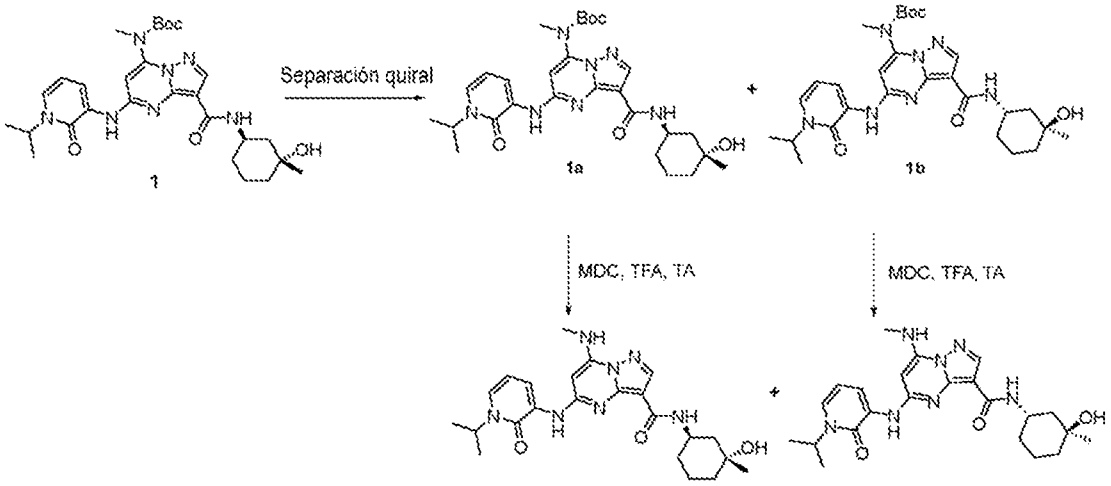
Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.3.** (Rendimiento: 82,29%), MS (ES): *m/z* 153,10 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4.** (0,140 g, 73,82%), MS (ES): 554,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1337**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1337** (0,025 g, 76,30%), MS (ES): 454,77 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,23%,

HPLC quiral: 49,44%, 50,55%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (bs, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,28-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,89-1,86 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,74 (bs, 1H), 1,54 (bs, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,22 (bs, 3H).

119.2. separación quiral



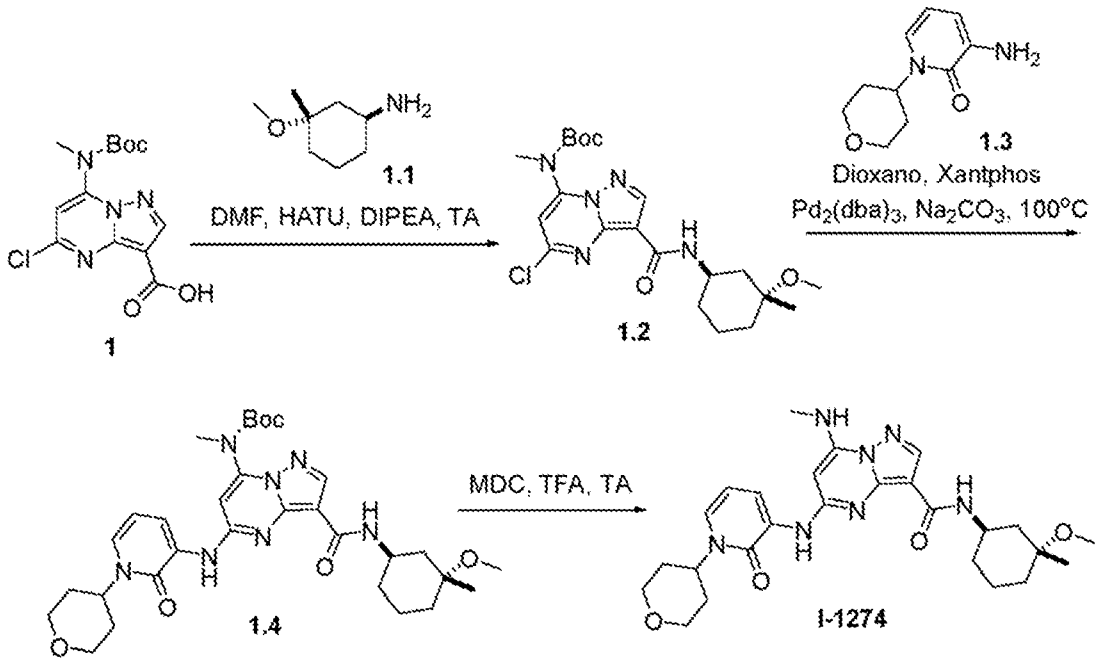
Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de **I-1337** para obtener **1**. (Rendimiento: 73,82%), MS (ES): 554,30 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1a** y **1b.:** Los isómeros de **1** (0,1 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en metanol como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1a** puro. (0,040 g). MS (ES): *m/z* 554,30 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1b** puro. (0,040 g). MS (ES): *m/z* 554,30 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto **I-1242** e **I-1243**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener la FR-a (0,029 g, 88,50%), MS (ES): 454,66 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,93%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,28-6,27 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 (bs, 1H), 2,92-2,91 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,54 (bs, 2H), 1,37-1,35 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 1,24 (bs, 2H), 1,18 (s, 4H).

