

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 572**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2019** **PCT/US2019/028607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019** **WO19209759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2019** **E 19726792 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022** **EP 3784666**

54 Título: **Compuestos antiproliferación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

24.04.2018 US 201862661719 P

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

27.07.2022

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (50.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE y
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(50.0%)

72 Inventor/es:

YU, HENRY;
CLARK, MICHAEL;
BEMIS, GUY;
BOYD, MICHAEL;
CHANDUPATLA, KISHAN;
COLLIER, PHILIP;
DENG, HONGBO;
DONG, HUIJUN;
DORSCH, WARREN;
HOOVER, RUSSELL, R.;
JOHNSON, MAC, ARTHUR, JR.;
KULKARNI, SHASHANK;
PENNEY, MARINA;
RONKIN, STEVEN;
TAKEMOTO, DARIN;
TANG, QING;
WAAL, NATHAN, D.;
WANG, TIANSHENG;
LAUFFER, DAVID J. y
LI, PAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 919 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antiproliferación y usos de los mismos

5 Campo técnico de la invención

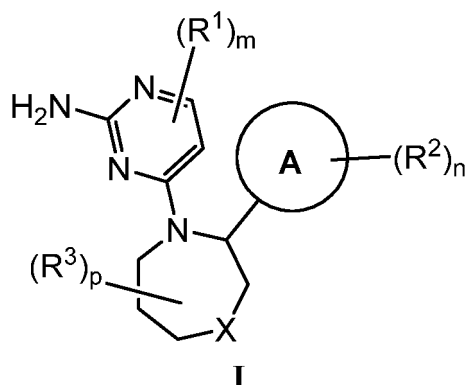
La presente invención se refiere a compuestos y compuestos para su uso en métodos útiles para tratar trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos para usar dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos proliferativos.

Antecedentes de la invención

Los trastornos proliferativos celulares comprenden poblaciones de células malignas y no malignas que difieren del tejido circundante morfológica y/o genotípicamente. Los ejemplos de trastornos proliferativos celulares incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, cáncer, retinopatía diabética, síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis. El cáncer es un grupo de enfermedades que implican una proliferación celular anormal con el potencial de invadir o propagarse a otras partes del organismo. Según los centros de control y prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), el cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos. Por lo tanto, se desean tratamientos adicionales para los trastornos proliferativos celulares para proporcionar a los pacientes más opciones.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar trastornos proliferativos (por ejemplo, cáncer). En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada variable es como se define y se describe en el presente documento.

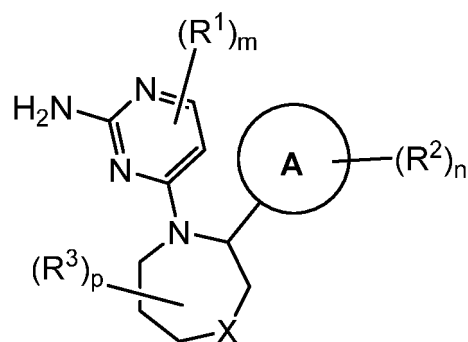
Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de trastornos proliferativos (por ejemplo, cáncer) como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de determinadas realizaciones

40 1. Descripción general de determinadas realizaciones de la invención:

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, o las sales de los mismos, presentan una eficacia pronunciada en múltiples modelos de xenoinjertos derivados de líneas celulares y derivados de pacientes. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, se observa que dan lugar a una regresión completa y duradera en modelos de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), mieloma, carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), cáncer de mama y melanoma. También se ha descubierto que los compuestos de la invención dan como resultado una inhibición potenciada de la viabilidad celular, particularmente las células donde se sobreexpresa wolframina (WFS1). Sin desear quedar ligados a ninguna teoría específica, se cree que los compuestos de la invención provocan la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal iónico de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1), que induce estrés al RE y "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR, por sus siglas en inglés) y da lugar a muerte celular.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

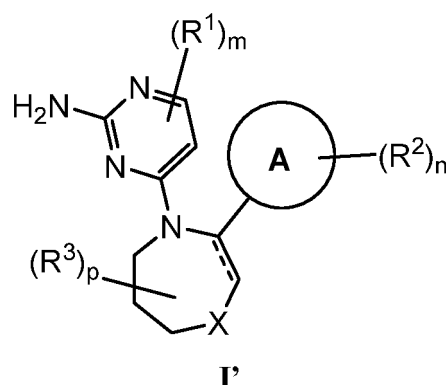


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 10 cada R¹ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃; o
 dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros;
- 15 cada uno de R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R o R; o
 dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O;
- 20 cada R³ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃; o:
 dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =O;
 dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =CH₂;
- 25 dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o
 dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;
- 30 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:
- 35 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;
- 40 X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-;
- m es 0, 1 o 2;
- n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- p es 0, 1 o 2.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^1 es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-6 halógeno; o dos grupos R^1 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros;

cada uno de R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R, -S(O)₂NR₂ o R; o dos grupos R^2 se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R^2 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, -OH o alifático C_{1-3} ; o

dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar =CH₂; o

dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

p es 0, 1 o 2.

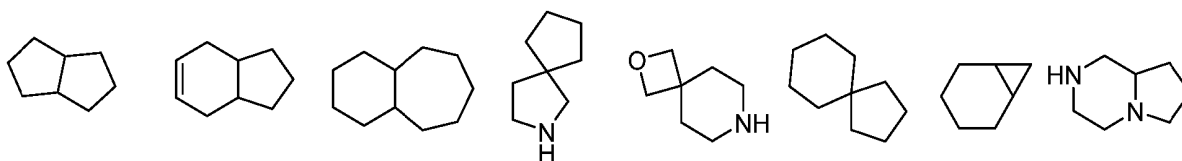
2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos generalmente en el presente documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines 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. Adicionalmente, se describen principios generales de química

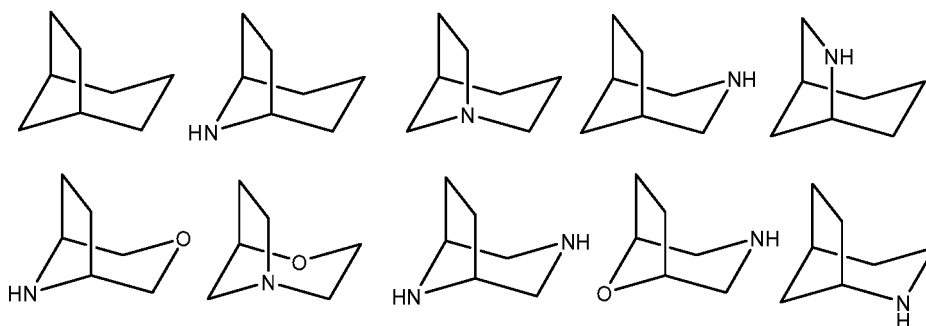
orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos al completo se incorporan en el presente documento por referencia.

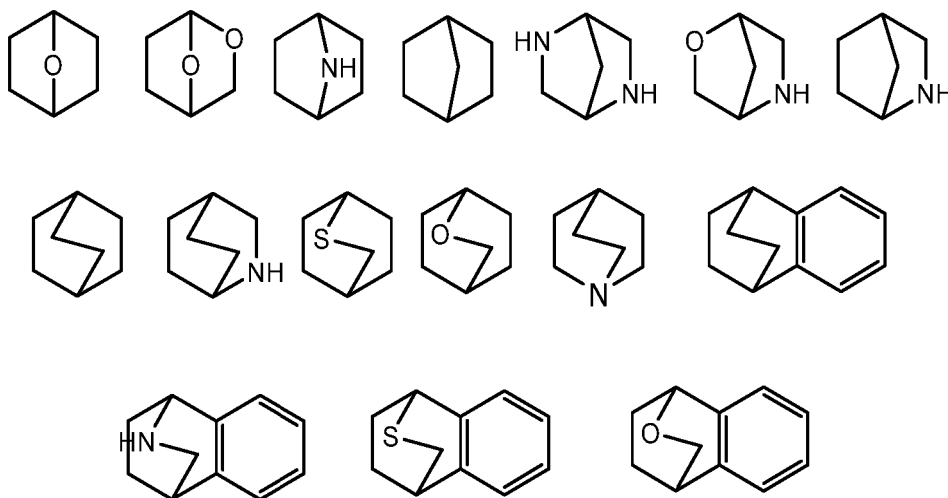
- 5 El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburos sustituida o sin sustituir, de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, 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 de otra manera, 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. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y, en otras realizaciones más, 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, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo bicíclico" o "sistema de anillo bicíclico" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o que tiene una o más unidades de insaturación, que tiene uno o más átomos en común entre los dos anillos del sistema de anillo. Por lo tanto, el término incluye cualquier fusión de anillo permisible, tal como *orto*-condensada o espirocíclica. Como se usa en el presente documento, el término "heterobicíclico" es un subconjunto de "bicíclico" que requiere que uno o más heteroátomos estén presentes en uno o ambos anillos de la bicicleta. Tales heteroátomos pueden estar presentes en las uniones del anillo y están opcionalmente sustituidos, y pueden seleccionarse de nitrógeno (incluidos los N-óxidos), oxígeno, azufre (incluidas las formas oxidadas como sulfonas y sulfonatos), fósforo (incluidas las formas oxidadas como fosfatos), boro, etc. En algunas realizaciones, un grupo bicíclico tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Como se usa en el presente documento, la expresión "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como lo define 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 esquelético del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos esqueléticos (excluyendo hidrógeno). En algunas realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos bicíclicos con puente son bien conocidos en la técnica e incluyen los grupos que se exponen a continuación, en los que cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique de otra manera, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se establece para los grupos alifáticos. Adicionalmente, o como alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de anillos bicíclicos incluyen:



- 45 Los ejemplos de bicíclicos con puente incluyen:





5

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

- 10 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 15 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-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

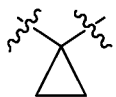
- 20 El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

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

- 25 El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en la que n es un número entero positivo, preferentemente 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 sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están sustituidos por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

- 30 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 que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "ciclopropileno" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la



siguiente estructura:

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

- 40 El término "arilo" usado 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 del anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También incluido dentro del alcance del
- 45 término "arilo", como se usa en el presente documento, se encuentra un grupo en que un anillo aromático está

condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz 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, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usa en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes ejemplos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de forma indistinta con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de cuyas expresiones incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

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

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos 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, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo de heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se condensa con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterocíclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterocíclicalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

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

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se sustituyen uno o más hidrógenos del resto designado por un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, 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 sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente 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 que no se alteran de forma sustancial cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento.

Cada sustituyente opcional en un carbono sustituible es un sustituyente monovalente seleccionado independientemente entre halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse por R° ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse por R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse por R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$;

-C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -S(O)(NR°)R°; -S(O)₂N=C(NR°₂)₂; -(CH₂)₀₋₄S(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; -(alquileo lineal o ramificado C₁₋₄)O-N(R°)₂; o -(alquilen C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)₂.

Cada R° es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros) o un saturado de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un saturado de 3-12 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido por un sustituyente divalente en un átomo de carbono saturado de R° seleccionado entre =O y =S; o cada R° está opcionalmente sustituido con un sustituyente monovalente seleccionado independientemente entre halógeno, -(CH₂)₀₋₂R°, -(haloR°), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; -O(haloR°), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R°, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₂SR°, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR°, -(CH₂)₀₋₂NR°₂, -NO₂, -SiR°₃, -OSiR°₃, -C(O)SR° -(alquilen C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)OR°, o -SSR°.

Cada R* se selecciona independientemente entre alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde cada R* no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos; o en donde un sustituyente opcional en un carbono saturado es un sustituyente divalente seleccionado independientemente entre =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, -O(C(R°₂))₂₋₃O- o -S(C(R°₂))₂₋₃S- o un sustituyente divalente unido a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" es -O(CR°₂)₂₋₃O-, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ o un saturado de 5-6 sin sustituir, parcialmente insaturado o anillo arilo que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Cuando R* es alifático C₁₋₆, R* está opcionalmente sustituido con halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂ o -NO₂, en donde cada R* se selecciona independientemente entre alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde cada R* no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

Un sustituyente opcional en un nitrógeno sustituible es independientemente -R[†] -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†] -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂ o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆, -OPh sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros sin sustituir que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto con su átomo o átomos intermedio (s) forman un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril mono o bicíclico de 3-12 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde cuando R[†] es alifático C₁₋₆, R[†] está opcionalmente sustituido con halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂ o -NO₂, en donde cada R* se selecciona independientemente entre alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde cada R* no está sustituido o cuando está precedido por halo está sustituido solo con uno o más halógenos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o 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 detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporados como referencia en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como el 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 usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, 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, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

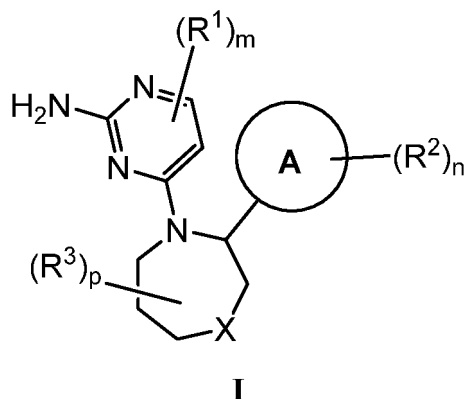
Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, de amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio,

magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

5 A menos que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace *Z* y *E* e isómeros conformacionales *Z* y *E*. Por 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 otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, se desvelan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente; por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C . Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

3. Descripción de las realizaciones ilustrativas:

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25 el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

30 cada R¹ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃; o
 dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico
 condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros;

cada uno de R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R o R; o

35 dos grupos R^2 se toman opcionalmente juntos para formar $=O$;

cada R³ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃; o:

dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=0$;

dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =CH₂;

40 dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre: o

dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

45 cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo
alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un
anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o
parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre
50 nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8
miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un
anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

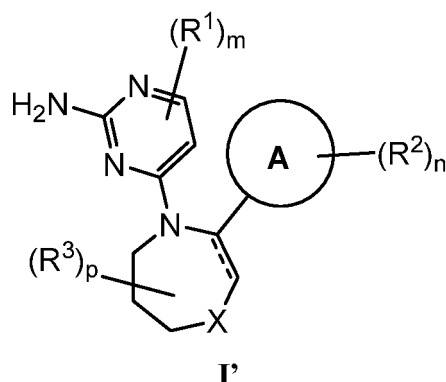
X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

p es 0, 1 o 2.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R¹ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-6 halógeno; o

dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros;

cada uno de R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R, -S(O)₂NR₂ o R; o

dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R² se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente hidrógeno, -OH o alifático C₁₋₃; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =CH₂; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

p es 0, 1 o 2.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, ----- es un enlace sencillo o un doble enlace.

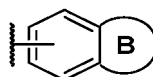
En algunas realizaciones, ----- es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, ----- es un doble enlace.

En algunas realizaciones, ----- se selecciona entre los presentados en las Tablas 1, 2 y 2A, a continuación.

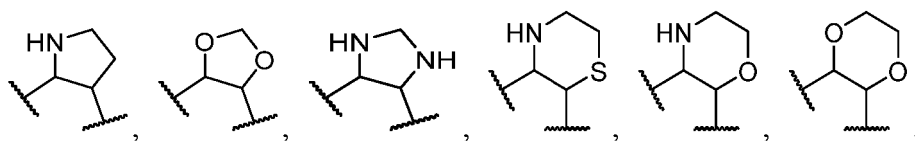
Como se ha definido anteriormente de una manera general, el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

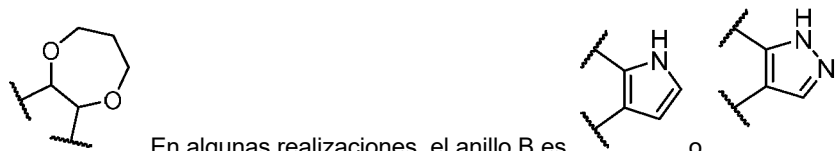


En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo o , en donde el Anillo B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o el anillo B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el anillo B se



selecciona entre:

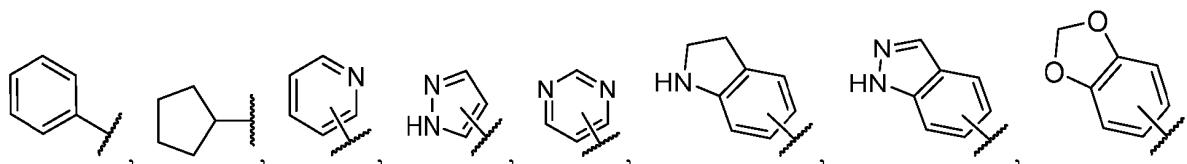
y

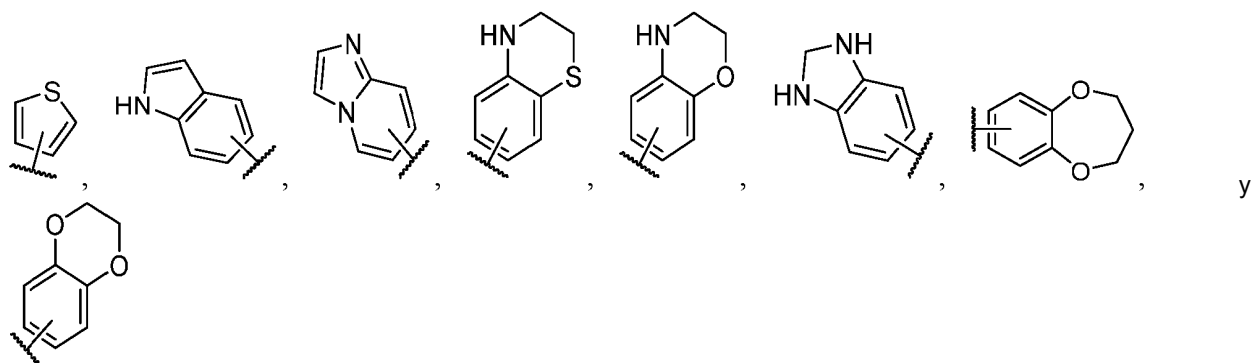


. En algunas realizaciones, el anillo B es

o

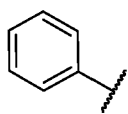
En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:



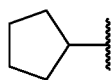


5

En algunas realizaciones, el anillo A es

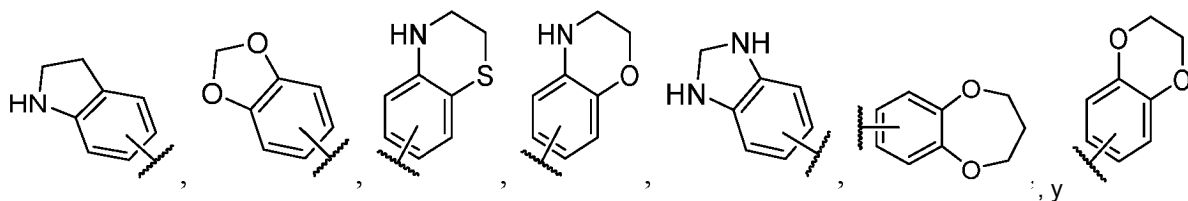


En algunas realizaciones, el anillo A es



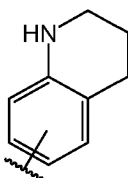
En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:

10

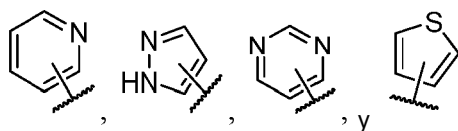


15

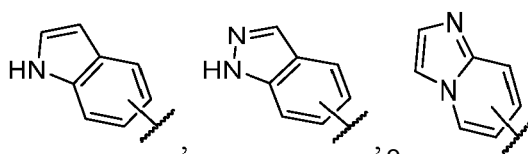
En algunas realizaciones, el anillo A es



En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:

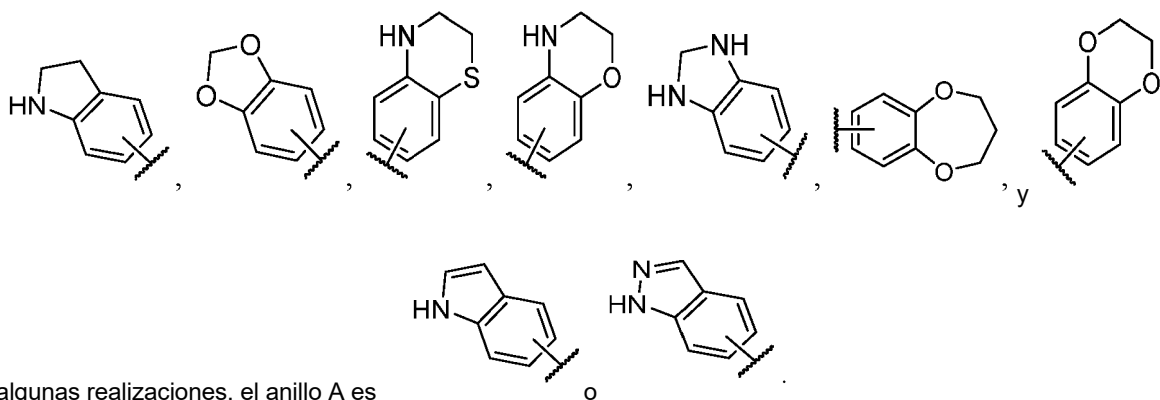


En algunas realizaciones, el anillo A es

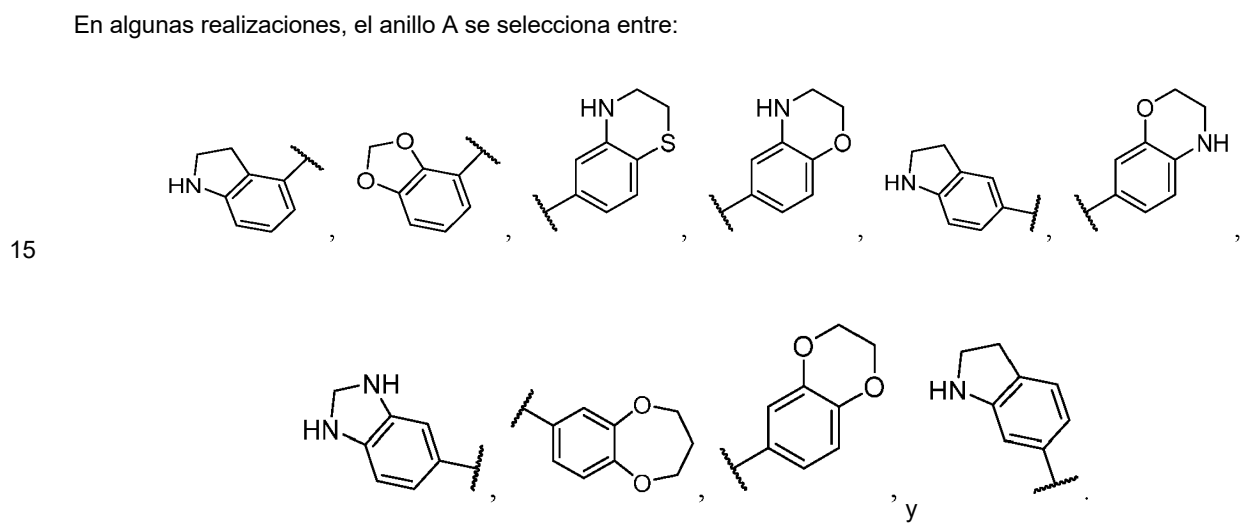
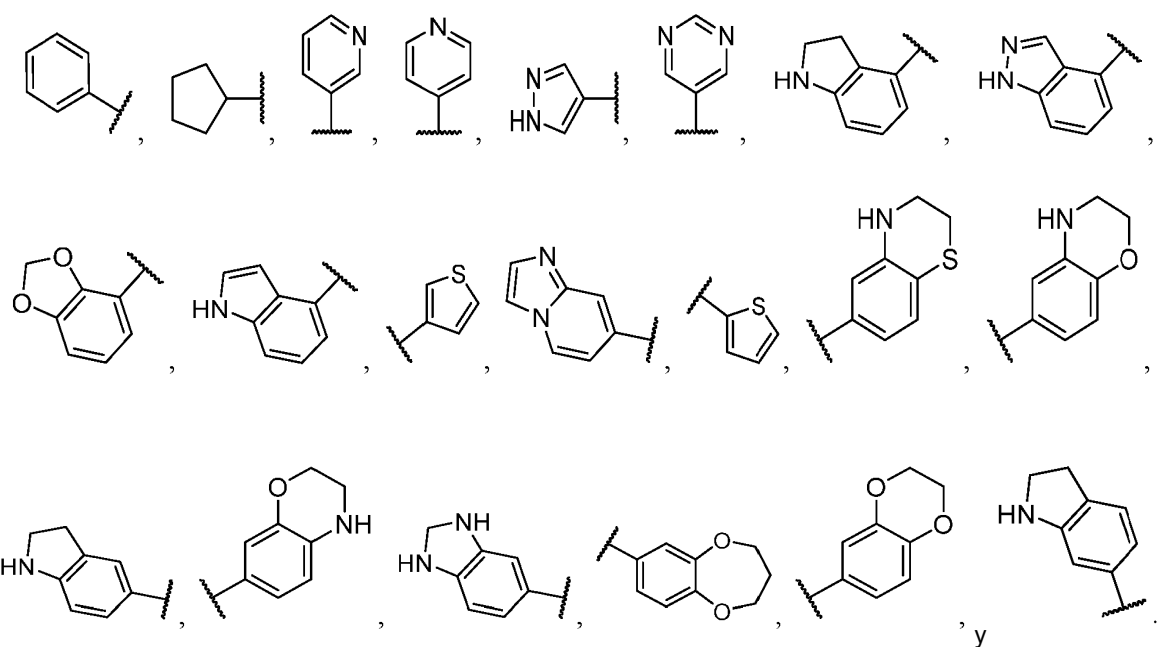


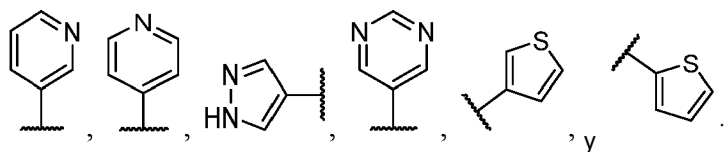
20

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:

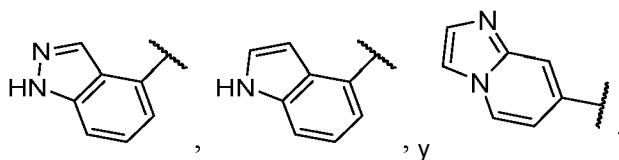


5 En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:



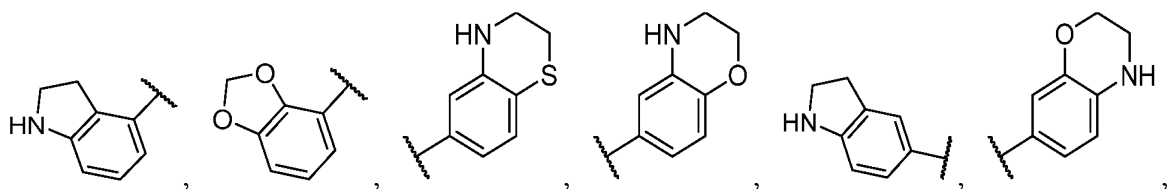


En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:

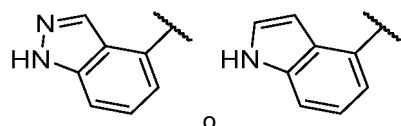
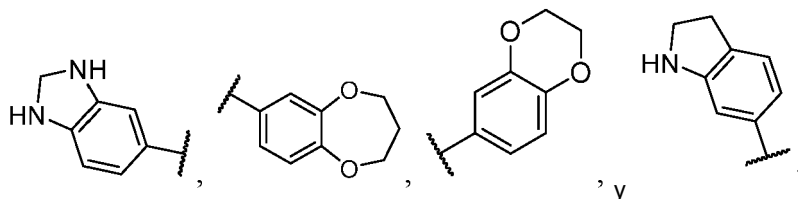


5

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre:



10



En algunas realizaciones, el anillo A es

o

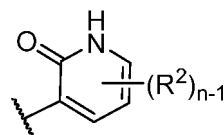
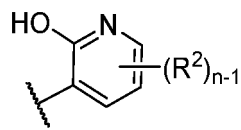


15

En algunas realizaciones, el anillo A es

un R^2 es -OH, y

es



que también puede estar en forma tautomérica:

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre los presentados en las Tablas 1 y 2, a continuación.

20

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada R^1 es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-3} ; o dos grupos R^1 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros.

25

En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es alifático C₁₋₃. En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros.

- 5 En algunas realizaciones, R¹ es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es etilo. En algunas realizaciones, R¹ es propilo. En algunas realizaciones, R¹ es isopropilo.

En algunas realizaciones, R¹ se une a la posición 5 de la pirimidina. En algunas realizaciones, R¹ se une a la posición 6 de la pirimidina.

- 10 En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 6 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 7 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 8 miembros.

- 20 En algunas realizaciones, R¹ es alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido 1-6 veces por halógeno. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido 1-6 veces por halógeno. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido 1-6 veces por flúor. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido 1-3 veces por flúor. En algunas realizaciones, R¹ es -CF₃.

- 25 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre los presentados en las Tablas 1 y 2, a continuación.

En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.

- 30 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R² es independientemente hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br o I), -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R o R; o dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O.

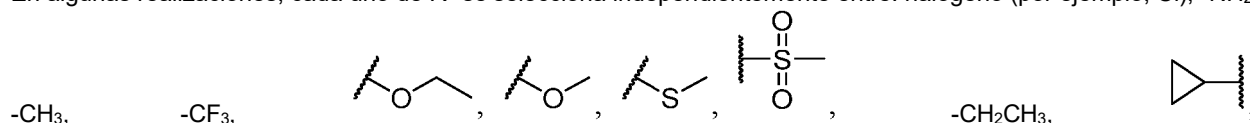
- 35 En algunas realizaciones, R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R² es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R o R; o dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O.

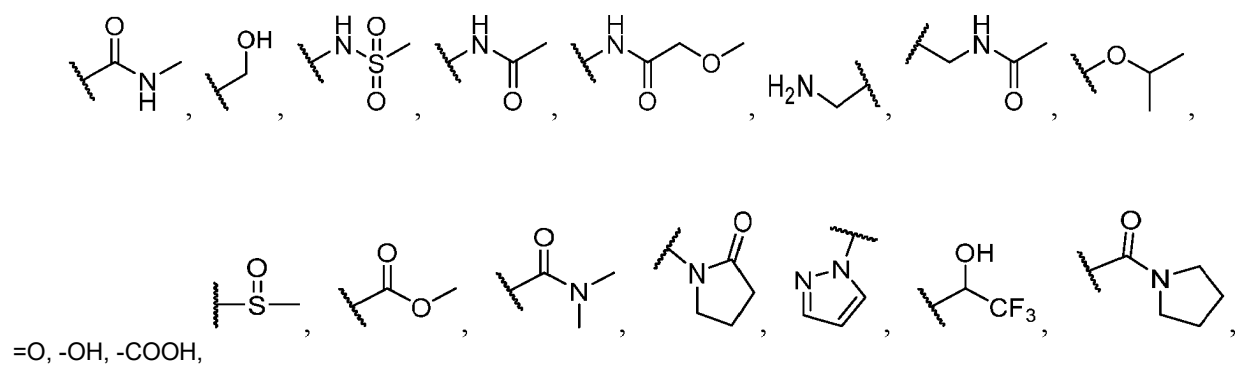
- 40 En algunas realizaciones, R² es halógeno. En algunas realizaciones, R² es Cl. En algunas realizaciones, R² es -CN. En algunas realizaciones, R² es -NO₂. En algunas realizaciones, R² es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R² es -C(O)NR₂. En algunas realizaciones, R² es -NR₂. En algunas realizaciones, R² es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R² es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, R² es -NRS(O)₂R. En algunas realizaciones, R² es independientemente -OR. En algunas realizaciones, R² es -P(O)R₂. En algunas realizaciones, R² es -SR. En algunas realizaciones, R² es -S(O)R. En algunas realizaciones, R² es -S(O)₂R. En algunas realizaciones, R² es -S(O)(NH)R. En algunas realizaciones, R² es R. En algunas realizaciones, dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O.

- 45 En algunas realizaciones, R² es -S(O)₂NR₂. En algunas realizaciones, R² es -S(O)₂NH₂.

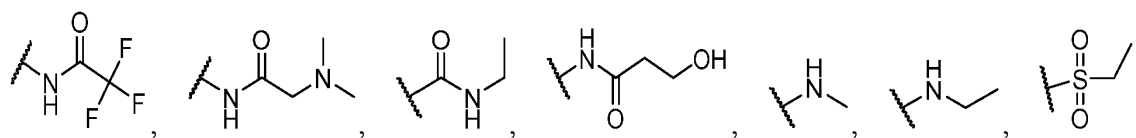
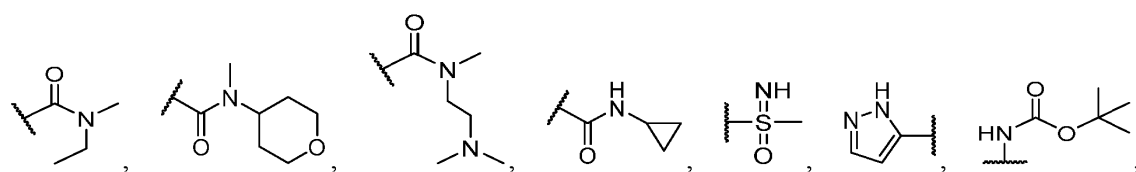
- 50 En algunas realizaciones, R² es alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, R² es un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, R² es un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R² es un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R² es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R² es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, cada uno de R² se selecciona independientemente entre: halógeno (por ejemplo, Cl), -NH₂,

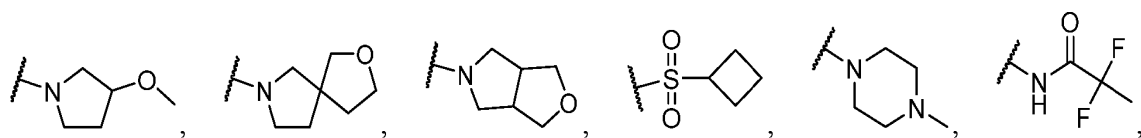
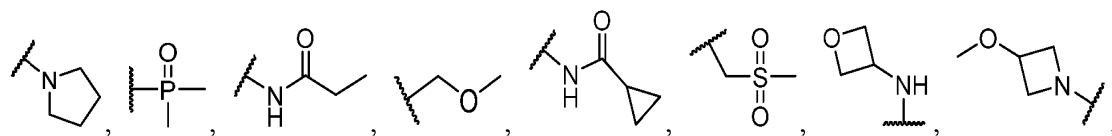
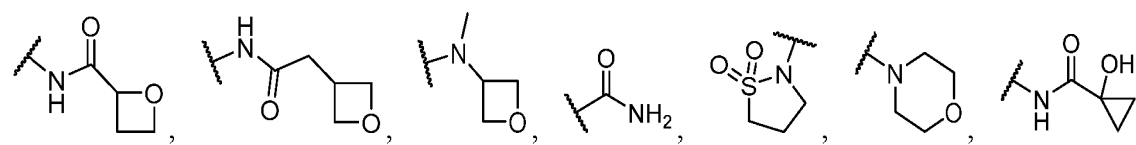




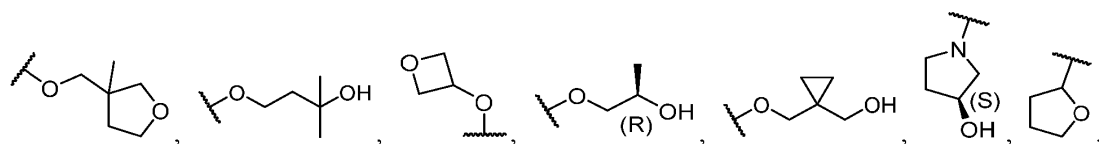
5

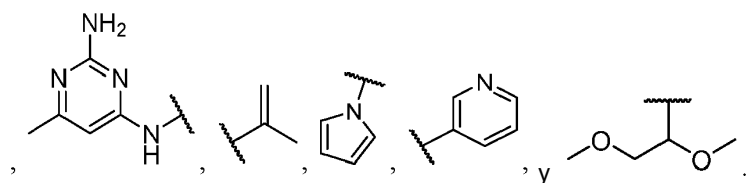
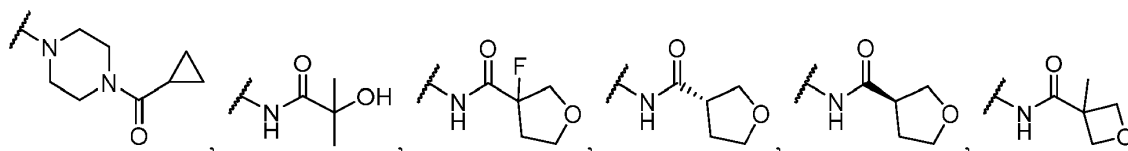
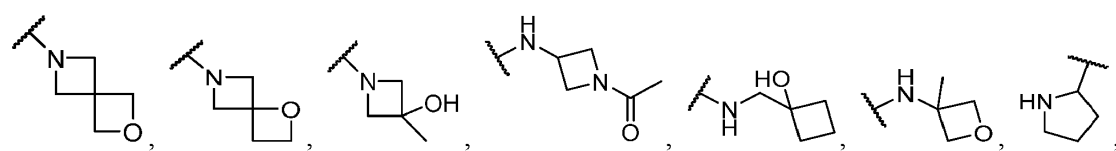
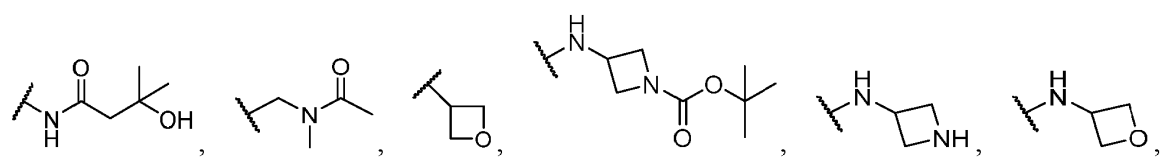
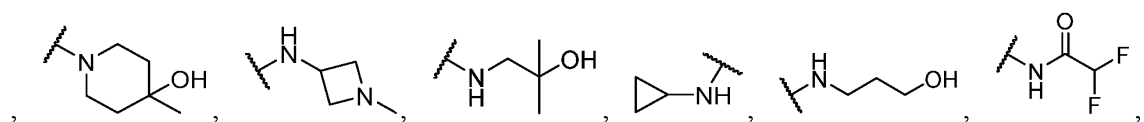
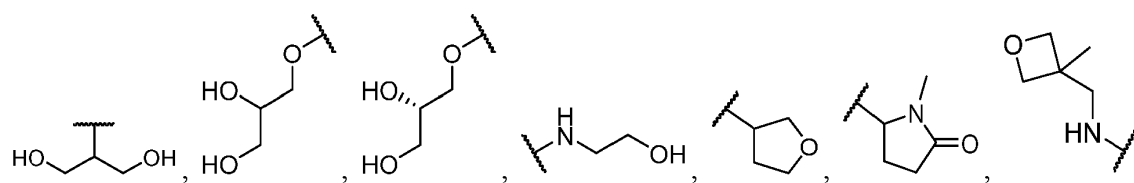


10

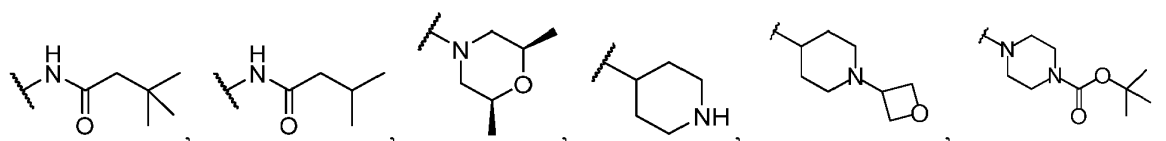
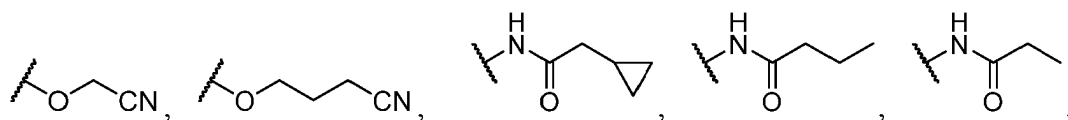


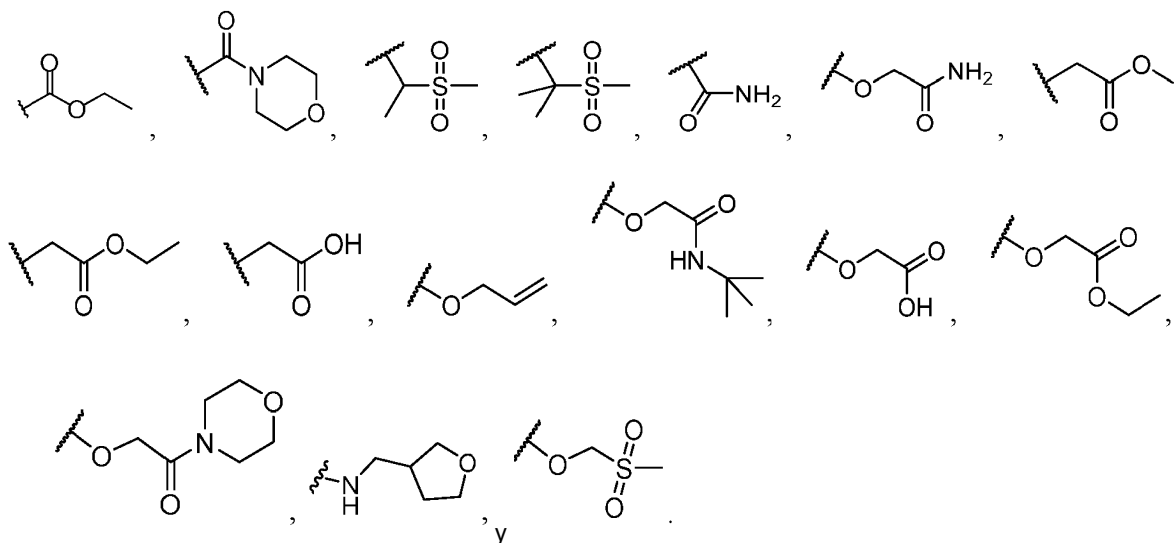
15



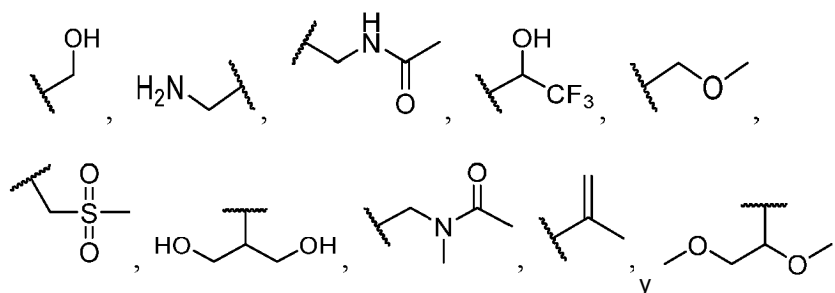


En algunas realizaciones, R² se selecciona entre -S(O)₂NH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -C=CH, -O-CH₂-C≡CH,

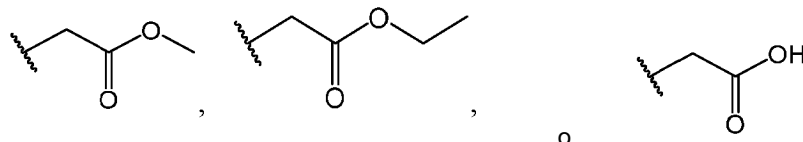




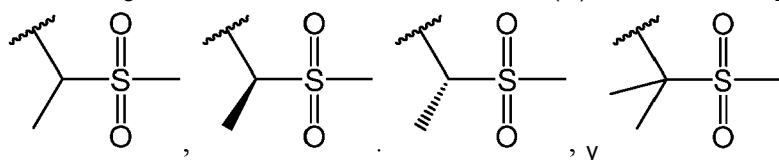
En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido 1-4 veces por halógeno, -OH, NH_2 , -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂CH₃ o -N(CH₃)C(O)CH₃. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃,



En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido 1-4 veces por halógeno, -OH, NH_2 , -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅ o -N(CH₃)C(O)CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es



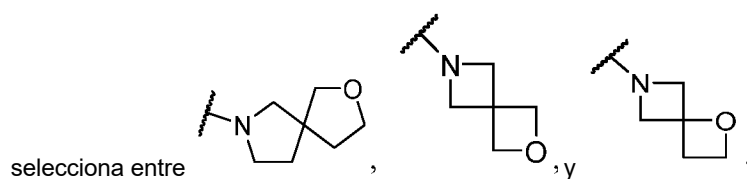
En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido con un grupo -S(O)₂-(CH₂)₀₋₆, en donde (CH₂)₀₋₆ está opcionalmente sustituido 1-4 veces por halógeno, -OH, NH_2 u -OCH₃. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido con un grupo -S(O)₂-(CH₂)₀₋₆, en donde (CH₂)₀₋₆ está sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido con -S(O)₂-CH₃ o -S(O)₂-CH₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} , opcionalmente sustituido con -S(O)₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es -CH₂-S(O)₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es -CH₂-S(O)₂-CH₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 es -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₂-CH₃. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre



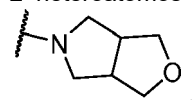
En algunas realizaciones, R^2 es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es -C=CH.

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^2 es

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno. En algunas realizaciones, R^2 se

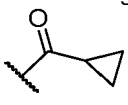


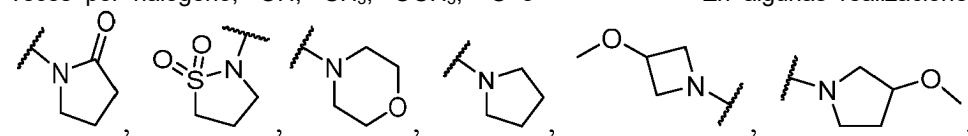
En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno. En algunas realizaciones, R^2 es



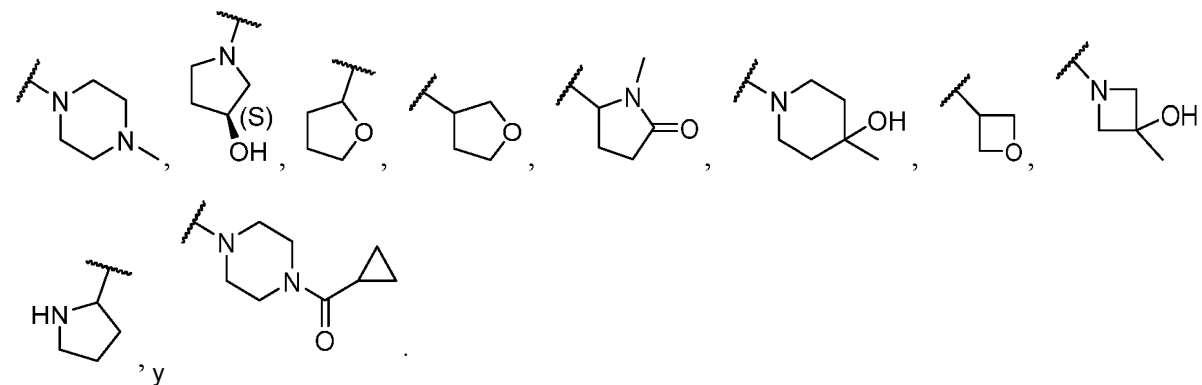
5

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido 1-4

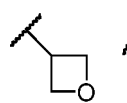
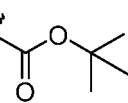
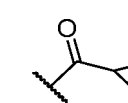
veces por halógeno, -OH, -CH₃, -OCH₃, =O o . En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre

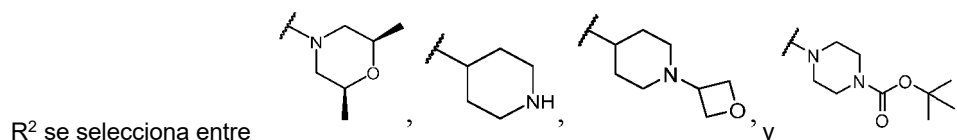


10

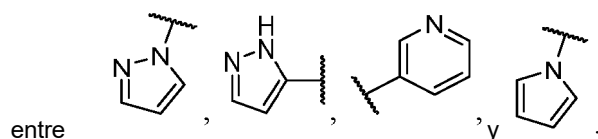


15 En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido 1-4

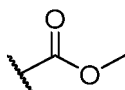
veces por halógeno, -OH, -CH₃, -OCH₃, =O, , , o . En algunas realizaciones,



20 En algunas realizaciones, R^2 es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona

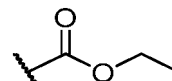


25 En algunas realizaciones, R^2 es -C(O)OR, en donde R es hidrógeno o alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^2 es -C(O)OH. En algunas realizaciones, R^2 es -C(O)Oalifático C₁₋₆, en donde el alifático C₁₋₆ está sin sustituir. En algunas



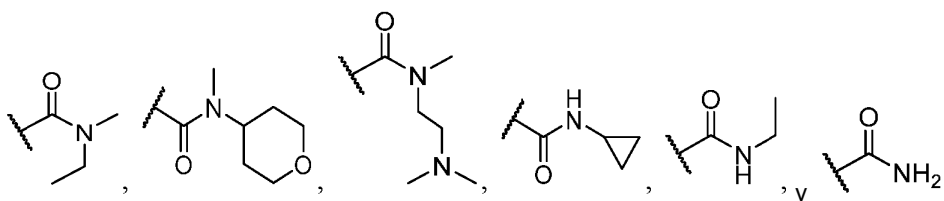
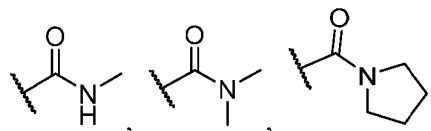
realizaciones, R^2 es

En algunas realizaciones, R^2 es

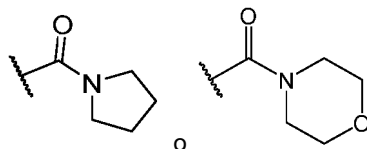


5 En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR_2$, en donde cada uno de R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con un $-N(CH_3)_2$, anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros sin sustituir, o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros sin sustituir que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno, o dos R tomados junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado y heterocíclico de 4-7 miembros anillo de heteroarilo sin sustituir. En algunas

realizaciones, R^2 se selecciona entre



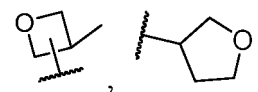
10 En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR_2$, en donde dos R tomados junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo. En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR_2$, en donde dos R tomados junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado y no sustituido
15 de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre



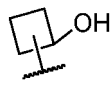
nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^2 es

En algunas realizaciones, R^2 es $-NR_2$, en donde cada uno de R es independientemente:
hidrógeno;

20 alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por $-OH$,

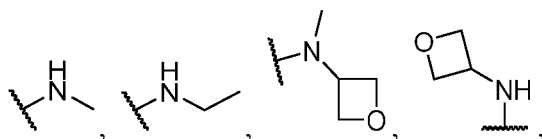


o

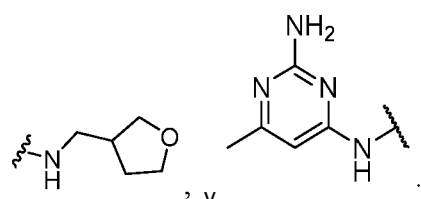
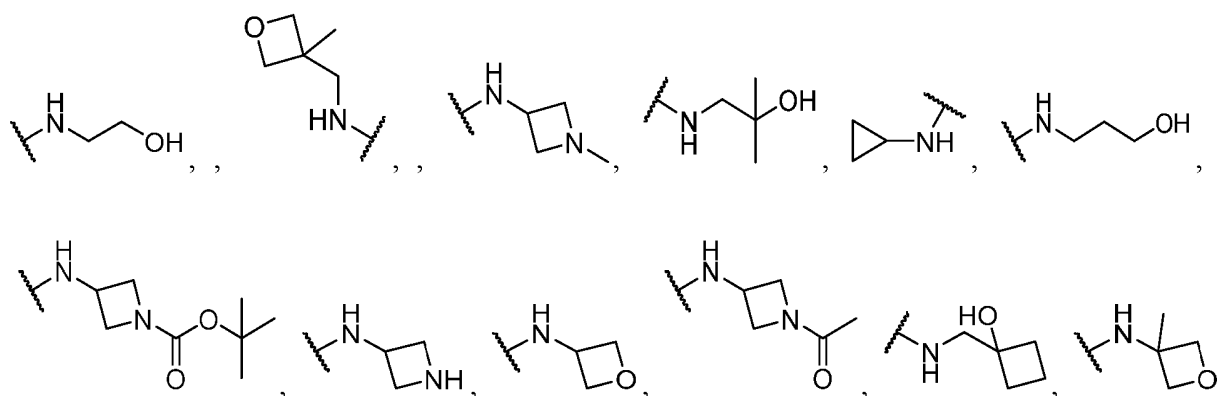


anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros sin sustituir;
anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno u oxígeno, que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por CH_3 , $-OH$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ o $-C(O)CH_3$; o
25 anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por $-CH_3$ o $-NH_2$.