Y FR-b (0,029 g, 88,50%), MS (ES): 454,77 $[M+H]^+$ pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,88%, HPLC quiral: 100%, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90-7,89 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,53 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 6,27-6,23 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,15 (bs, 1H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,56 (bs, 2H), 1,35-1,34 (d, *J*=6,4Hz, 6H), 1,23 (bs, 2H), 1,16 (s, 4H).

Ejemplo 120: Síntesis de N-(3-metoxi-3-metilciclohexil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (**I-1274**).



Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general de síntesis de núcleo para obtener **1**. MS (ES): *m/z* 327,08 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.2**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general A para obtener **1.2**. (0,510 g, Rendimiento: 55,86%), MS (ES): 452,20 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **1.3**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1.3**. (Rendimiento: 36,13%), MS (ES): *m/z* 195,23 $[M+H]^+$

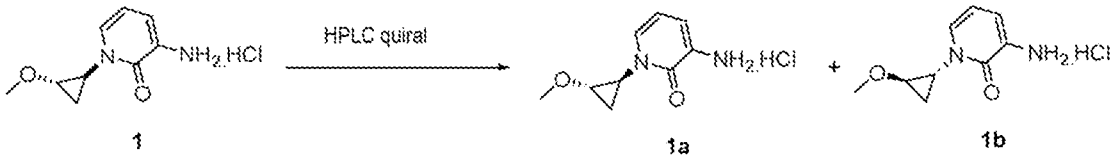
Síntesis del compuesto **1.4**. El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general B para obtener **1.4**. (0,120 g, Rendimiento: 77,35%), MS (ES): 610,33 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto **I-1274**: El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento general C para obtener **I-1274** (0,020 g, 79,76%), MS (ES): *m/z* 510,92 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,58%, pureza por HPLC quiral: 47,20%, 49,45%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,88 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 7,51-7,50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,29-6,26 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,01-3,99 (m, 3H), 3,54-3,48 (t, *J*=11,2Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,91-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,55 (bs, 2H), 1,23 (bs, 6H), 1,14 (s, 5H), 0,85-0,79 (m, 2H).

Compuestos adicionales preparados sustancialmente por el mismo método, y sus datos de caracterización, se indican en la tabla siguiente. También se indica el compuesto intermedio correspondiente a **1.3** del esquema anterior para cada compuesto.

Compuesto	Compuesto intermedio	Datos de caracterización
I-1237		MS (ES): *m/z* 510,51 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,08%, HPLC quiral: 50,16%, 49,83%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,91 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 6,29-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,98 (bs, 2H), 3,84 (bs, 2H), 3,59-3,54 (d, *J*=9,2Hz, 1H), 3,48-3,42 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,96 (bs, 2H), 1,55 (bs, 3H), 1,23 (bs, 3H), 1,11 (s, 6H).
I-1236		MS (ES): *m/z* 510,82 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 98,57%, pureza por HPLC: 96,75%, HPLC quiral: 48,80%, 48,38%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,8Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, *J*=7,2Hz, 2H), 6,29-6,25 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,84 (bs, 2H), 3,59-3,55 (t, *J*=9,6Hz, 1H), 3,49-3,43 (t, *J*=10,8Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,89 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,96 (bs, 2H), 1,55 (bs, 3H), 1,23 (bs, 4H), 1,14 (s, 6H).