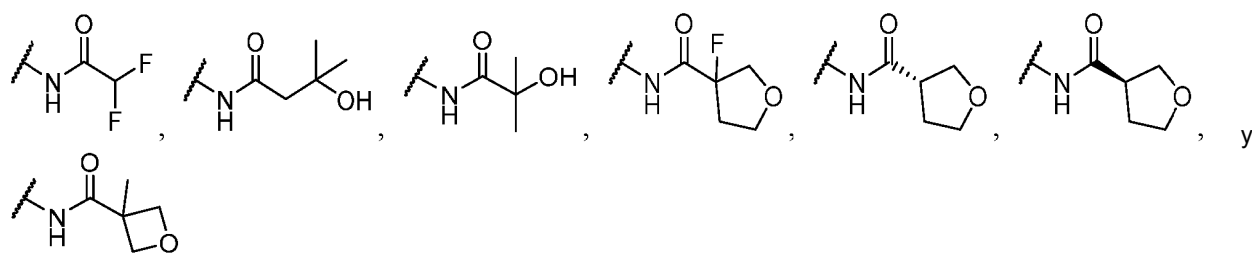
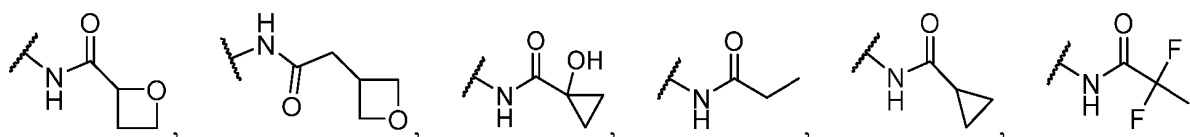
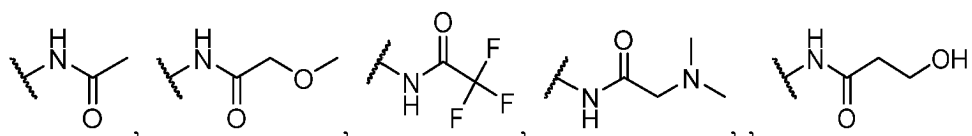
En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre



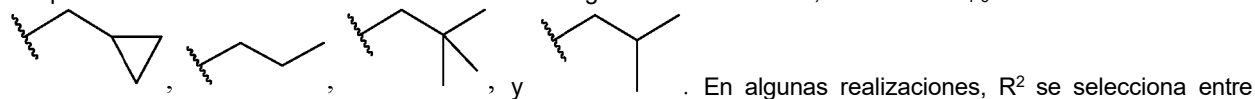
30

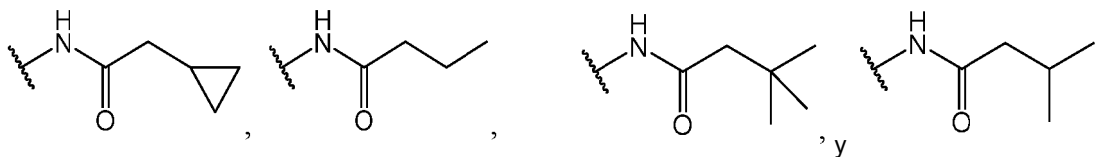


En algunas realizaciones, R² es -NHC(O)R, en donde R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido 1-3 veces por halógeno, -OCH₃, -N(CH₃)₂ u -OH, anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido 1-2 veces con halógeno u -OH, o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente sustituido 1-2 veces por halógeno, -OH o -CH₃. En algunas realizaciones, R² se selecciona entre

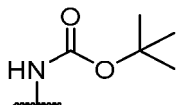


En algunas realizaciones, R² es -NHC(O)R, en donde R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido 1-3 veces por halógeno, -OCH₃, -N(CH₃)₂ u -OH. En algunas realizaciones, alifático C₁₋₆ es una cadena de hidrocarburo saturada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir. En algunas realizaciones, alifático C₁₋₆ es una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir que comprende un hidrocarburo monocíclico. En algunas realizaciones, alifático C₁₋₆ se selecciona entre





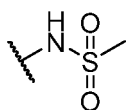
En algunas realizaciones, R^2 es $-NHC(O)OR$, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2



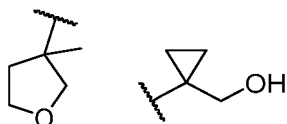
es

5

En algunas realizaciones, R^2 es $-NHS(O)_2R$, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es



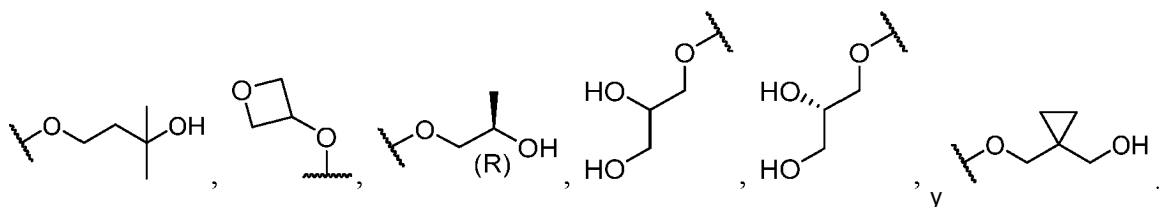
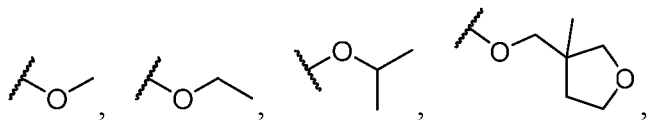
En algunas realizaciones, R^2 es $-OR$, en donde R es H; alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno, $-OH$,



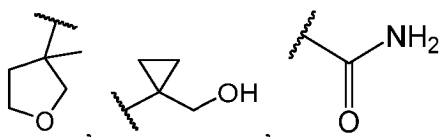
10

o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno. En algunas realizaciones, R^2 se

selecciona entre $-OH$,

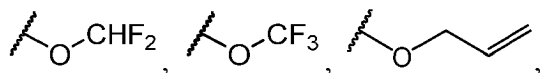
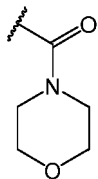


15 En algunas realizaciones, R^2 es $-OR$, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno, $-OH$,

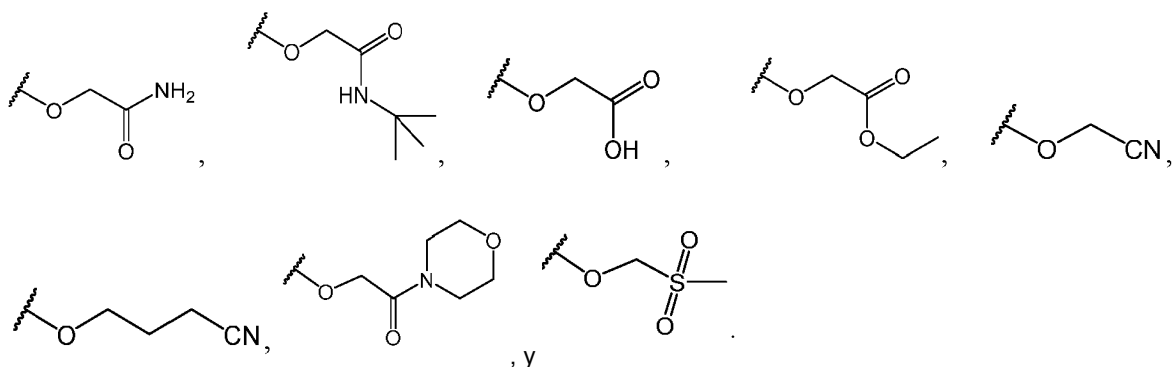


$-C(O)N$ alifático C_{1-4} , $-COOH$, $-C(O)O$ alifático C_{1-4} , $-CN$, -

SO_2 alifático C_{1-4} , o



En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre



5 En algunas realizaciones, R^2 es -OR, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es -O- $CH_2-C\equiv CH$.

En algunas realizaciones, R^2 es -P(O) R_2 , en donde cada uno de R es independientemente alifático C_{1-6} sin sustituir.



En algunas realizaciones, R^2 es

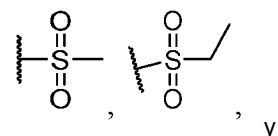
10 En algunas realizaciones, R^2 es -SR, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es



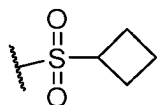
En algunas realizaciones, R^2 es -S(O)R, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es



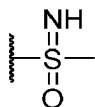
15 En algunas realizaciones, R^2 es -S(O) $_2$ R, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir o anillo carbocíclico monocíclico



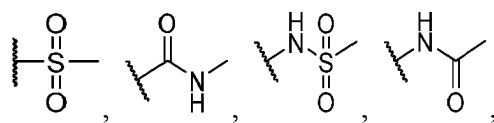
saturado de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre



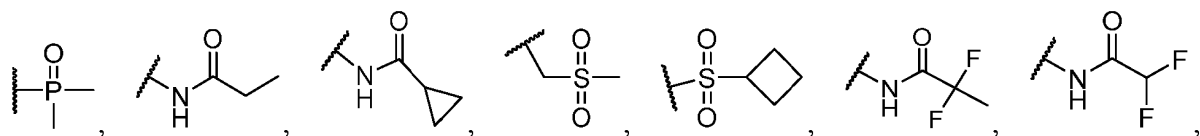
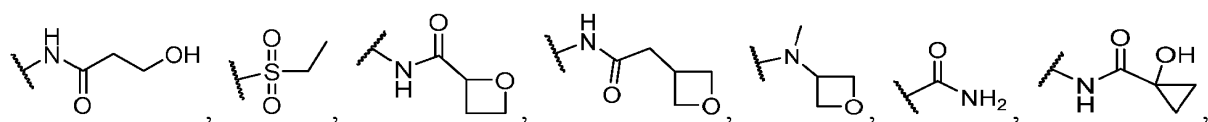
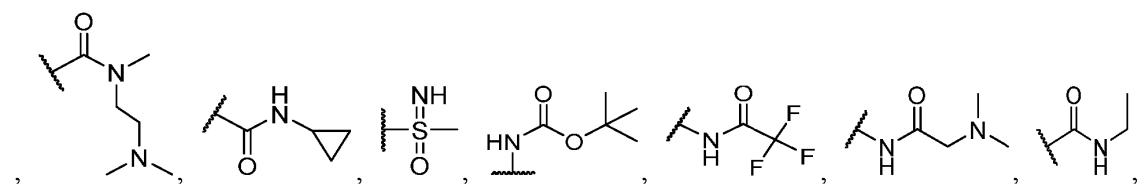
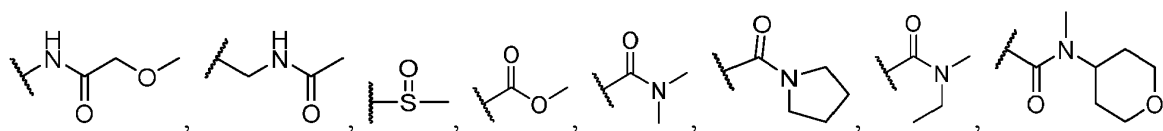
20 En algunas realizaciones, R^2 es -S(O)(NH)R, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^2 es



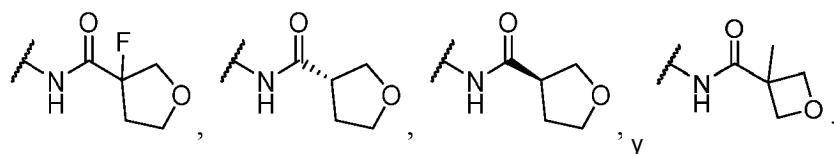
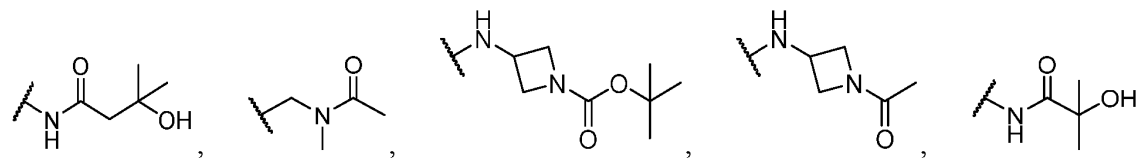
25 En algunas realizaciones, R^2 es un grupo que aumenta la hidrofilia. En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O) R_2 , -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -S(O)(NH)R o un grupo alifático C_{1-6} en donde una o más unidades de metileno están reemplazadas por -C(O)-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -P(O)- o -P(O) $_2$ -. En algunas realizaciones, R^2 es un grupo alifático C_{1-6} en donde una o más unidades de metileno están reemplazadas por -C(O)-, -S(O)-, -S(O) $_2$ -, -P(O)- o -P(O) $_2$ -. En algunas realizaciones, R^2 es un grupo alifático C_{1-6} en donde una o más unidades de metileno están reemplazadas por -S(O) $_2$ -. En algunas



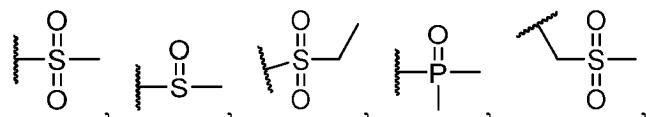
realizaciones, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



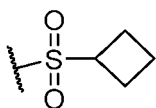
5



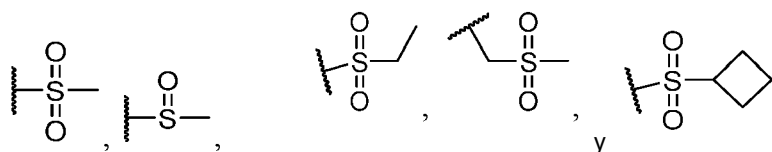
En algunas realizaciones, R^2 se



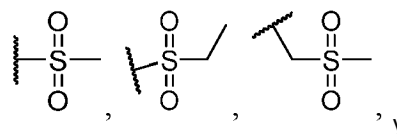
selecciona entre el grupo que consiste en



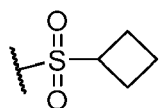
En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



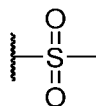
10



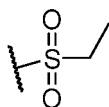
En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



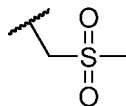
En algunas realizaciones, R^2 es



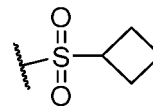
En algunas realizaciones, R^2 es



En algunas realizaciones, R^2 es



En algunas realizaciones, R^2 es



- 5 En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico espirocíclico saturado de 3-8 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico espirocíclico saturado de 3 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico espirocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros.

- 10 En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se unen en la misma posición. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 se unen a un átomo de carbono. En algunas realizaciones, cada uno de los dos grupos R^2 unidos a un átomo de carbono es independientemente un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cada uno de los dos grupos R^2 unidos a un átomo de carbono es alifático C_{1-6} independientemente no sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de los dos grupos R^2 unidos a un átomo de carbono es alquilo C_{1-6} independientemente no sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de los dos grupos R^2 unidos a un átomo de carbono es metilo.

- 20 En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.

- 25 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada R^3 es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-3} ; o:

- 30 dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=O$;
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=CH_2$;
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 35 En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-3} ; o:

- 40 dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=O$;
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=CH_2$;
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o
 dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

- 45 En algunas realizaciones, R^3 es alifático C_{1-3} . En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=O$. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente juntos para formar $=CH_2$. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

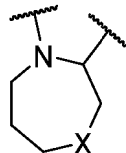
En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es etilo. En algunas realizaciones, R^3 es propilo. En algunas realizaciones, R^3 es isopropilo.

- 5 En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 5 miembros que tiene 0-2 átomos de oxígeno. En algunas

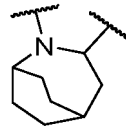


- 10 realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico en el átomo de carbono en la posición 2.

- 15 En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, en donde el anillo bicíclico con puente saturado comprende un anillo de 6 miembros y un anillo de 7 miembros. En algunas realizaciones,



dos grupos R^3 junto con



opcionalmente forman

- 20 En algunas realizaciones, R^3 es -OH.

- En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3 o 4 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico espirocíclico saturado de 3 o 4 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^3 se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico espirocíclico saturado de 3 miembros.

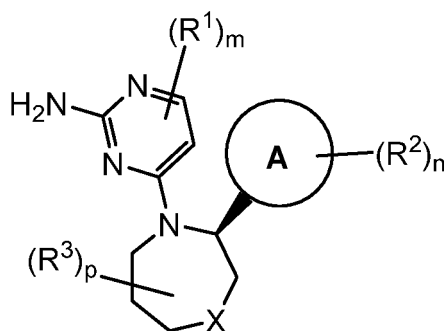
- 30 En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.

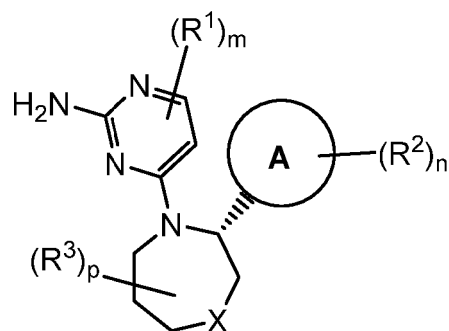
- 35 Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o: dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

- En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o: dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

- En algunas realizaciones, R es un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.
- En algunas realizaciones, R se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.
- En algunas realizaciones, R se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.
- Como se ha definido anteriormente de una manera general, X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-.
- En algunas realizaciones, X es -O-. En algunas realizaciones, X es -N(R)-. En algunas realizaciones, X es -N(S(O)₂(R))- . En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es -S(O)-. En algunas realizaciones, X es -S(O)₂-. En algunas realizaciones, X es -CH₂-. En algunas realizaciones, X es -CH(R³)-. En algunas realizaciones, X es -C(R³)₂-.
- En algunas realizaciones, X es -N(S(O)₂(R))-, en donde R es alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, X es -N(S(O)₂CH₃)-. En algunas realizaciones, X es -CH(R³)-, en donde R³ es alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, X es -CH(CH₃)-. En algunas realizaciones, X es -C(R³)₂-, en donde R³ es alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, X es -C(CH₃)₂-.
- En algunas realizaciones, X se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.
- En algunas realizaciones, X se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.
- Como se ha definido anteriormente de una manera general, m es 0, 1 o 2.
- En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.
- En algunas realizaciones, m se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.
- En algunas realizaciones, m se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.
- Como se ha definido anteriormente de una manera general, n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.
- En algunas realizaciones, n es 0. 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 5.
- En algunas realizaciones, n se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.
- En algunas realizaciones, n se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.
- Como se ha definido anteriormente de una manera general, p es 0, 1 o 2.
- En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2.
- En algunas realizaciones, p se selecciona entre los presentados en Tablas 1 y 2, a continuación.
- En algunas realizaciones, p se selecciona entre los presentados en la Tabla 2A, a continuación.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas I-a o I-b:



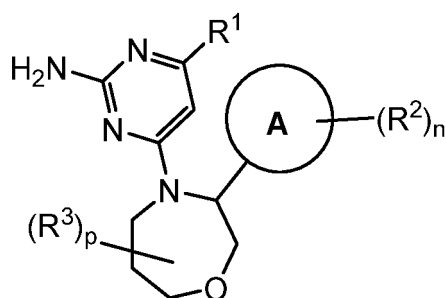
I-a



I-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R, X, m, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

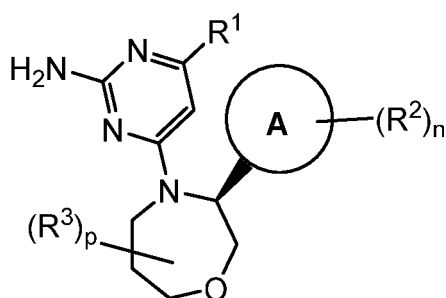
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



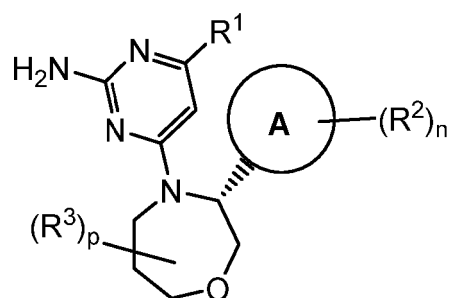
II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas II-a o II-b:



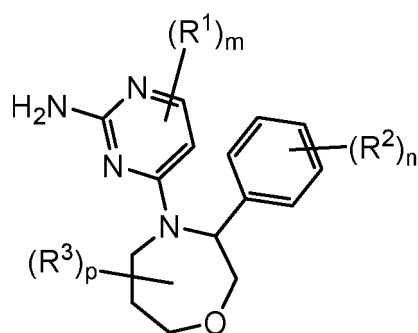
II-a



II-b

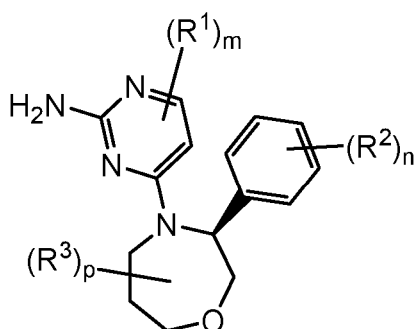
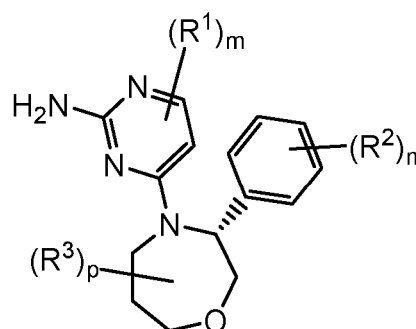
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III

**III**

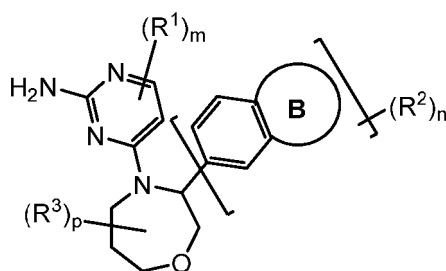
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , m , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **III-a** o **III-b**:

**III-a****III-b**

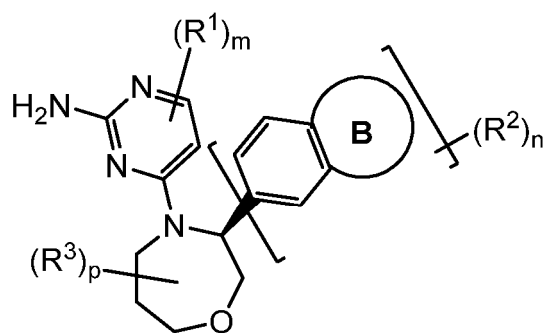
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , m , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IV**

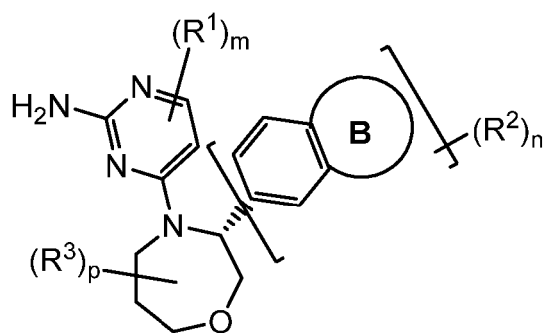
**IV**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R , m , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **IV-a** o **IV-b**:



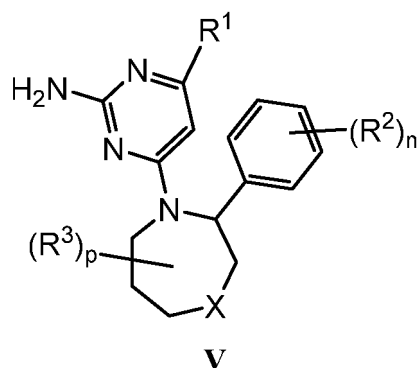
IV-a



IV-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R , m , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

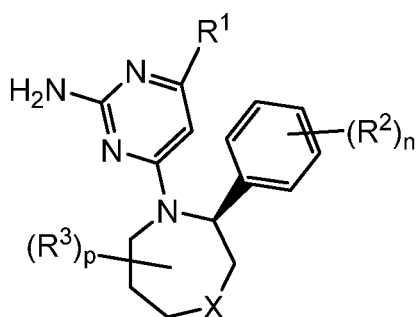
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula V



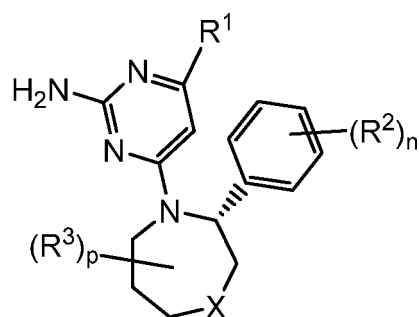
V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , X , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas V-a o V-b:



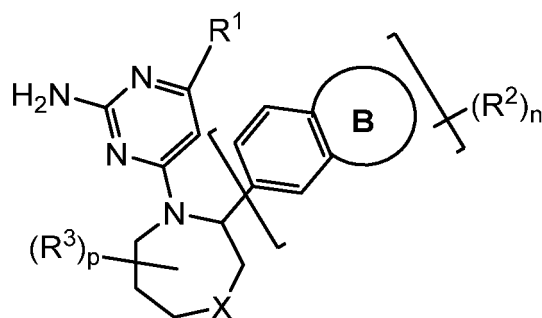
V-a



V-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R , X , n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

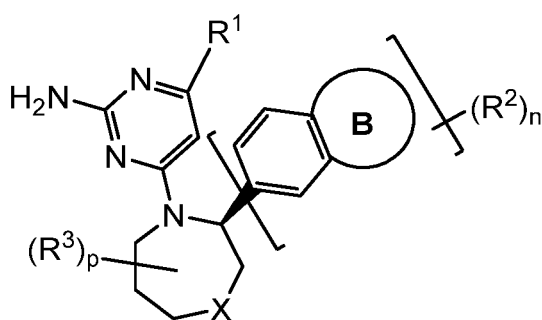
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula VI



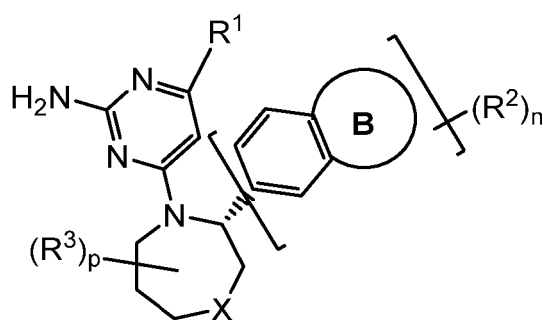
VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R, X, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas VI-a o VI-b:



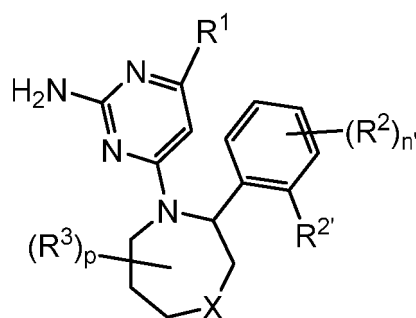
VI-a



VI-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R, X, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula VII



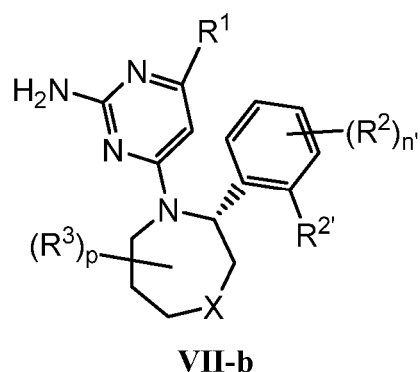
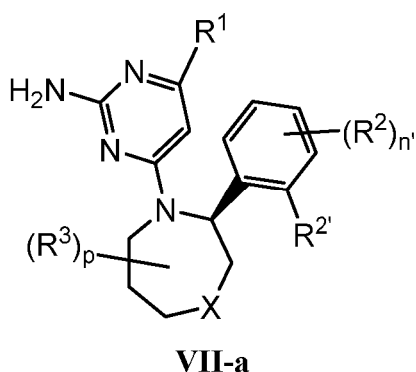
VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n' es 1 o 2, y $R^{2'}$ es halógeno u -Oalifático C_{1-3} y en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R, X y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada. En algunas realizaciones, n' es 1. En algunas realizaciones, n' es 2. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es F. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es Cl. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es Br. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es I. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es -OCH₃. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es -OC₂H₅. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es -OCH₂CH₂CH₃. En algunas realizaciones, $R^{2'}$ es -OCH(CH₃)₂.

En algunas realizaciones, n' se selecciona entre los presentados en las tablas 1, 2 y 2A, a continuación.

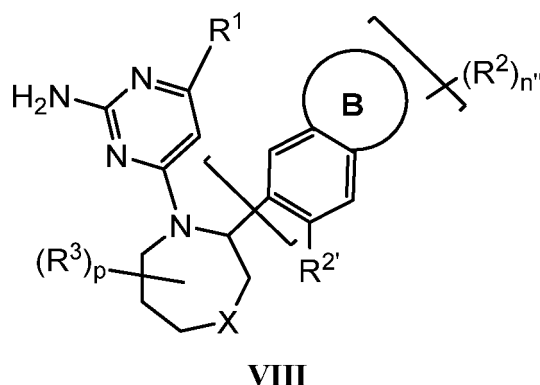
En algunas realizaciones, $R^{2'}$ se selecciona entre los presentados en las tablas 1, 2 y 2A, a continuación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **VII-a** o **VII-b**:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R , X , p y n' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **VIII**:

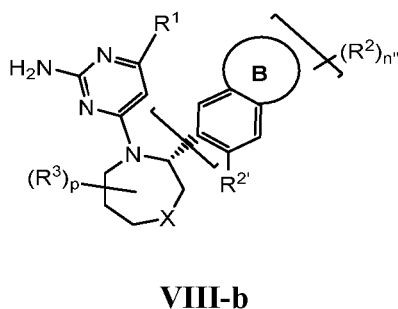
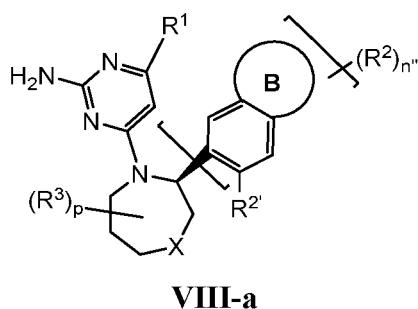


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n'' es 0, 1, 2, 3 o 4, y en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R , X y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, n'' es 0. 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'' se selecciona entre los presentados en las tablas 1, 2 y 2A, a continuación.

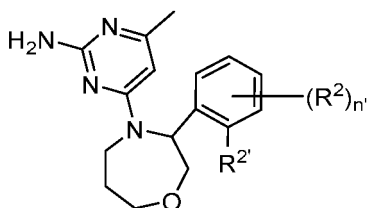
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **VIII-a** o **VIII-b**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo B, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R , X , p y n'' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual

como combinada.

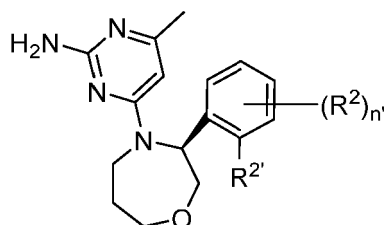
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **IX**:



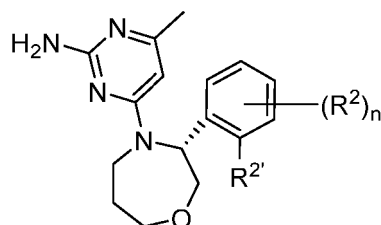
IX

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2'}$ es halógeno, y cada uno de R^2 y n' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **IX-a** o **IX-b**:



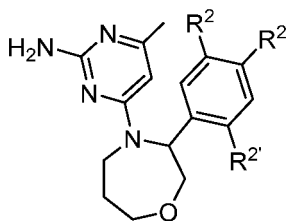
IX-a



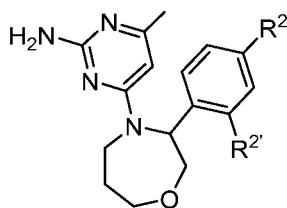
IX-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2'}$ es halógeno, y cada uno de R^2 y n' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

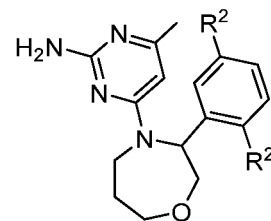
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **X**, **XI** o **XII**:



X



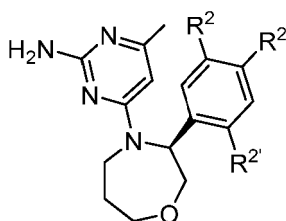
XI



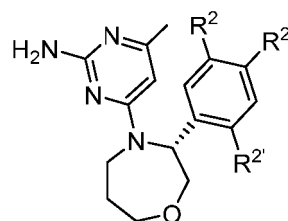
XII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2'}$ es halógeno, y cada uno de R^2 es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

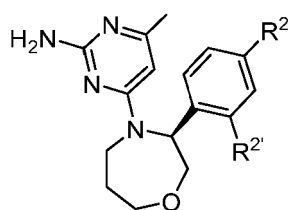
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **X-a**, **X-b**, **XI-a**, **XI-b**, **XII-a** o **XII-b**:



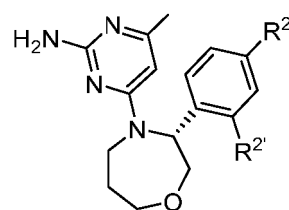
X-a



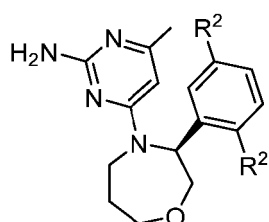
X-b



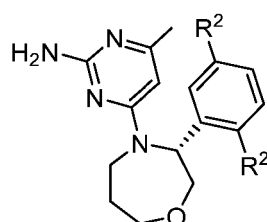
XI-a



XI-b



XII-a

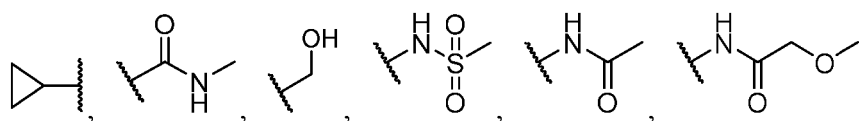
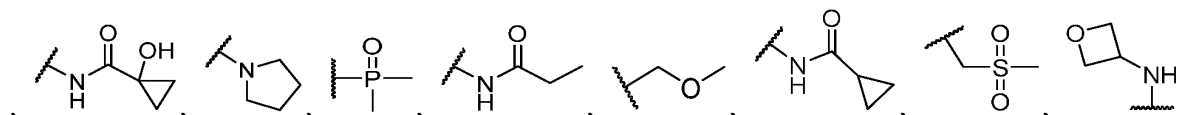
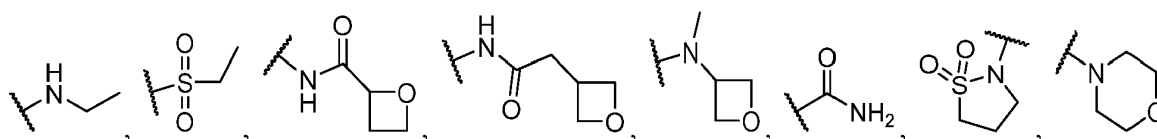
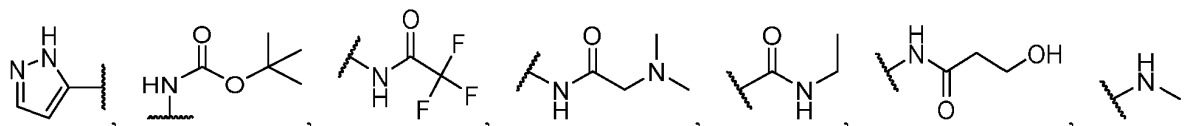
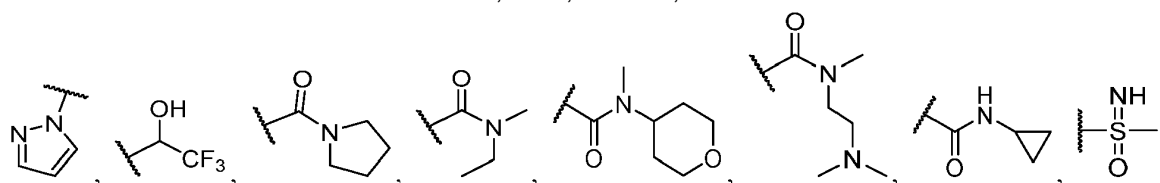
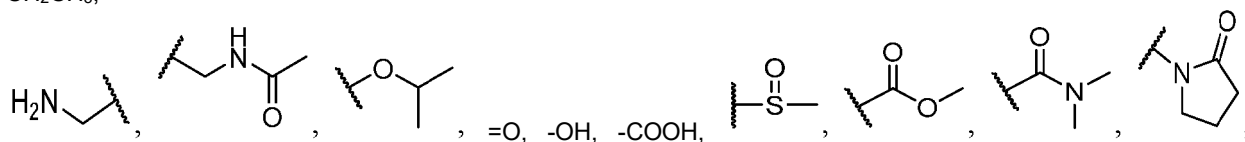


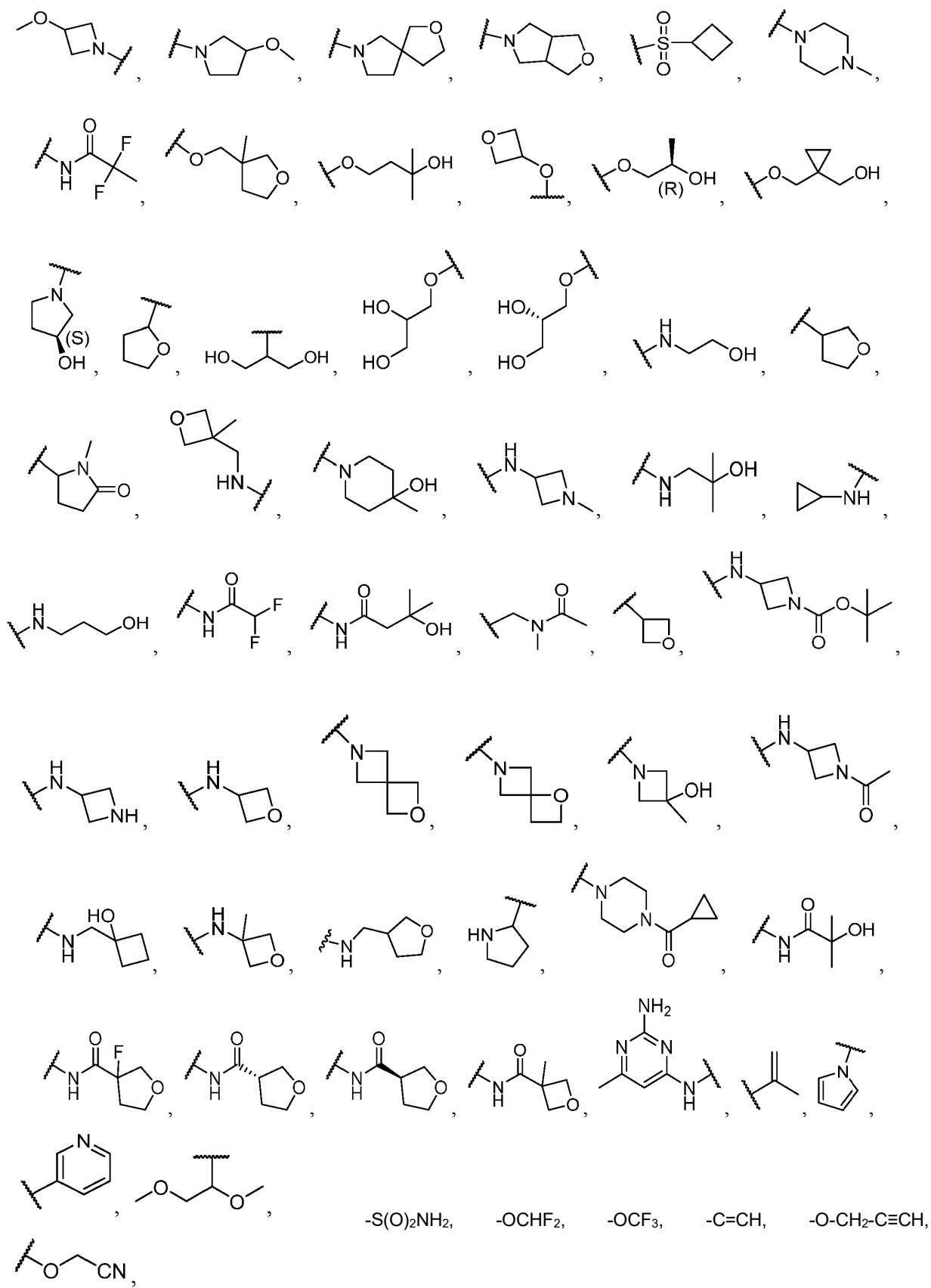
XII-b

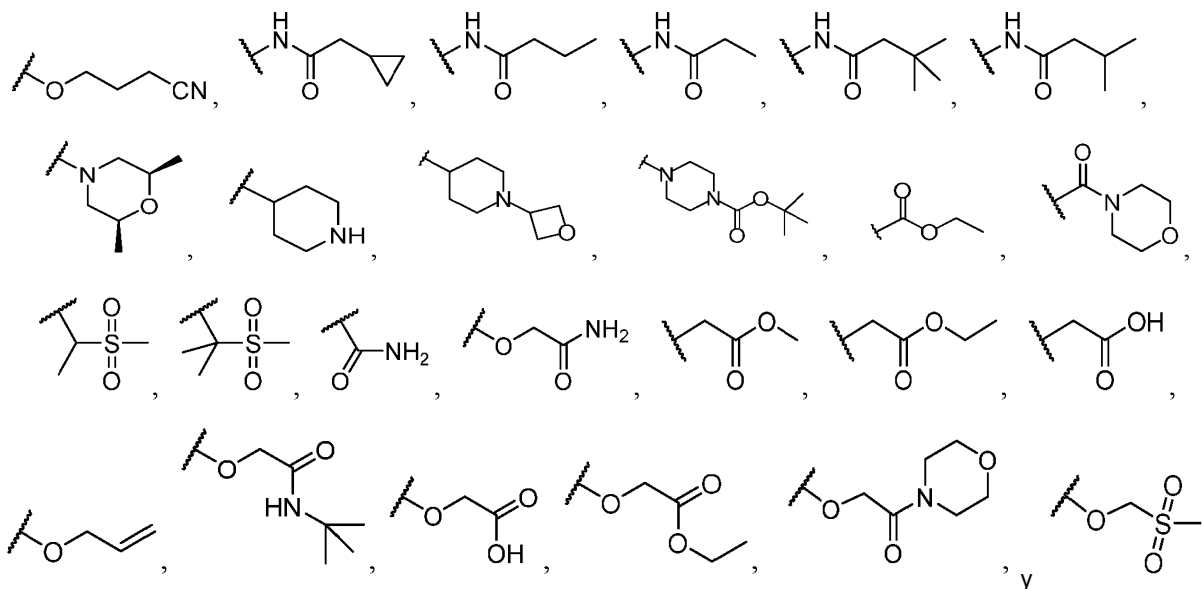
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{21} es halógeno, y cada uno de R^2 es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmulas **X**, **XI**, **XII**, **X-a**, **X-b**, **XI-a**, **XI-b**, **XII-a** o **XII-b**, como se muestra anteriormente, en donde $R^{2'}$ es Cl y cada uno de R^2 se selecciona entre el grupo

que consiste en halógeno (por ejemplo, Cl), $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, , , , ,

 $\text{CH}_2\text{CH}_3,$ 





5 En algunas realizaciones, los compuestos ejemplares de la invención se exponen en las **Tablas 1 y 2**, a continuación.

En algunas realizaciones, los compuestos ejemplares de la invención se exponen en la Tabla 2A, a continuación.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los enumerados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

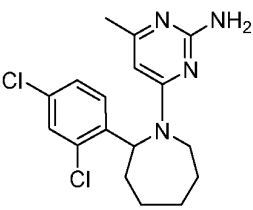
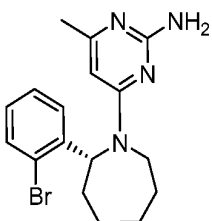
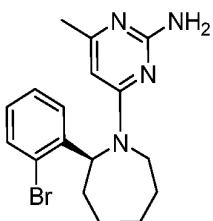
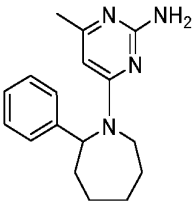
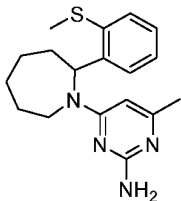
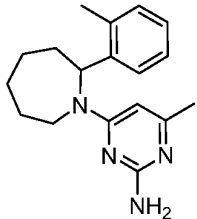
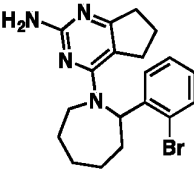
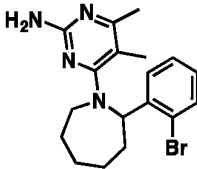
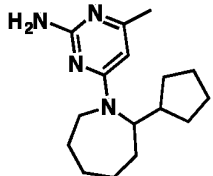
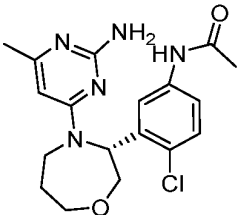
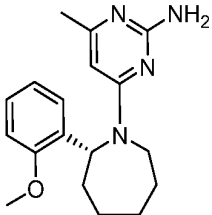
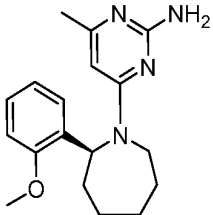
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los enumerados en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

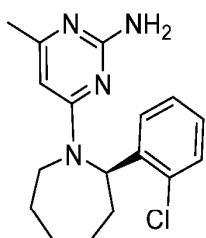
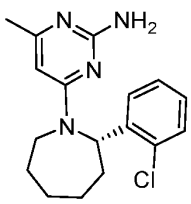
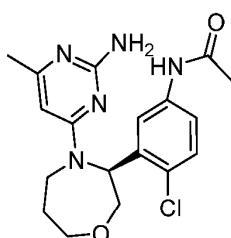
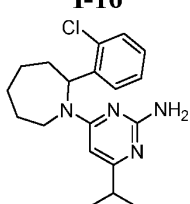
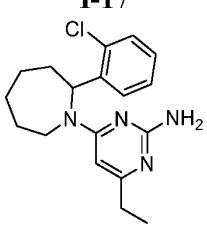
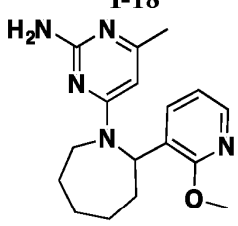
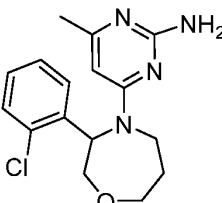
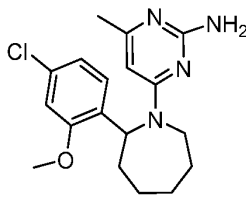
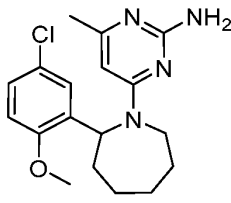
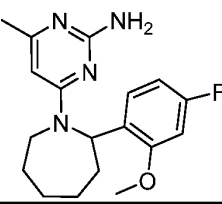
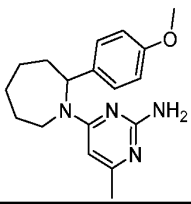
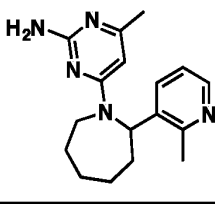
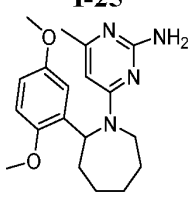
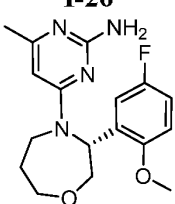
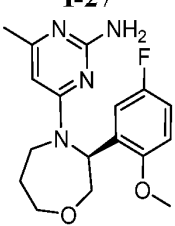
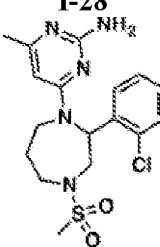
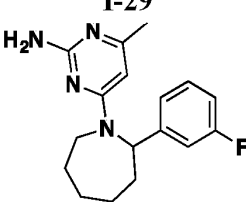
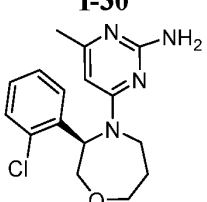
15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los enumerados en la Tabla 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

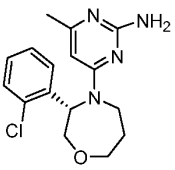
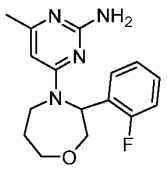
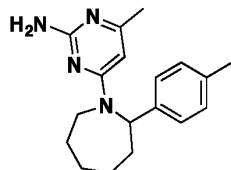
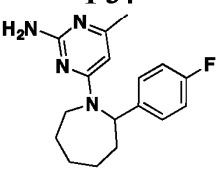
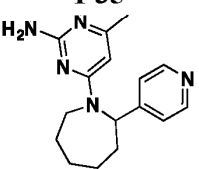
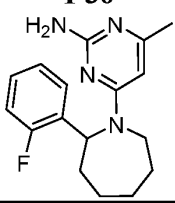
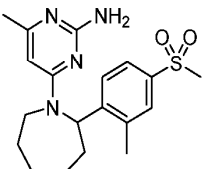
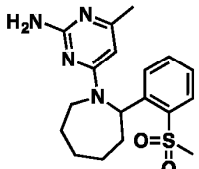
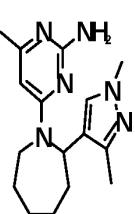
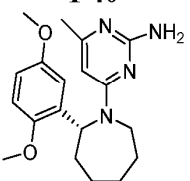
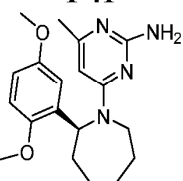
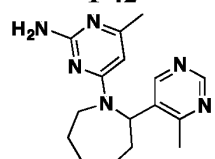
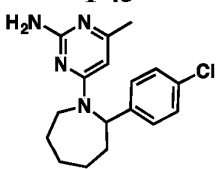
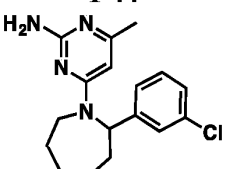
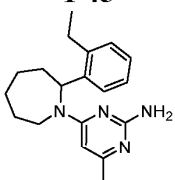
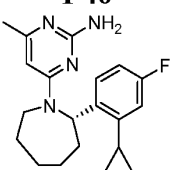
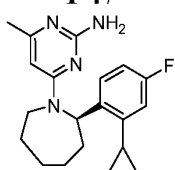
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una sal trifluoroacetato del compuesto D-150.