I-1235		MS (ES): *m/z* 468,87 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,37%, HPLC quiral: 49,17%, 50,33%, RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,91-7,90 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6,31-6,27 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,91-2,90 (d, *J*=4,8Hz, 3H), 1,77 (bs, 1H), 1,56 (bs, 3H), 1,37-1,35 (d, *J*=6,8Hz, 6H), 1,24 (bs, 3H), 1,12 (bs, 4H).



1 **1a** **1b**

Síntesis del compuesto **1**. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo experimental de los compuestos intermedios para obtener **1**. (Rendimiento: 94,88%), MS (ES): *m/z* 217,07 $[M+H]^+$

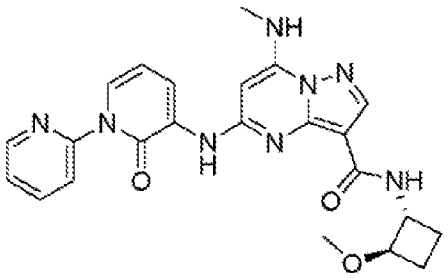
Síntesis del compuesto **1a** y **1b**. Los isómeros de **1** (0,105 g) se separaron utilizando una columna CHIRALPAK AD-H (250 mm*4,6 mm, 5u) y DEA al 0,1% en IPA:MeOH (50:50) como codisolvente con caudal de 4 ml/min para obtener la fracción-1 (FR-a) y fracción-2 (FR-b) puras. La FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1a** puro. (0,205 g). MS (ES): *m/z* 217,07 $[M+H]^+$. La FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para proporcionar **1b** puro. (0,210 g). MS (ES): *m/z* 217,07 $[M+H]^+$

Si bien se ha descrito un número de realizaciones de esta invención, es evidente que tales ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención ha de ser definido por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas representadas a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

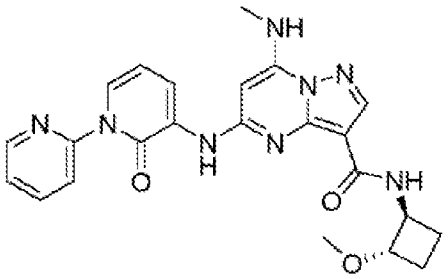
1. N-(2-metoxiciclobutil)-7-(metilamino)-5-((2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:



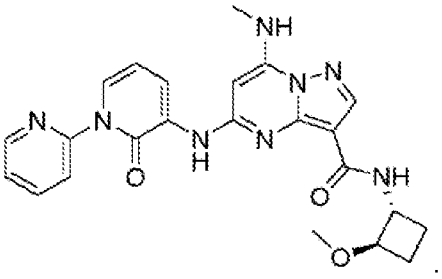
y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

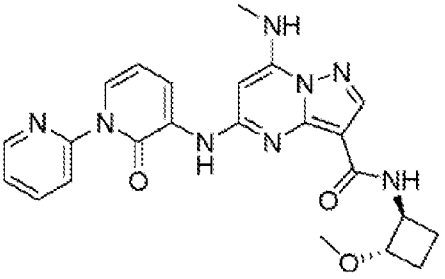


y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que es:



5. Un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 3 que es:



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende un compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende un compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende un compuesto según la reivindicación 4, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende un compuesto según la reivindicación 5, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para usar como un medicamento.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 11, en donde el compuesto es el compuesto de la reivindicación 2 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7.

13. El compuesto o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 11, en donde el compuesto es el compuesto de la reivindicación 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 8.

14. El compuesto o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 11, en donde el compuesto es el compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica según la reivindicación 9.

15. El compuesto o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 11, en donde el compuesto es el compuesto de la reivindicación 5 o la composición farmacéutica según la reivindicación 10.

16. Un método para inhibir la TYK2 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra con el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10.

17. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para usar en un método de tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección mediados por la TYK2 en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente el compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6.

18. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 17, que comprende administrar al paciente el compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7.

19. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 17, que comprende administrar al paciente el compuesto según la reivindicación 3, o la composición farmacéutica según la reivindicación 8.

20. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 17, que comprende administrar al paciente el compuesto según la reivindicación 4, o la composición farmacéutica según la reivindicación 9.

21. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 17, que comprende administrar al paciente el compuesto según la reivindicación 5, o la composición farmacéutica según la reivindicación 10.

22. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde el trastorno, enfermedad o afección se selecciona de psoriasis, artritis psoriásica, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.