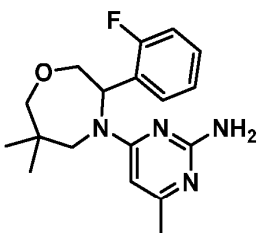
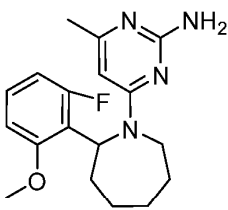
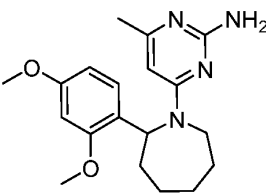
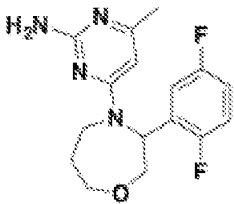
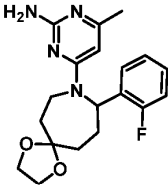
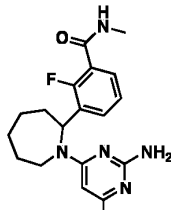
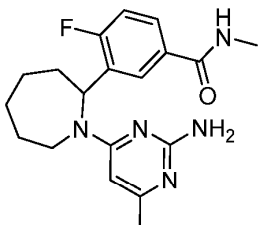
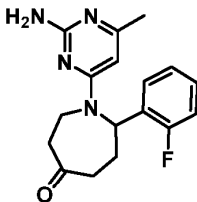
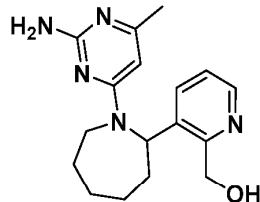
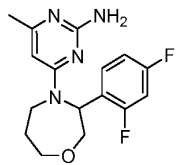
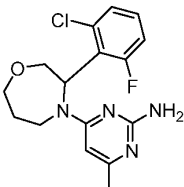
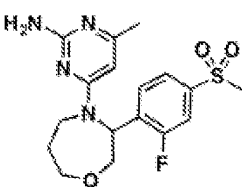
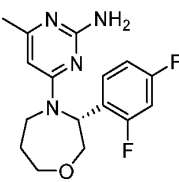
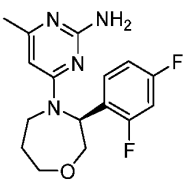
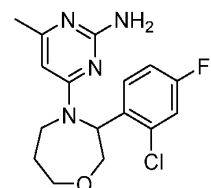
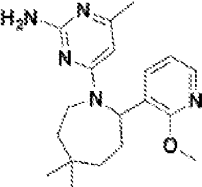
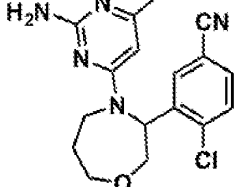
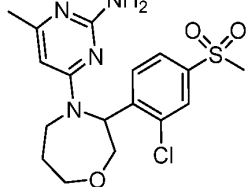
20

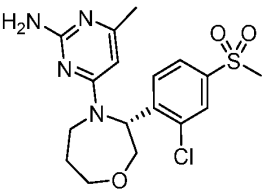
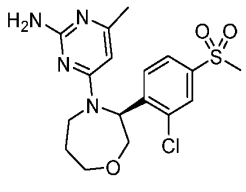
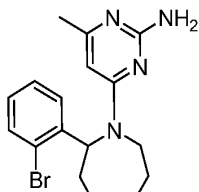
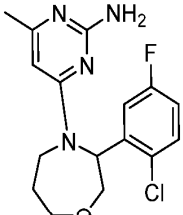
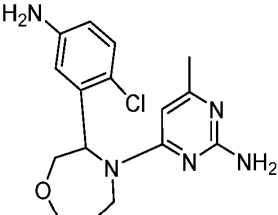
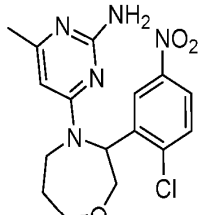
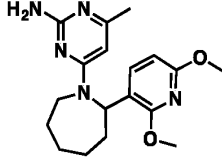
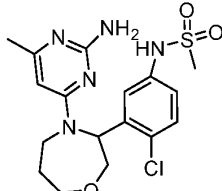
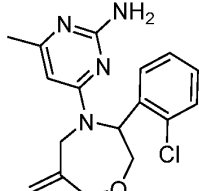
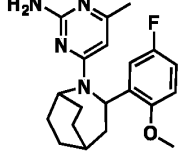
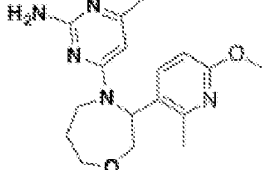
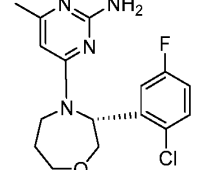
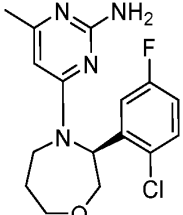
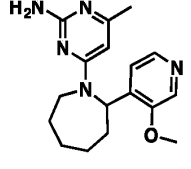
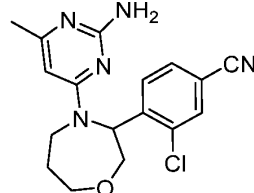
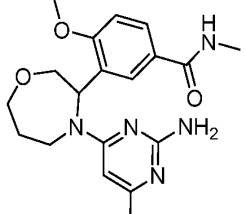
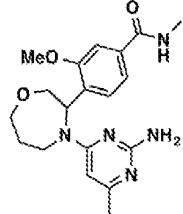
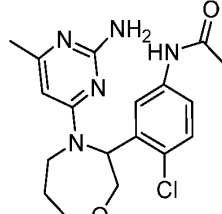
Tabla 1: Compuestos ejemplares

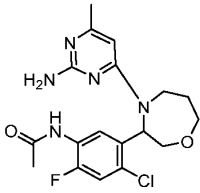
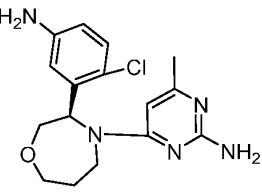
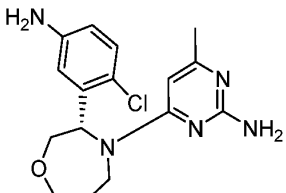
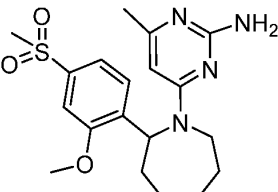
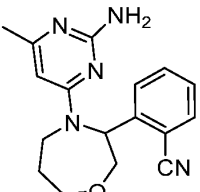
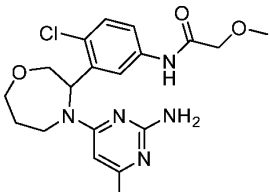
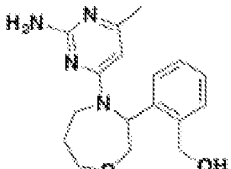
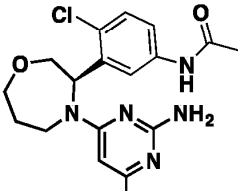
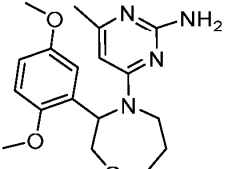
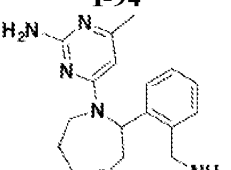
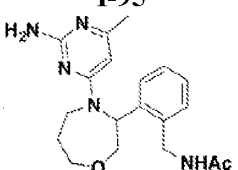
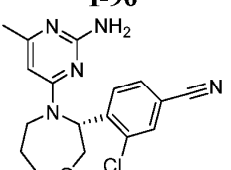
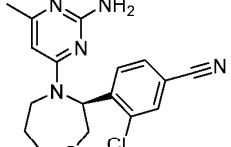
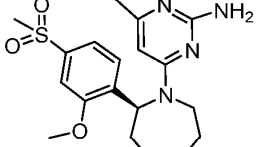
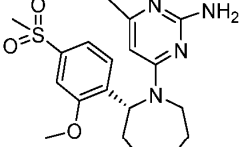
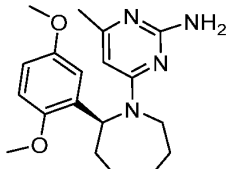
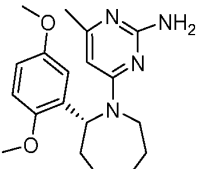
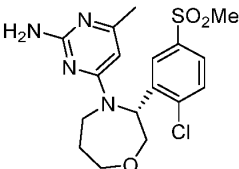
I-1 	I-2 	I-3 
I-4 	I-5 	I-6 
I-7 	I-8 	I-9 
I-10 	I-11 	I-12 

I-13 	I-14 	I-15 
I-16 	I-17 	I-18 
I-19 	I-20 	I-21 
I-22 	I-23 	I-24 
I-25 	I-26 	I-27 
I-28 	I-29 	I-30 

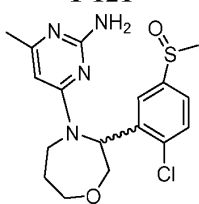
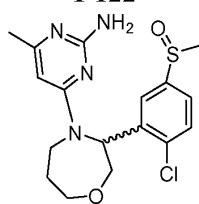
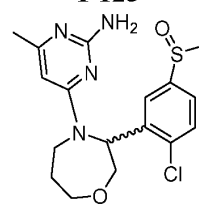
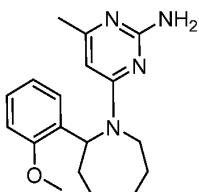
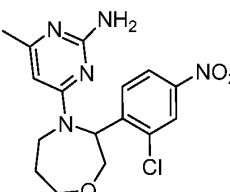
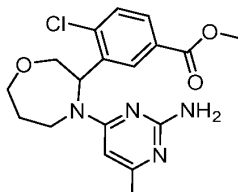
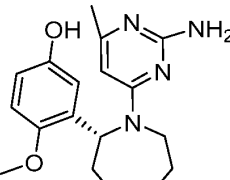
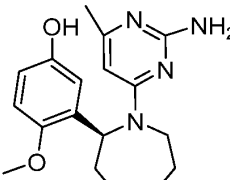
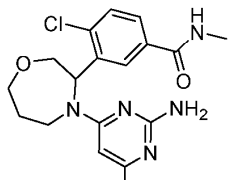
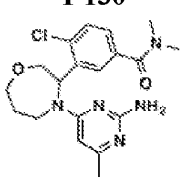
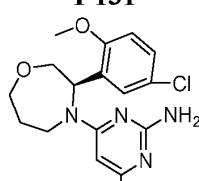
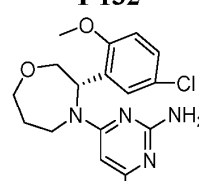
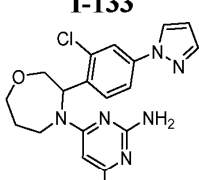
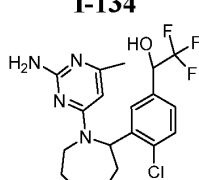
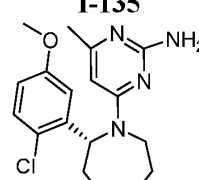
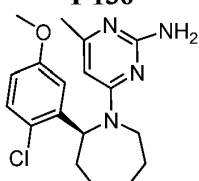
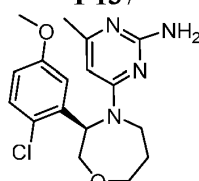
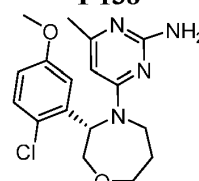
I-31 	I-32 	I-33 
I-34 	I-35 	I-36 
I-37 	I-38 	I-39 
I-40 	I-41 	I-42 
I-43 	I-44 	I-45 
I-46 	I-47 	I-48 

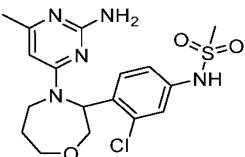
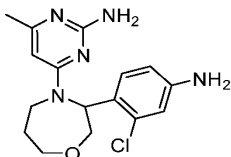
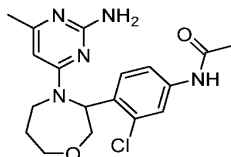
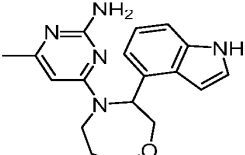
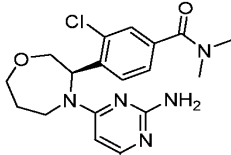
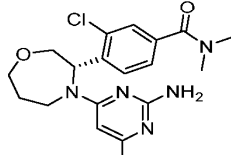
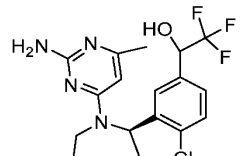
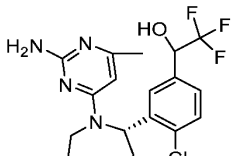
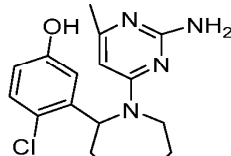
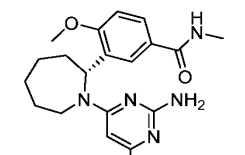
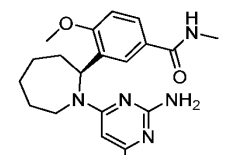
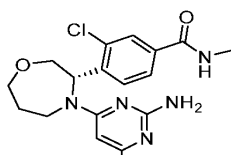
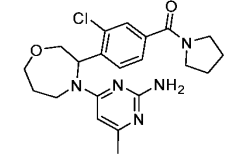
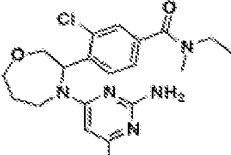
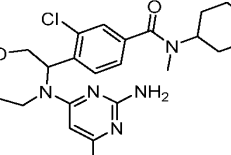
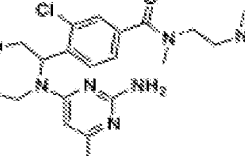
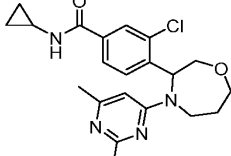
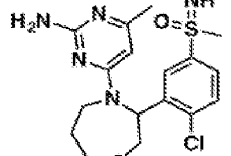
I-49 	I-50 	I-51 
I-52 	I-53 	I-54 
I-55 	I-56 	I-57 
I-58 	I-59 	I-60 
I-61 	I-62 	I-63 
I-64 	I-65 	I-66 

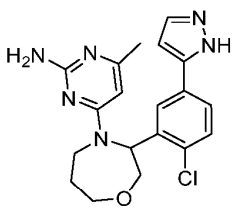
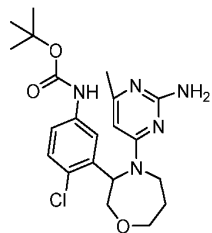
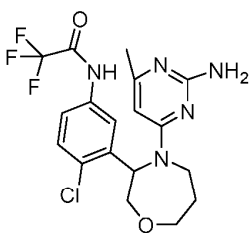
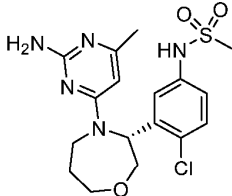
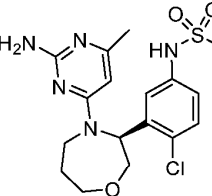
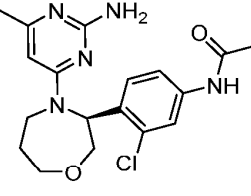
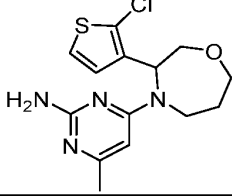
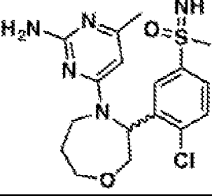
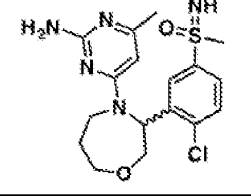
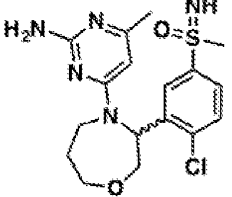
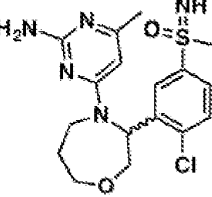
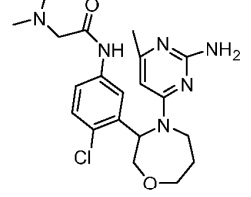
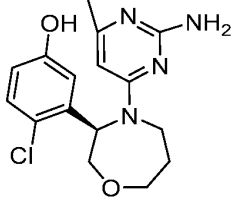
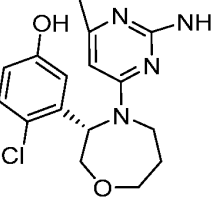
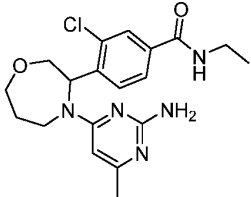
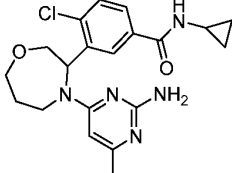
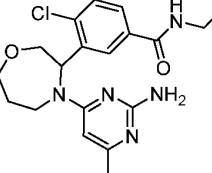
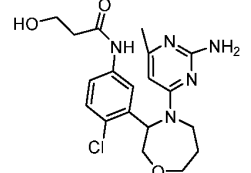
I-67 	I-68 	I-69 
I-70 	I-71 	I-72 
I-73 	I-74 	I-75 
I-76 	I-77 	I-78 
I-79 	I-80 	I-81 
I-82 	I-83 	I-84 

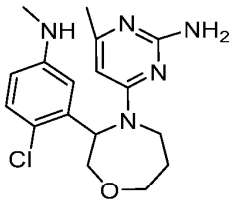
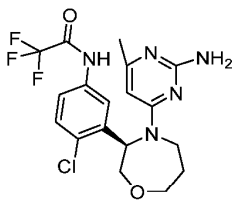
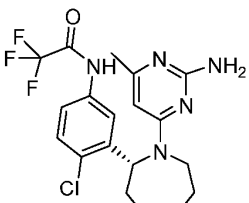
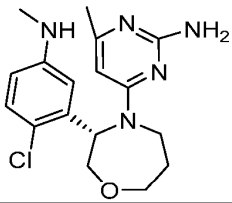
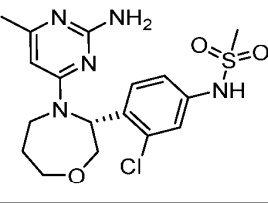
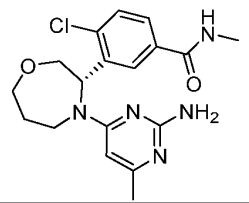
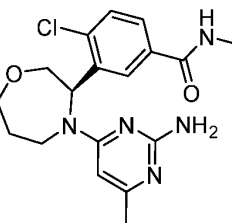
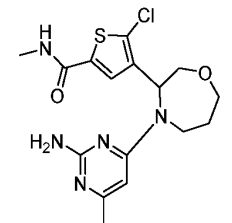
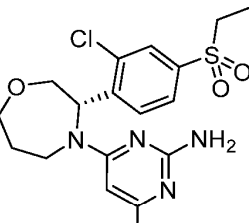
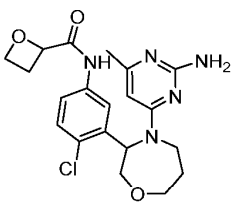
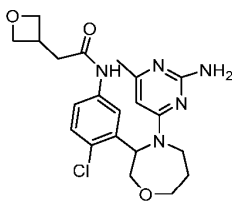
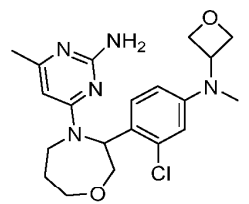
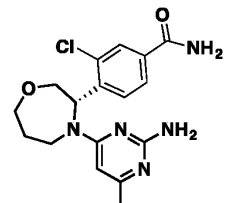
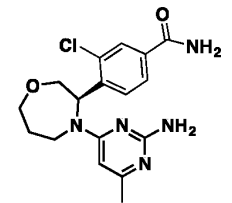
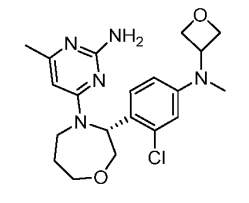
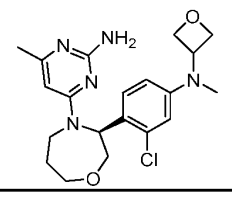
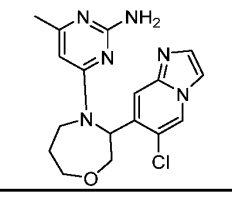
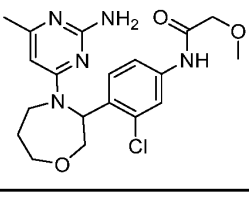
I-85 	I-86 	I-87 
I-88 	I-89 	I-90 
I-91 	I-92 	I-93 
I-94 	I-95 	I-96 
I-97 	I-98 	I-99 
I-100 	I-101 	I-102 

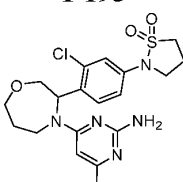
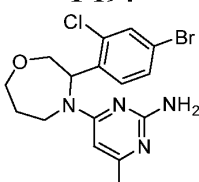
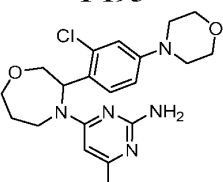
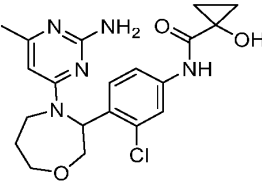
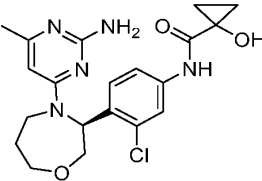
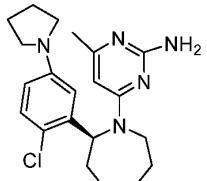
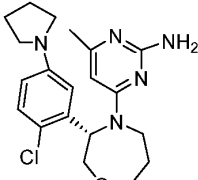
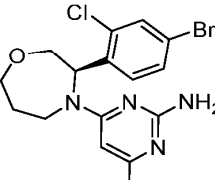
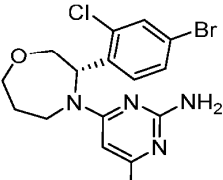
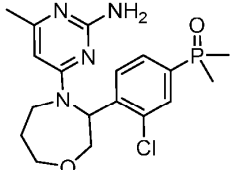
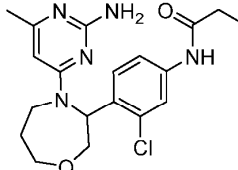
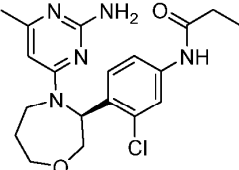
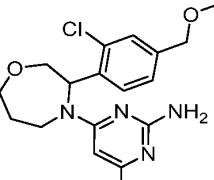
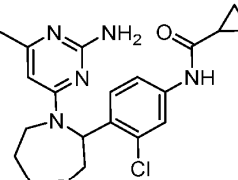
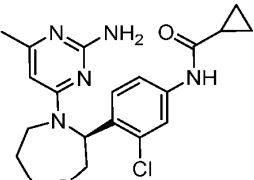
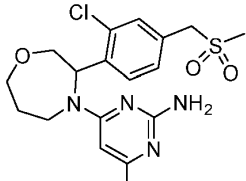
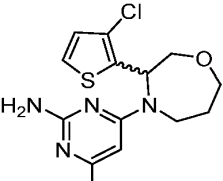
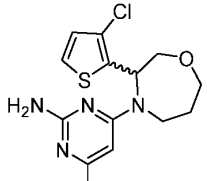
I-103	I-104	I-105
I-106	I-107	I-108
I-109	I-110	I-111
I-112	I-113	I-114
I-115	I-116	I-117
I-118	I-119	I-120

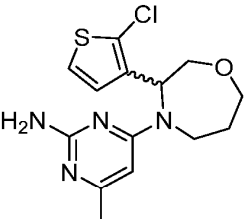
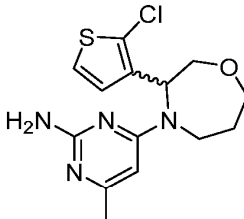
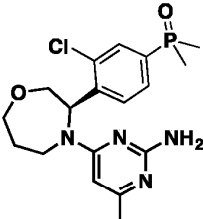
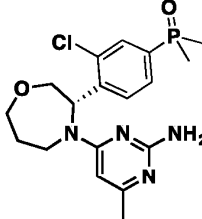
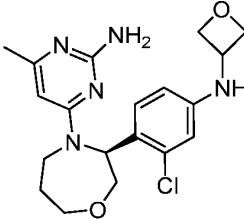
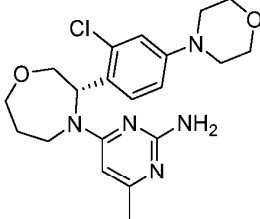
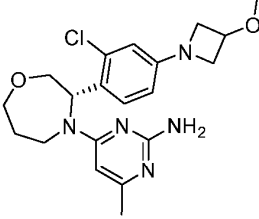
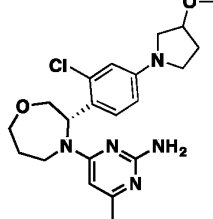
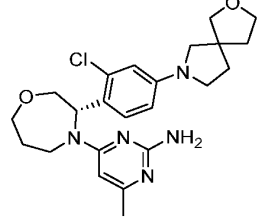
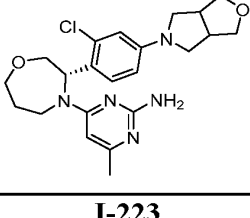
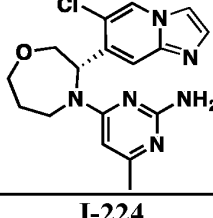
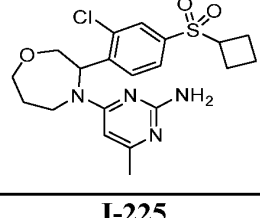
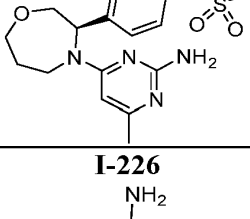
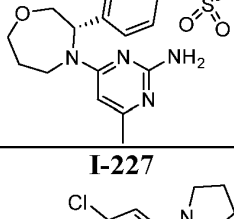
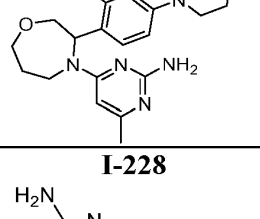
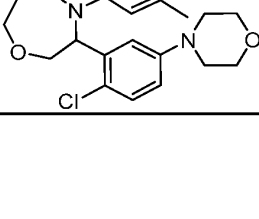
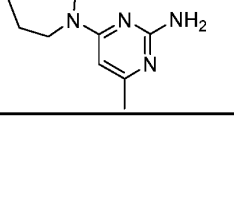
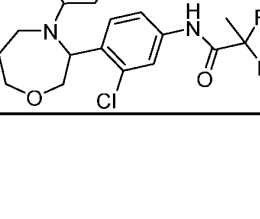
I-121 	I-122 	I-123 
I-124 	I-125 	I-126 
I-127 	I-128 	I-129 
I-130 	I-131 	I-132 
I-133 	I-134 	I-135 
I-136 	I-137 	I-138 

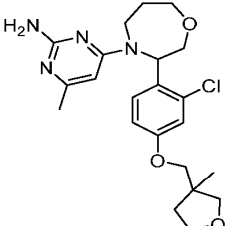
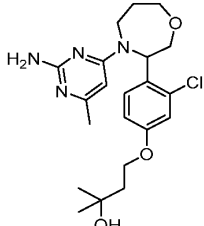
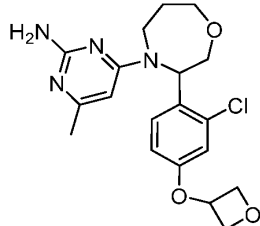
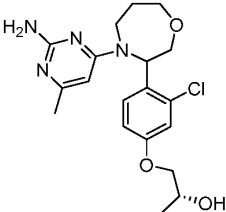
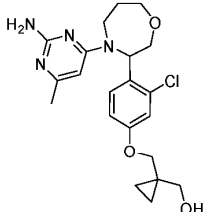
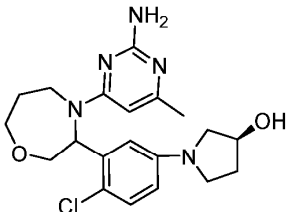
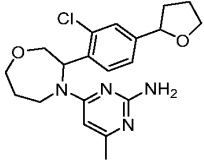
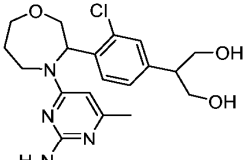
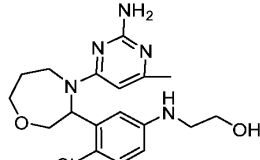
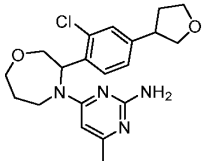
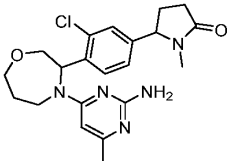
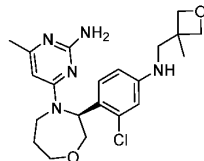
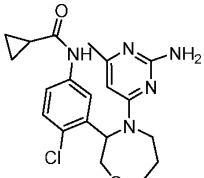
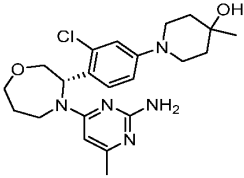
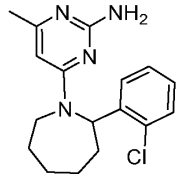
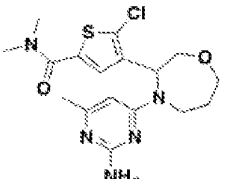
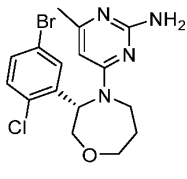
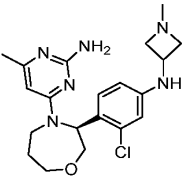
I-139 	I-140 	I-141 
I-142 	I-143 	I-144 
I-145 	I-146 	I-147 
I-148 	I-149 	I-150 
I-151 	I-152 	I-153 
I-154 	I-155 	I-156 

I-157 	I-158 	I-159 
I-160 	I-161 	I-162 
I-163 	I-164 	I-165 
I-166 	I-167 	I-168 
I-169 	I-170 	I-171 
I-172 	I-173 	I-174 

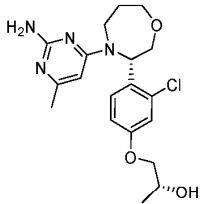
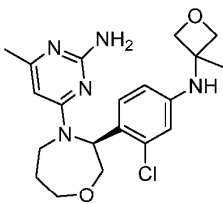
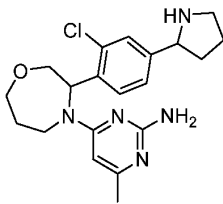
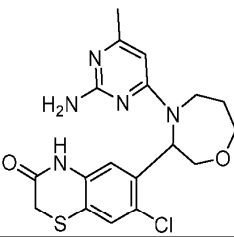
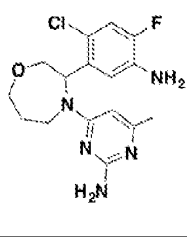
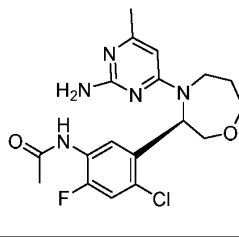
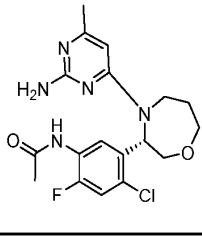
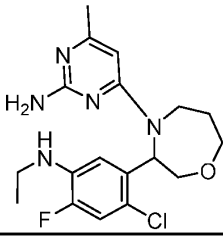
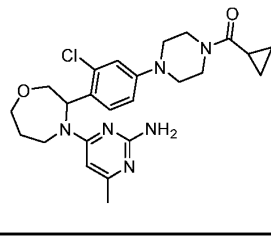
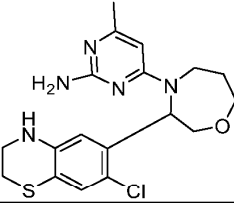
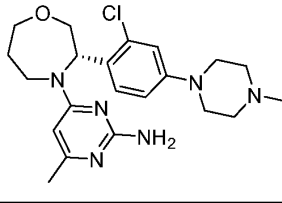
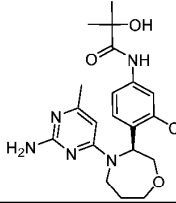
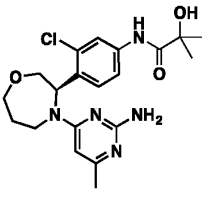
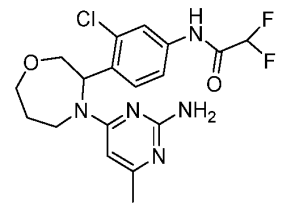
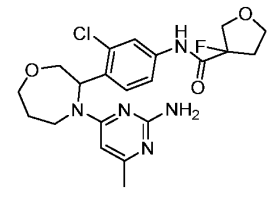
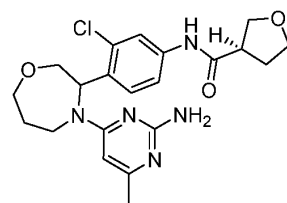
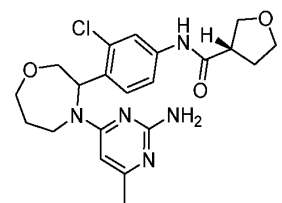
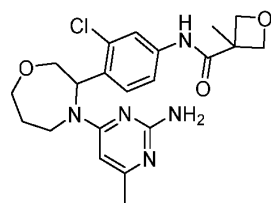
I-175 	I-176 	I-177 
I-178 	I-179 	I-180 
I-181 	I-182 	I-183 
I-184 	I-185 	I-186 
I-187 	I-188 	I-189 
I-190 	I-191 	I-192 

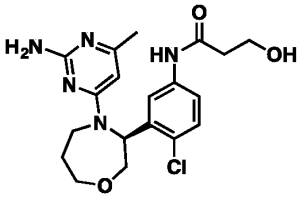
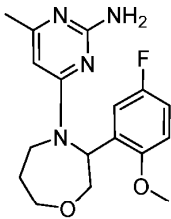
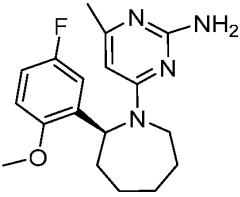
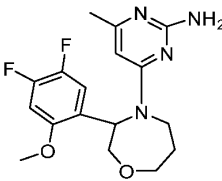
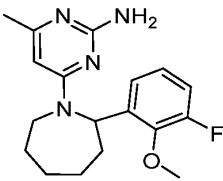
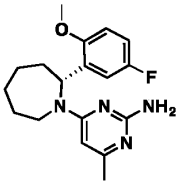
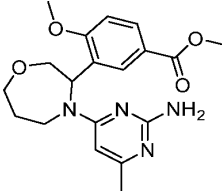
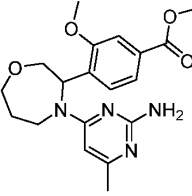
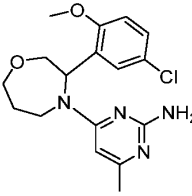
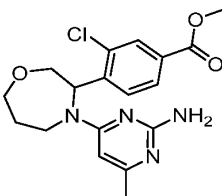
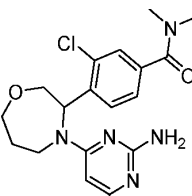
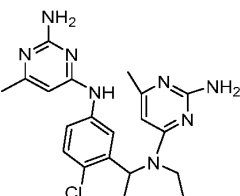
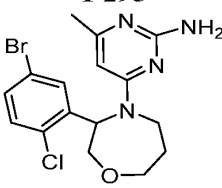
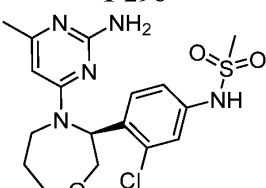
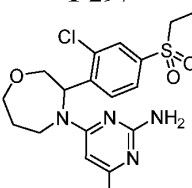
I-193 	I-194 	I-195 
I-196 	I-197 	I-198 
I-199 	I-200 	I-201 
I-202 	I-203 	I-204 
I-205 	I-206 	I-207 
I-208 	I-209 	I-210 

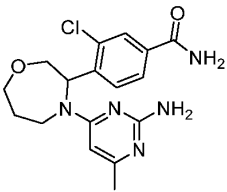
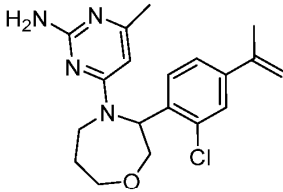
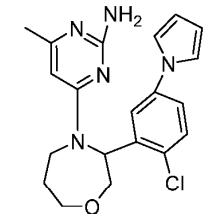
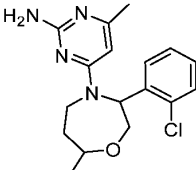
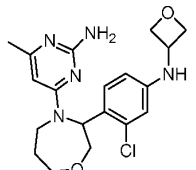
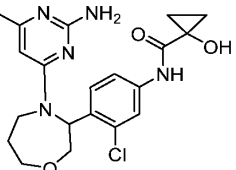
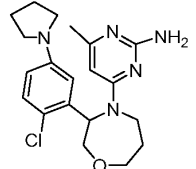
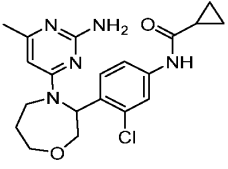
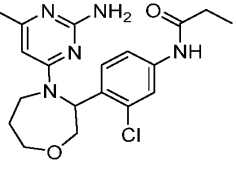
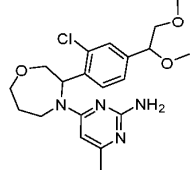
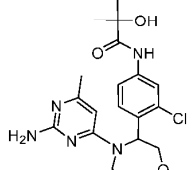
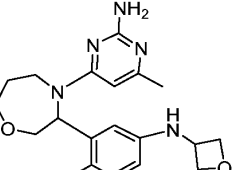
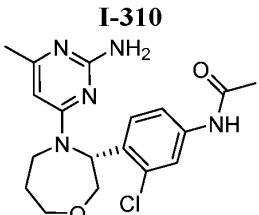
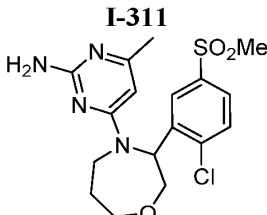
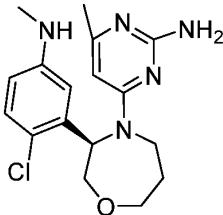
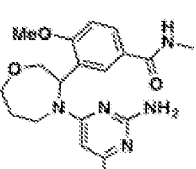
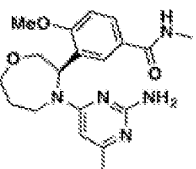
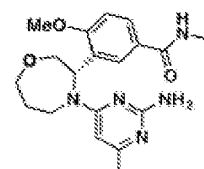
I-211 	I-212 	I-213 
I-214 	I-215 	I-216 
I-217 	I-218 	I-219 
I-220 	I-221 	I-222 
I-223 	I-224 	I-225 
I-226 	I-227 	I-228 

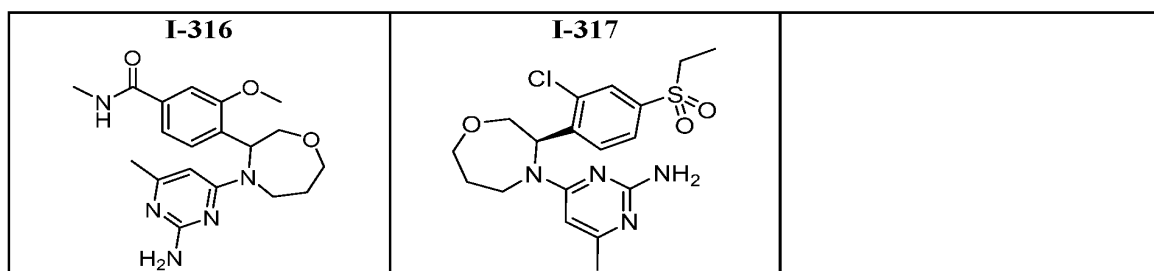
I-229 	I-230 	I-231 
I-232 	I-233 	I-234 
I-235 	I-236 	I-237 
I-238 	I-239 	I-240 
I-241 	I-242 	I-243 
I-244 	I-245 	I-246 

I-247	I-248	I-249
I-250	I-251	I-252
I-253	I-254	I-255
I-256	I-257	I-258
I-259	I-260	I-261
I-262	I-263	I-264

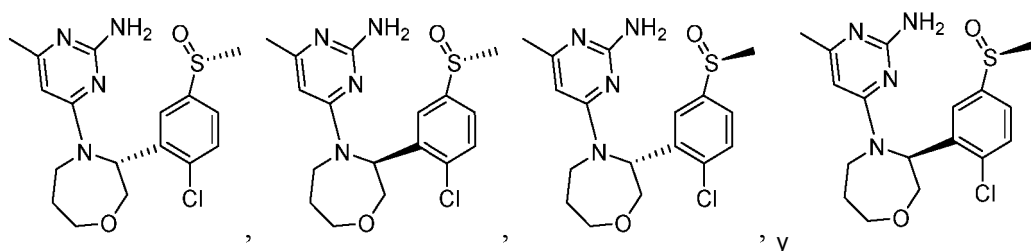
I-265 	I-266 	I-267 
I-268 	I-269 	I-270 
I-271 	I-272 	I-273 
I-274 	I-275 	I-276 
I-277 	I-278 	I-279 
I-280 	I-281 	I-282 

I-283 	I-284 	I-285 
I-286 	I-287 	I-288 
I-289 	I-290 	I-291 
I-292 	I-293 	I-294 
I-295 	I-296 	I-297 

I-298 	I-299 	I-300 
I-301 	I-302 	I-303 
I-304 	I-305 	I-306 
I-307 	I-308 	I-309 
I-310 	I-311 	I-312 
I-313 	I-314 	I-315 

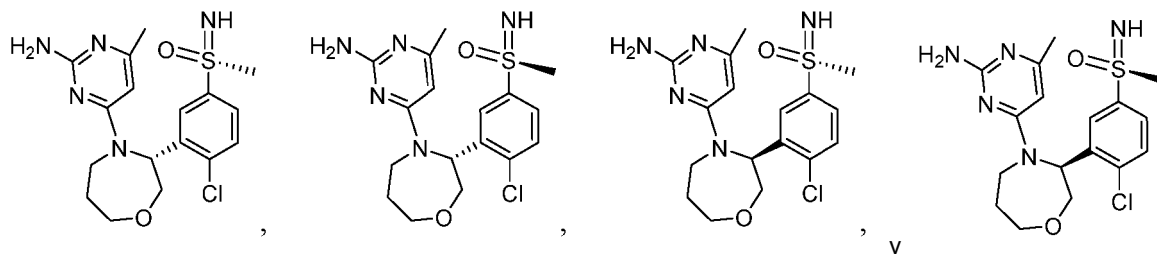


Los compuestos I-120 a I-123 son estereoisómeros de las siguientes fórmulas:



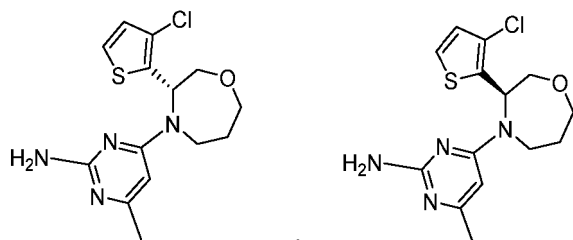
los compuestos I-120 a I-123 se pueden separar mediante purificación quiral (véase, por ejemplo, Ejemplo 18). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un estereoisómero seleccionado entre los compuestos I-120 a I-123, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos I-164 a I-167 son estereoisómeros de las siguientes fórmulas:



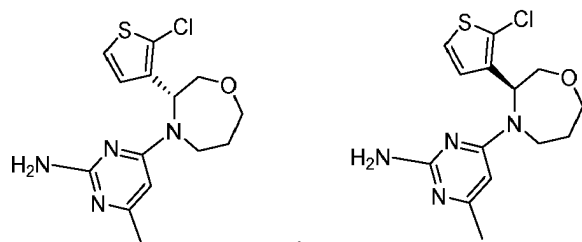
los compuestos I-164 a I-167 se pueden separar mediante purificación quiral (véase, por ejemplo, Ejemplo 41). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un estereoisómero seleccionado entre los compuestos I-164 a I-167, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos I-209 y I-210 son estereoisómeros de las siguientes fórmulas:



y los compuestos I-209 y I-210 se pueden separar mediante purificación quiral (véase, por ejemplo, Ejemplo 52). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un estereoisómero seleccionado entre los compuestos I-209 a I-210, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos I-211 y I-212 son estereoisómeros de las siguientes fórmulas:

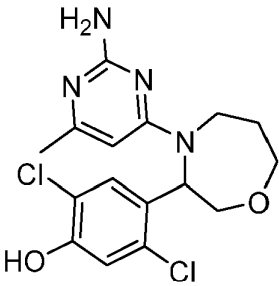
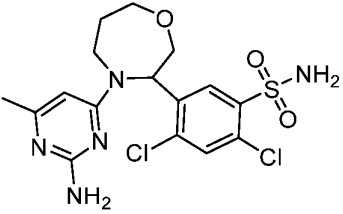
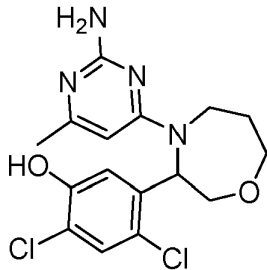
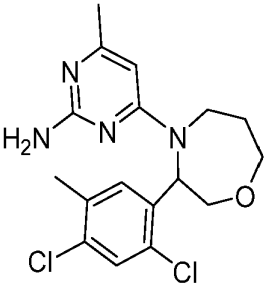
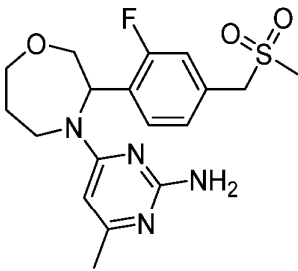
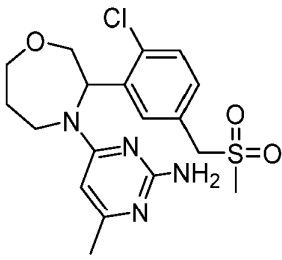
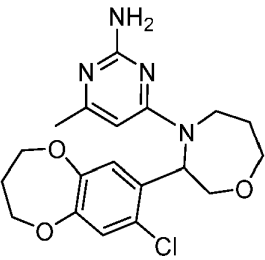
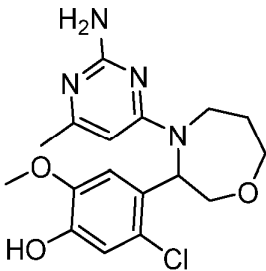
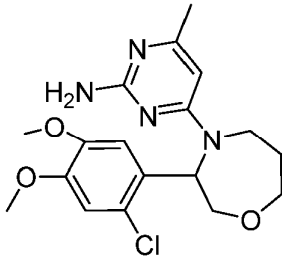
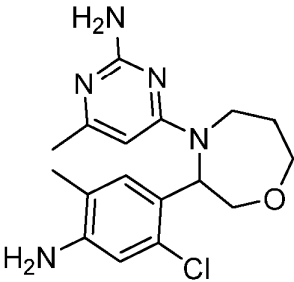
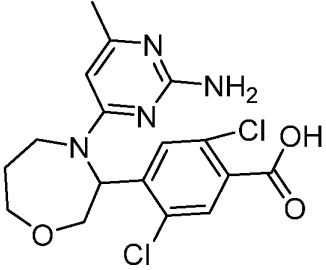
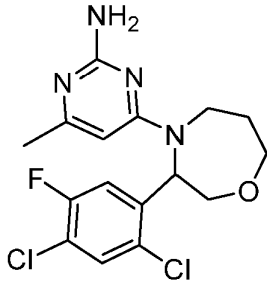


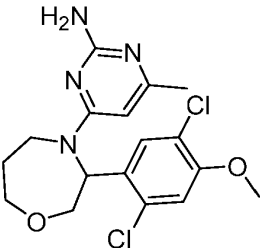
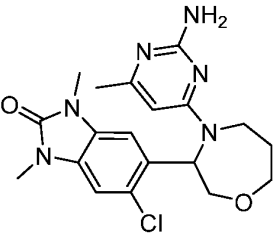
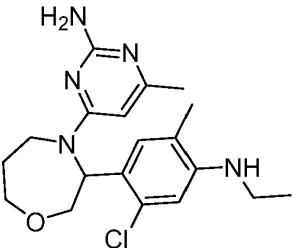
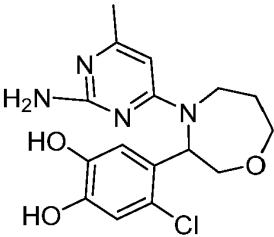
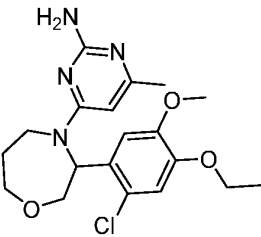
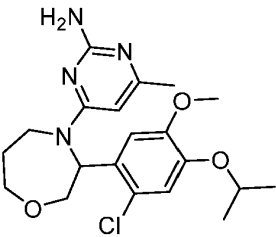
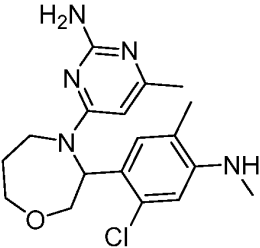
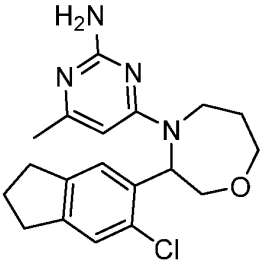
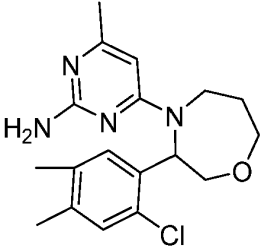
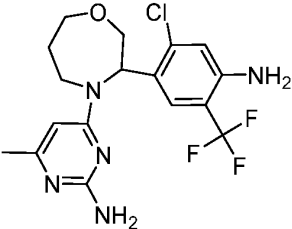
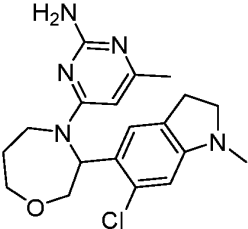
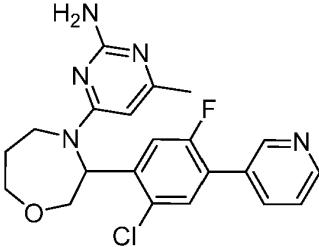
y los compuestos I-211 y I-212 se pueden separar mediante purificación quiral (véase, por ejemplo, Ejemplo 52). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un estereoisómero seleccionado entre los compuestos I-211 a I-212, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

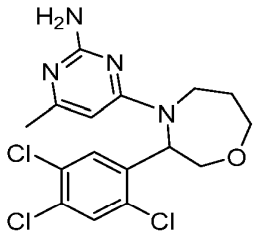
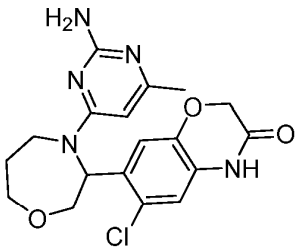
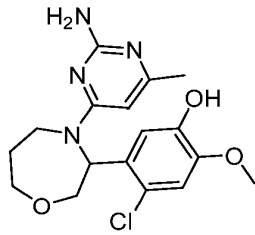
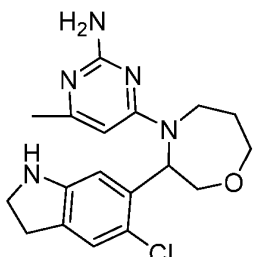
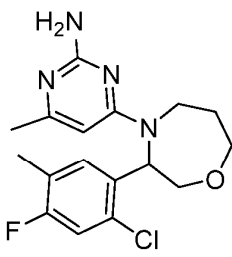
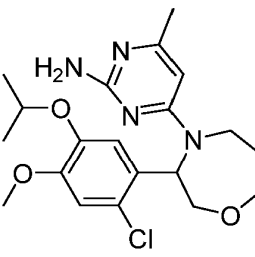
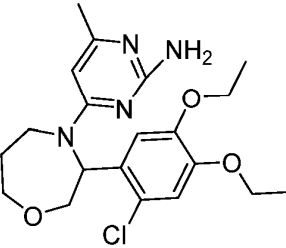
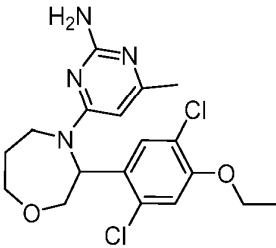
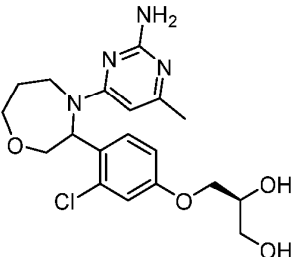
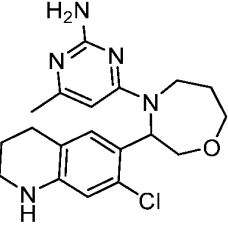
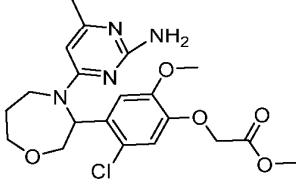
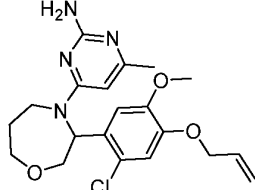
5

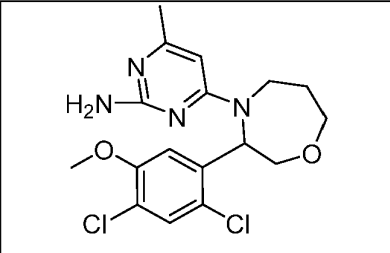
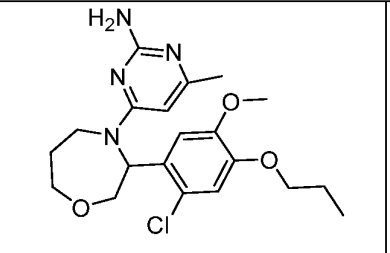
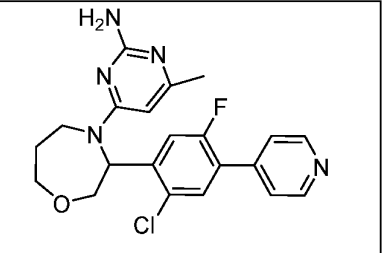
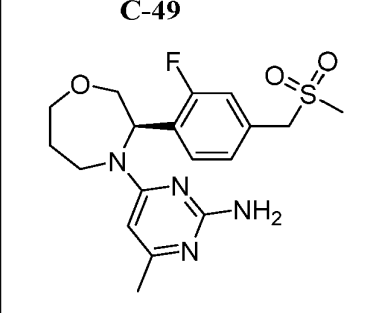
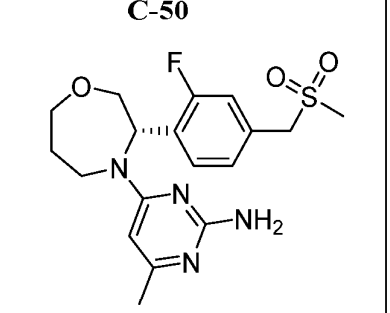
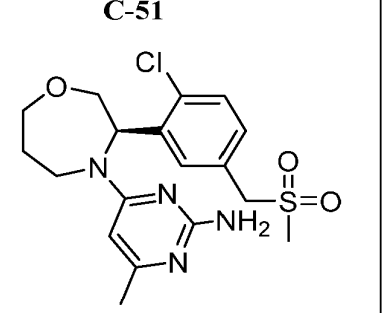
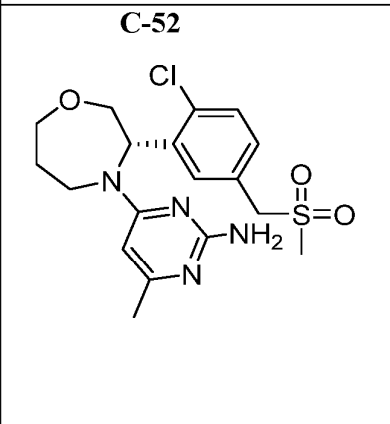
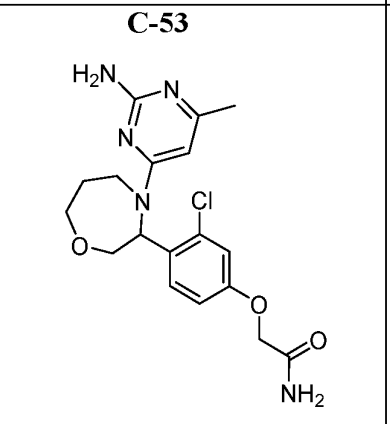
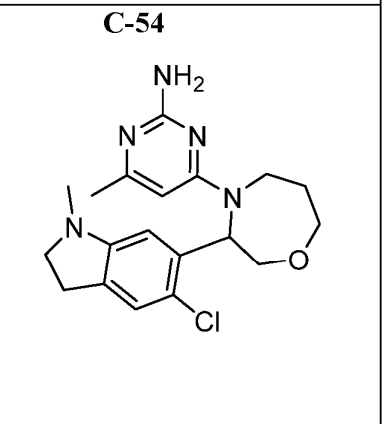
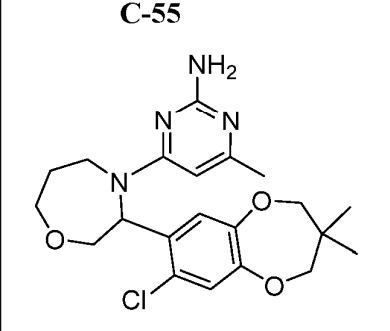
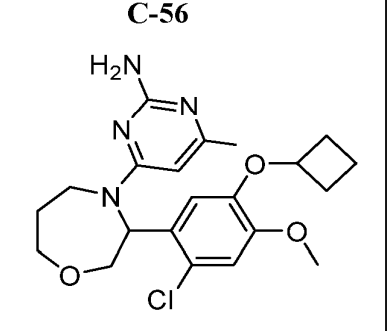
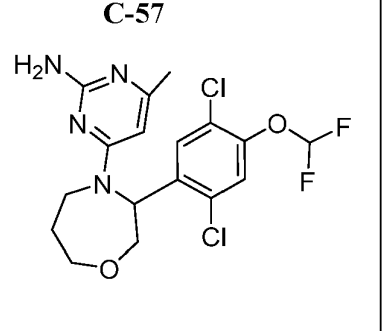
Tabla 2. Compuestos ejemplares

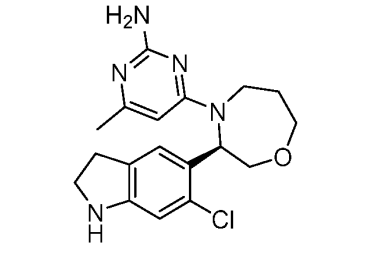
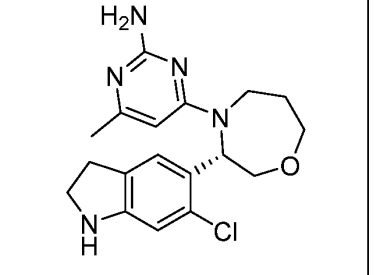
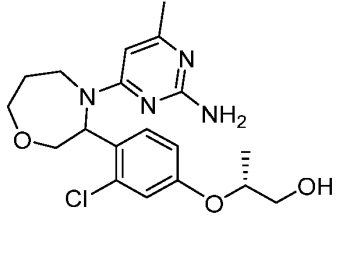
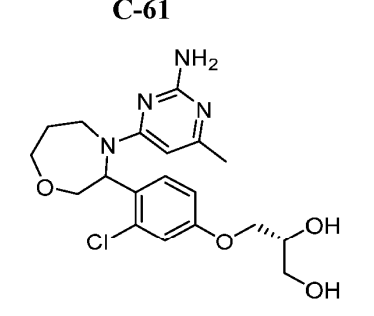
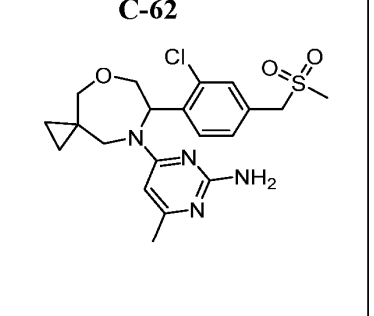
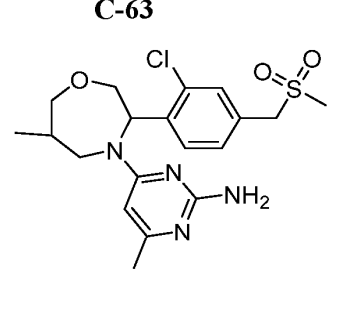
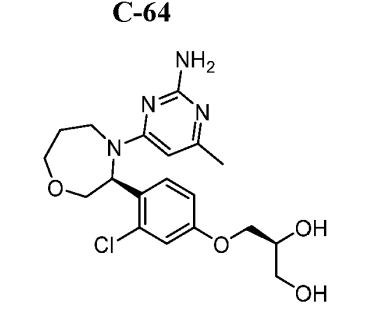
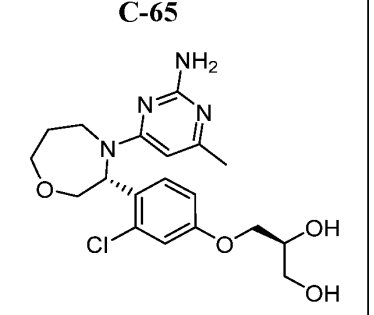
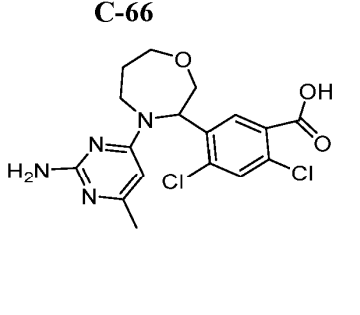
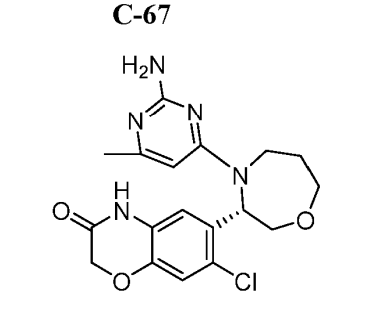
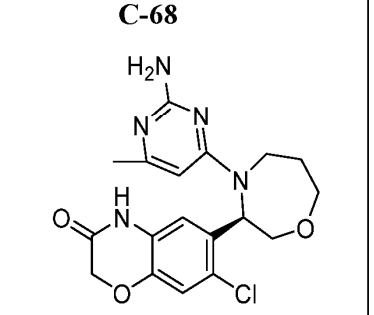
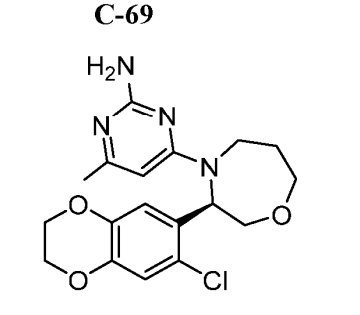
C-1	C-2	C-3
C-4	C-5	C-6
C-7	C-8	C-9

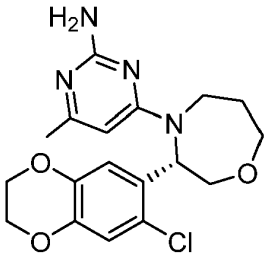
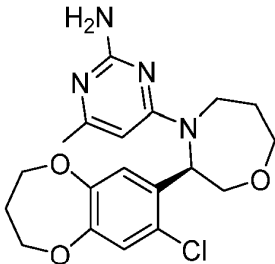
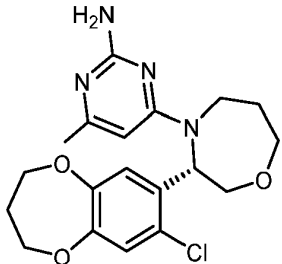
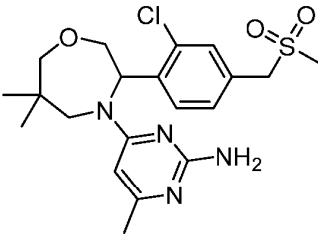
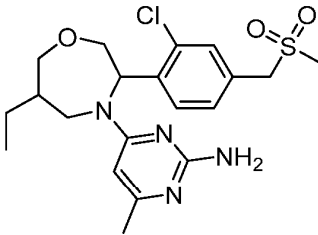
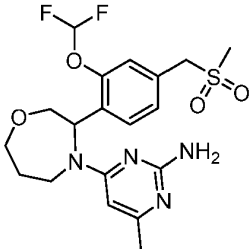
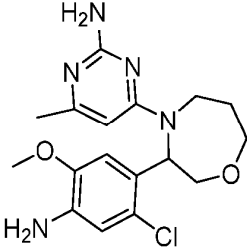
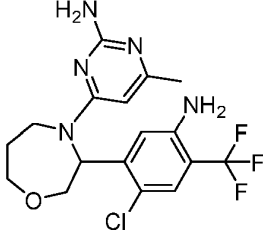
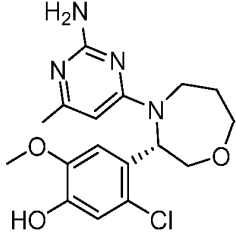
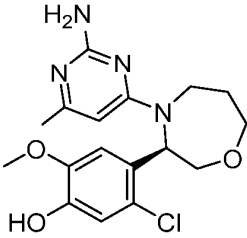
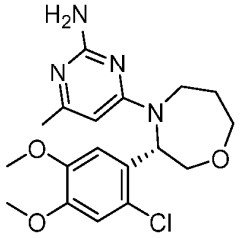
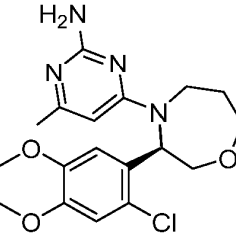
		
C-10	C-11	C-12
		
C-13	C-14	C-15
		
C-16	C-17	C-18
		
C-19	C-20	C-21

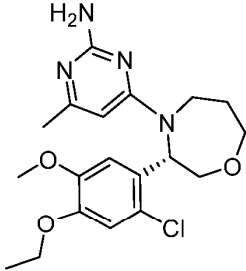
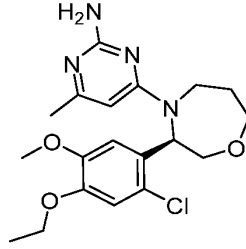
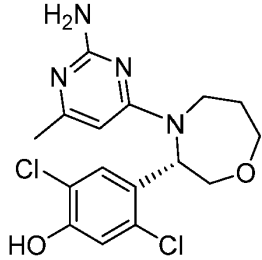
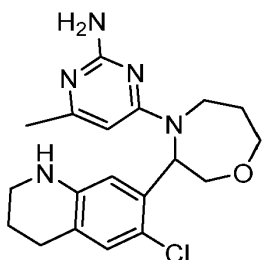
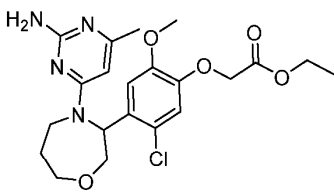
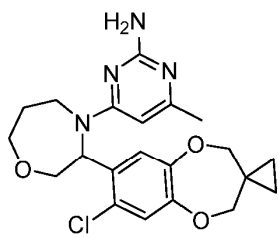
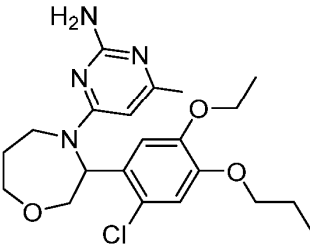
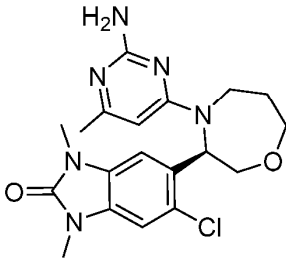
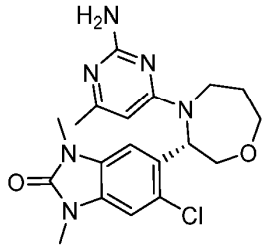
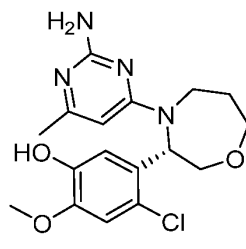
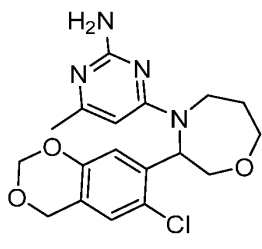
		
C-22	C-23	C-24
		
C-25	C-26	C-27
		
C-28	C-29	C-30
		
C-31	C-32	C-33

C-34 	C-35 	C-36 
C-37 	C-38 	C-39 
C-40 	C-41 	C-42 
C-43 	C-44 	C-45 
C-46	C-47	C-48

		
C-49	C-50	C-51
		
C-52	C-53	C-54
		
C-55	C-56	C-57
		
C-58	C-59	C-60

		
C-61	C-62	C-63
		
C-64	C-65	C-66
		
C-67	C-68	C-69
		
C-70	C-71	C-72

		
C-73	C-74	C-75
		
C-76	C-77	C-78
		
C-79	C-80	C-81
		
C-82	C-83	C-84

C-85 	C-86 	C-87 
C-88 	C-89 	C-90 
C-91 	C-92 	C-93 
C-94 	C-95 	C-96 
C-97	C-98	C-99

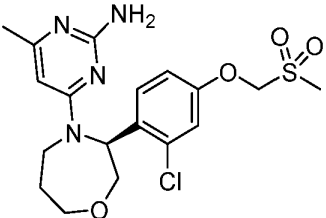
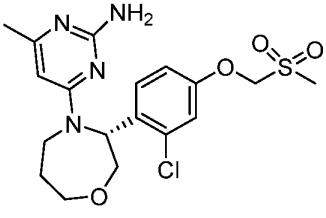
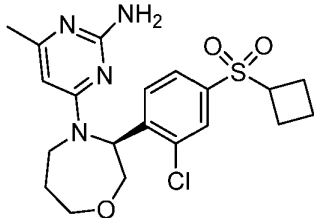
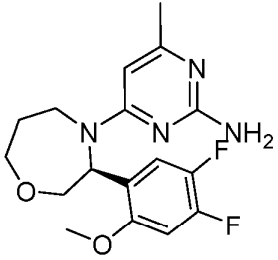
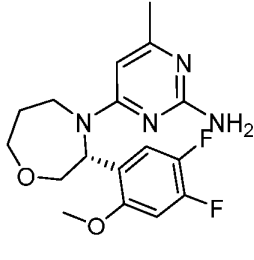
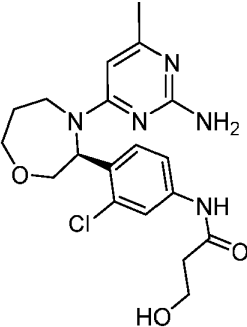
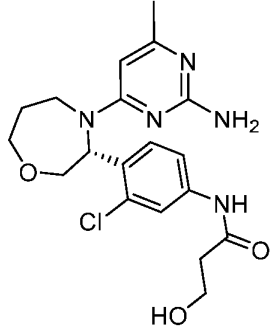
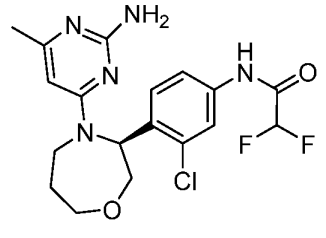
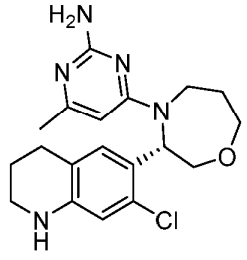
C-100	C-101	C-102
C-103	C-104	C-105
C-106	C-107	C-108
C-109	C-110	C-111
C-112	C-113	C-114

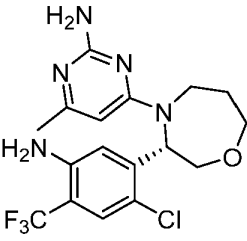
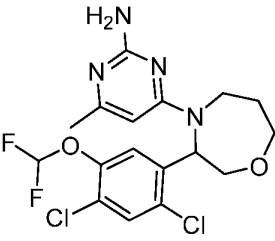
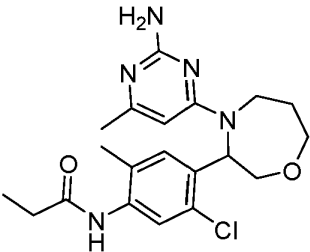
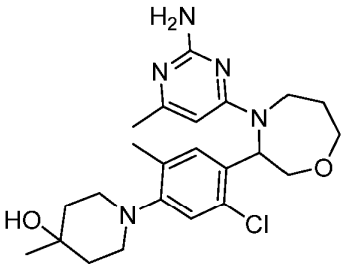
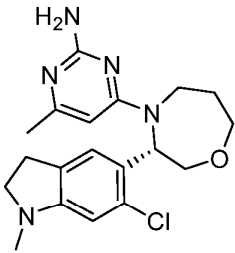
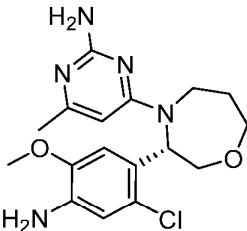
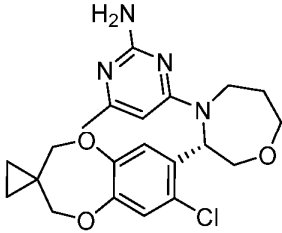
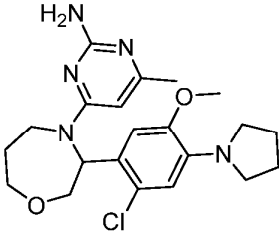
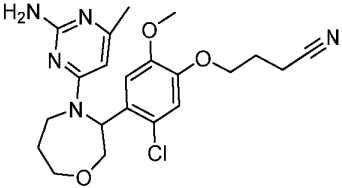
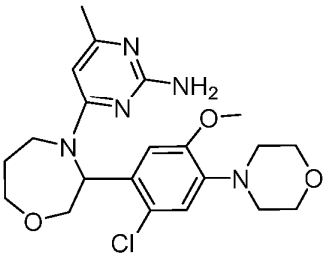
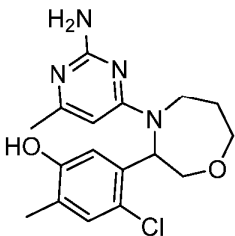
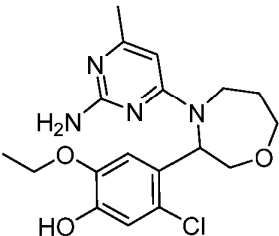
C-115	C-116	C-117
C-118	C-119	C-120
C-121	C-122	C-123
C-124	C-125	C-126
C-127	C-128	C-129

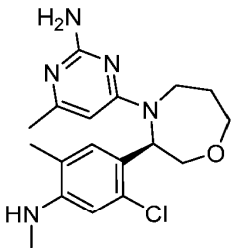
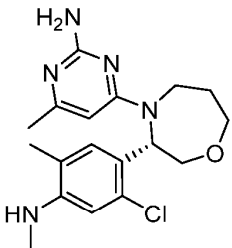
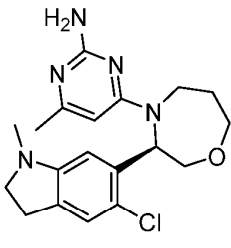
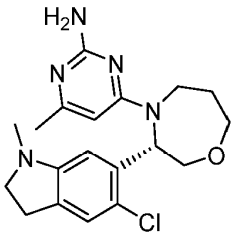
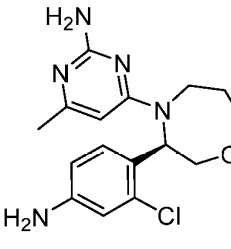
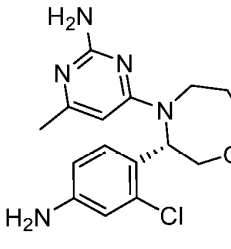
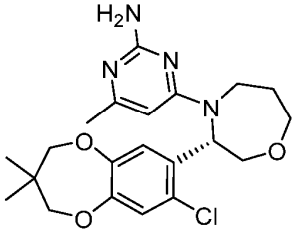
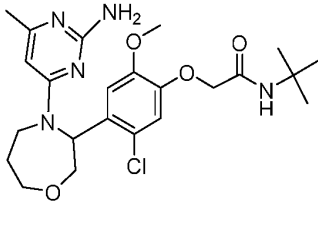
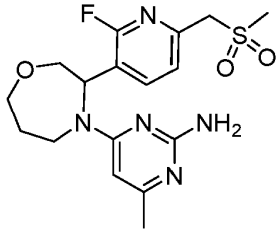
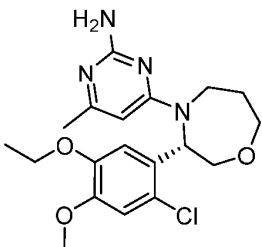
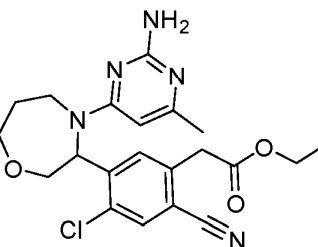
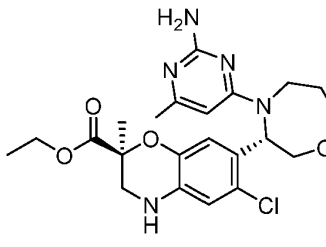
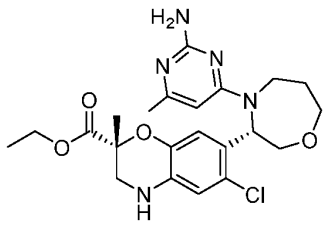
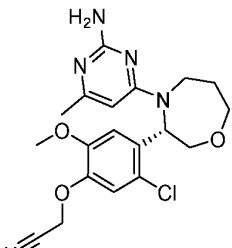
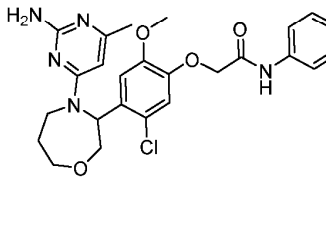
C-130	C-131	C-132
C-133	C-134	C-135
C-136	C-137	C-138
C-139	C-140	C-141
C-142	C-143	C-144

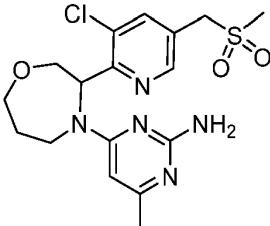
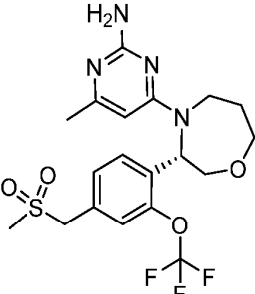
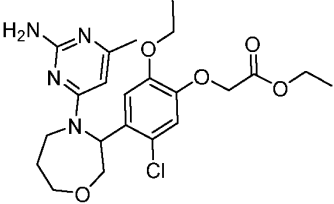
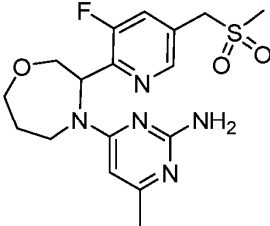
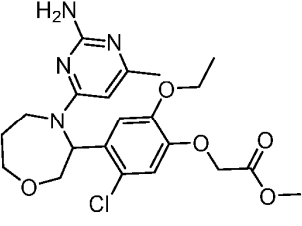
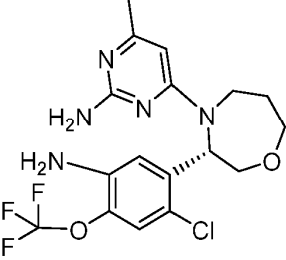
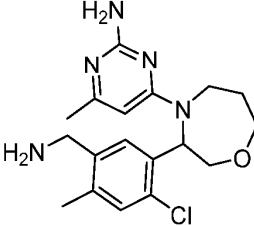
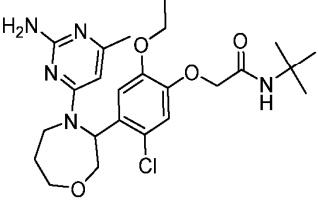
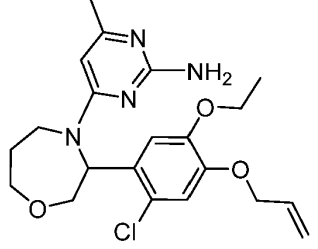
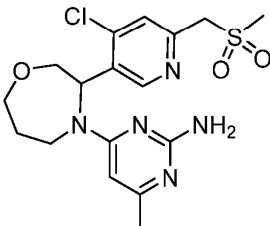
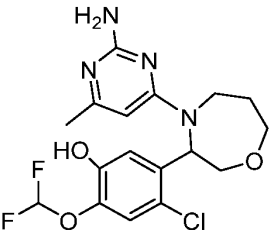
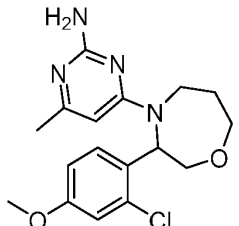
C-145	C-146	C-147
C-148	C-149	C-150
C-151	C-152	C-153
C-154	C-155	

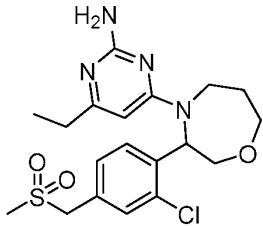
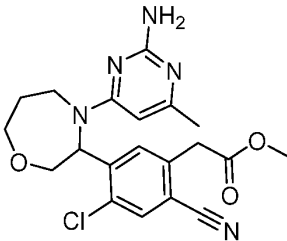
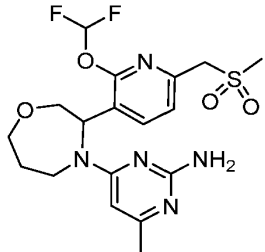
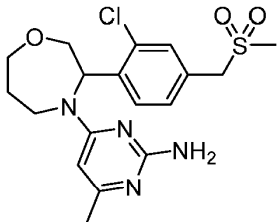
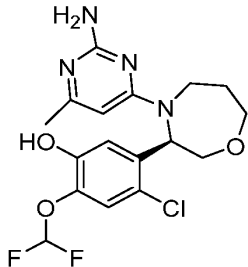
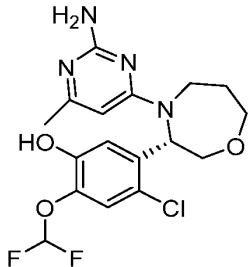
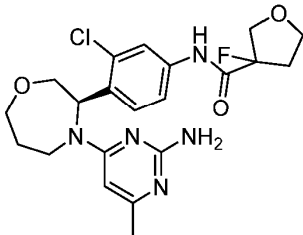
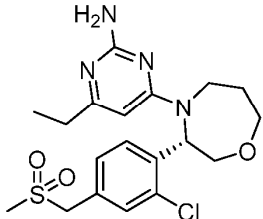
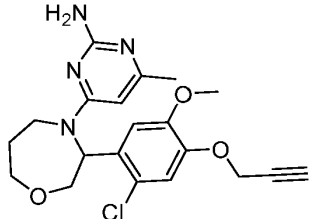
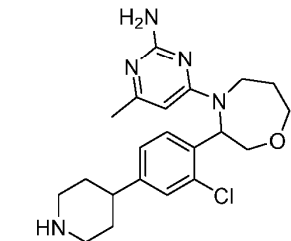
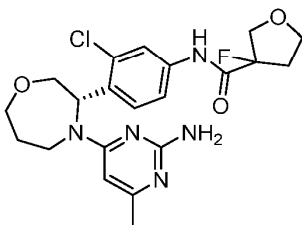
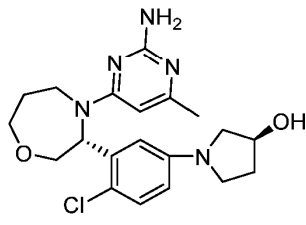
Tabla 2A: Compuestos ejemplares

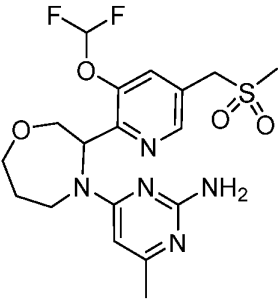
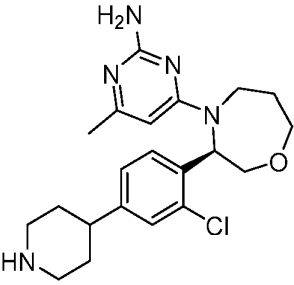
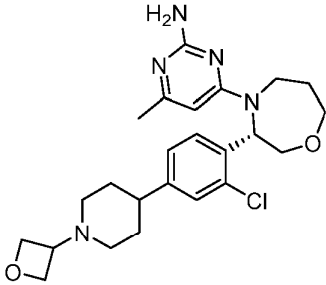
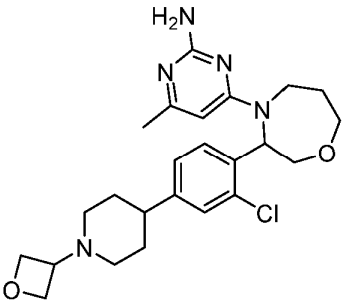
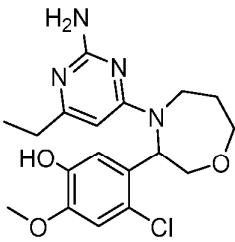
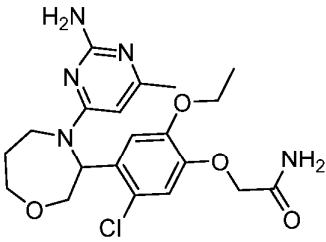
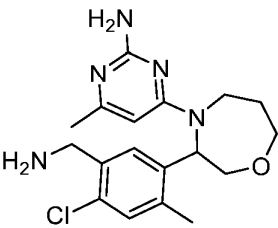
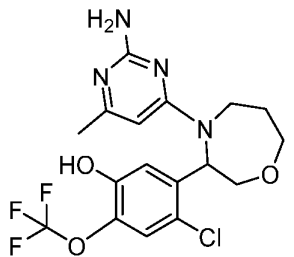
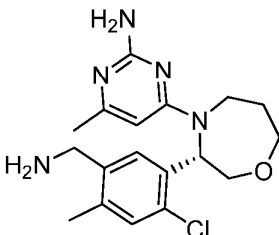
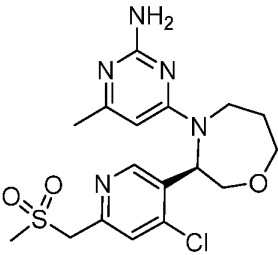
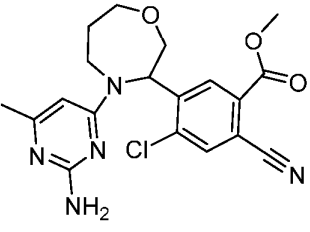
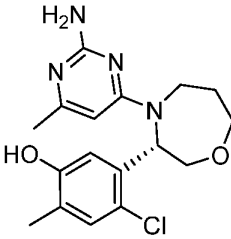
D-1 	D-2 	D-3 
D-4 	D-5 	D-6 
D-7 	D-8 	D-9 
D-10	D-11	D-12

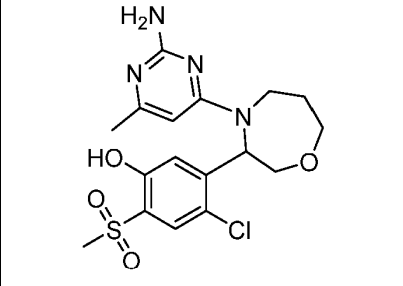
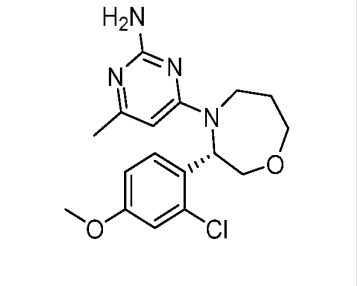
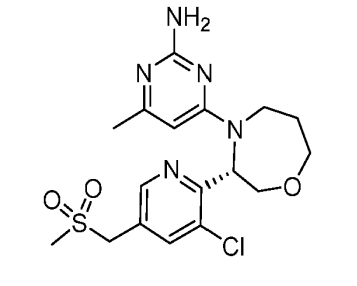
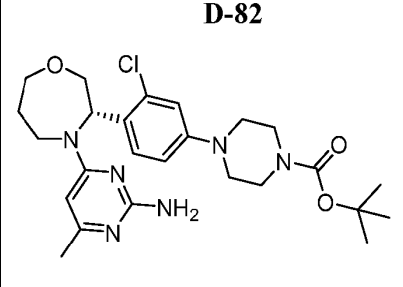
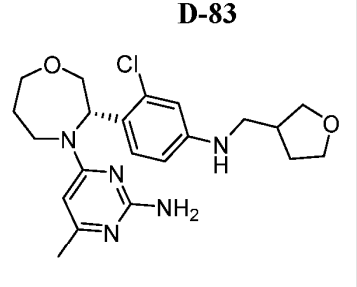
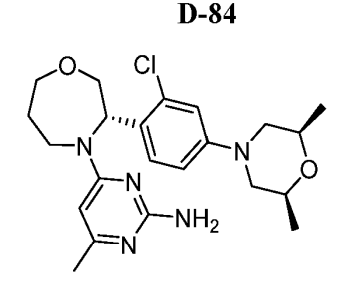
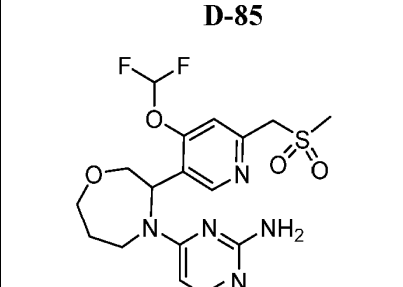
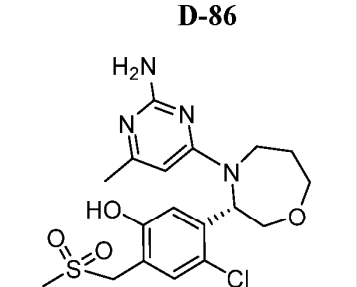
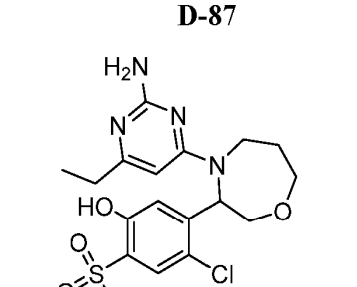
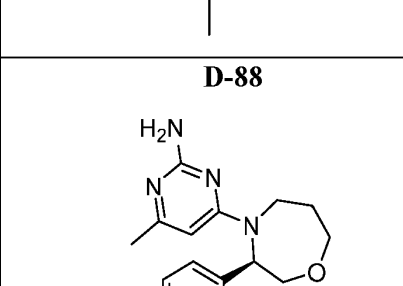
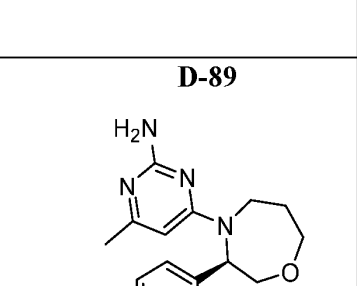
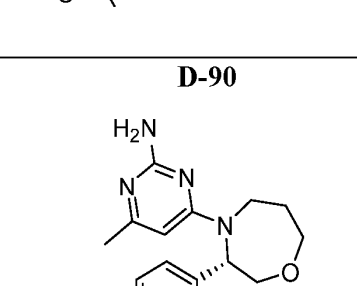
		
D-13	D-14	D-15
		
D-16	D-17	D-18
		
D-19	D-20	D-21
		
D-22	D-23	D-24

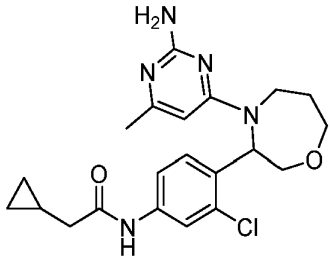
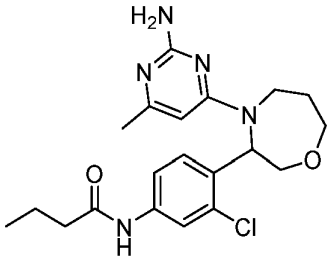
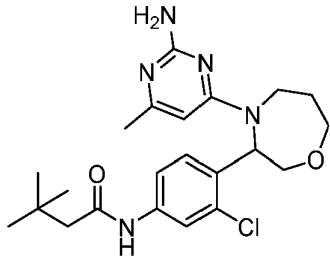
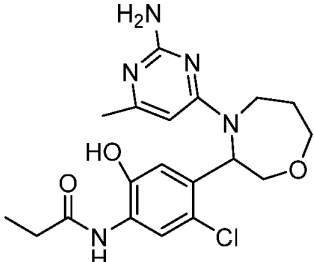
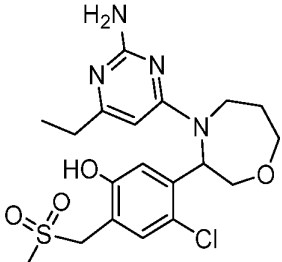
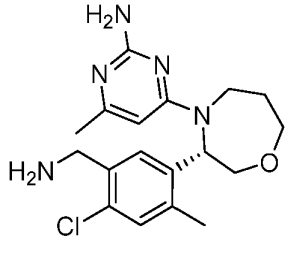
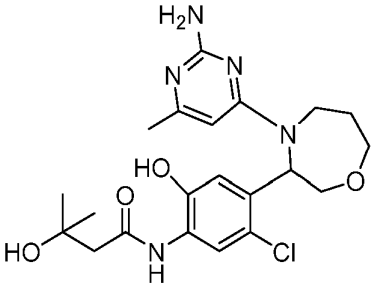
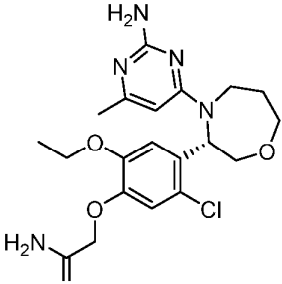
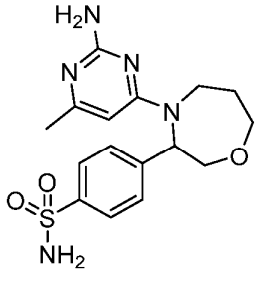
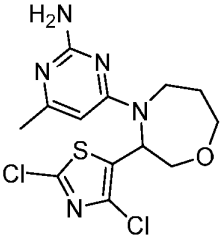
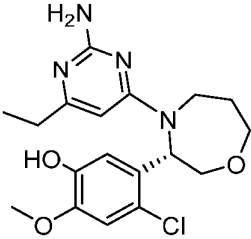
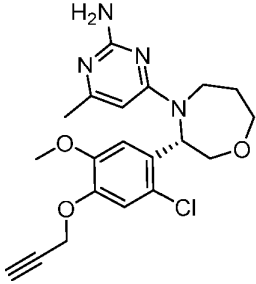
D-25 	D-26 	D-27 
D-28 	D-29 	D-30 
D-31 	D-32 	D-33 
D-34 	D-35 	D-36 
D-37 	D-38 	D-39 

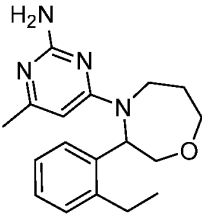
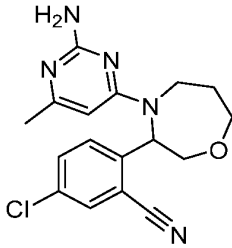
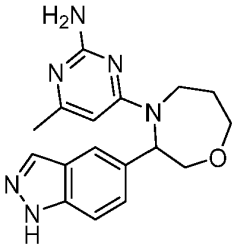
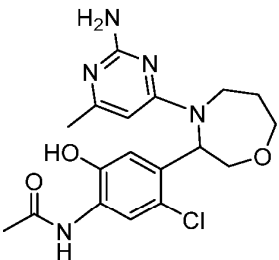
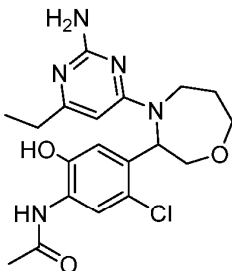
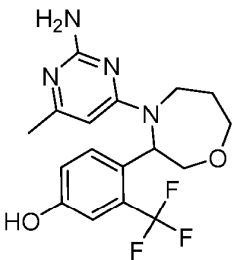
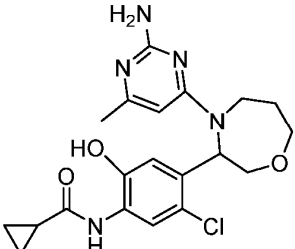
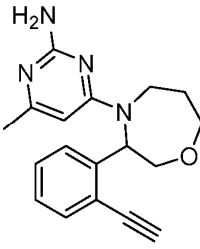
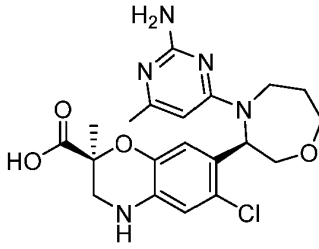
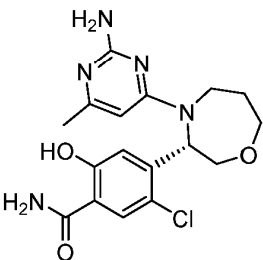
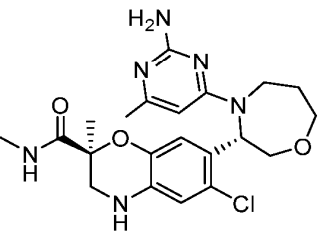
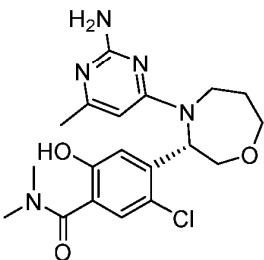
D-40 	D-41 	D-42 
D-43 	D-44 	D-45 
D-46 	D-47 	D-48 
D-49 	D-50 	D-51 
D-52	D-53	D-54

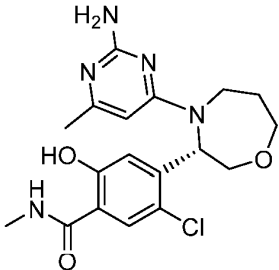
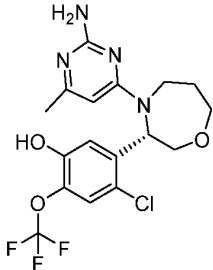
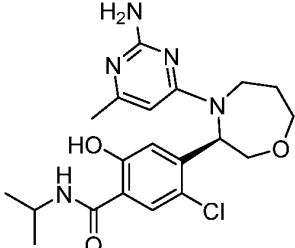
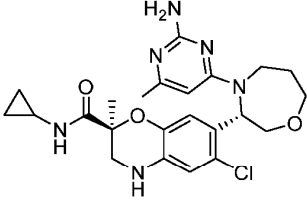
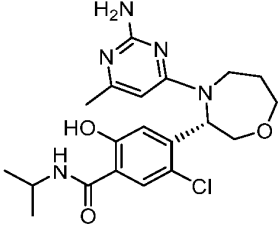
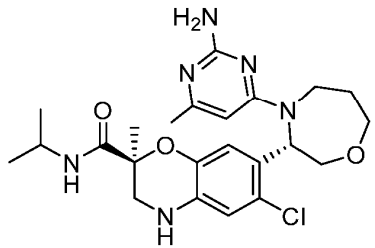
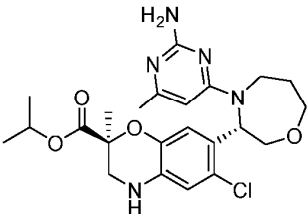
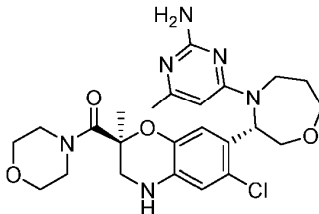
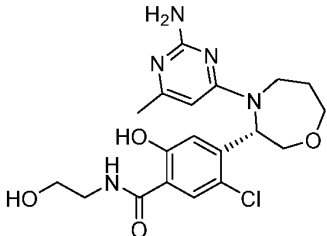
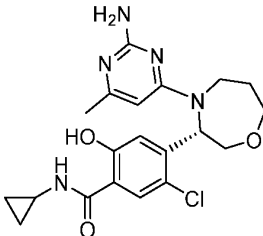
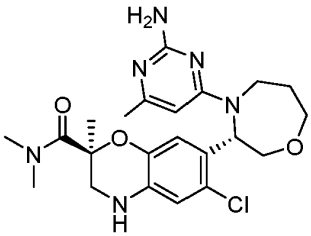
		
D-55	D-56	D-57
		
D-58	D-59	D-60
		
D-61	D-62	D-63
		
D-64	D-65	D-66

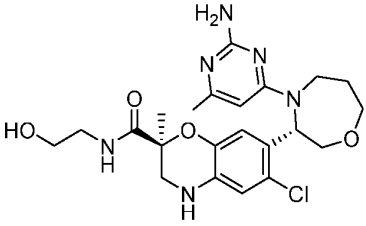
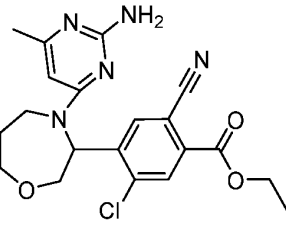
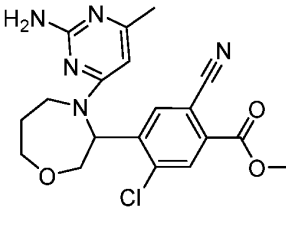
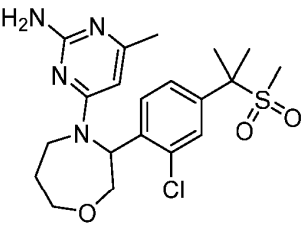
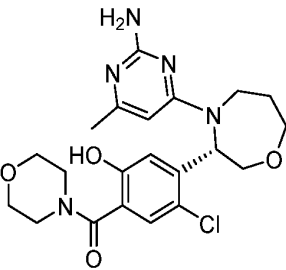
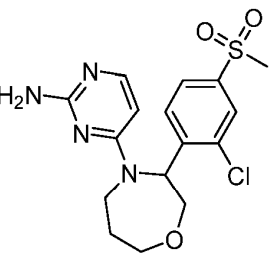
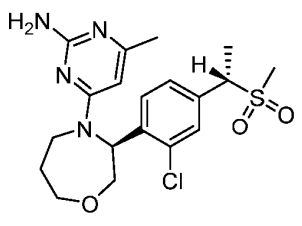
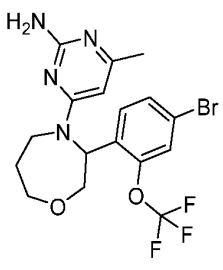
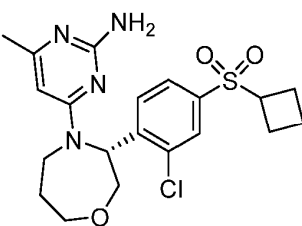
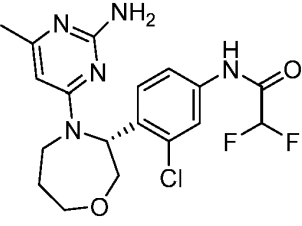
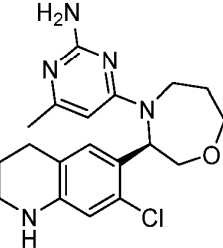
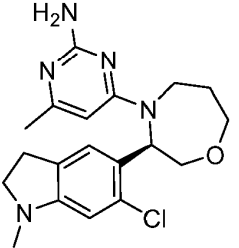
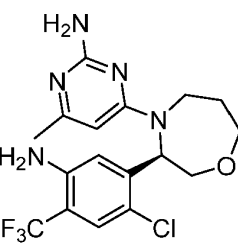
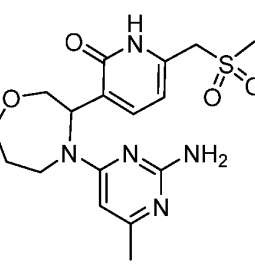
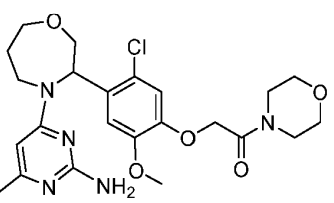
D-67 	D-68 	D-69 
D-70 	D-71 	D-72 
D-73 	D-74 	D-75 
D-76 	D-77 	D-78 
D-79	D-80	D-81

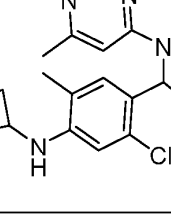
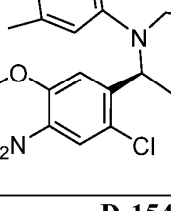
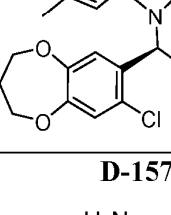
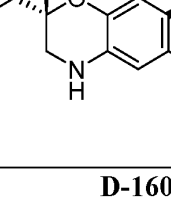
 D-82	 D-83	 D-84
 D-85	 D-86	 D-87
 D-88	 D-89	 D-90
 D-91	 D-92	 D-93

D-94 	D-95 	D-96 
D-97 	D-98 	D-99 
D-100 	D-101 	D-102 
D-103 	D-104 	D-105 
D-106	D-107	D-108

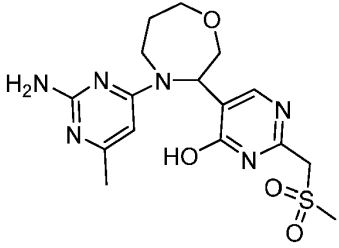
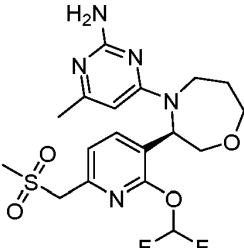
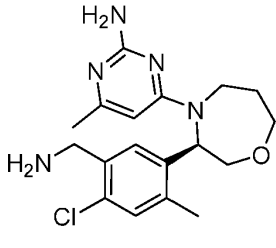
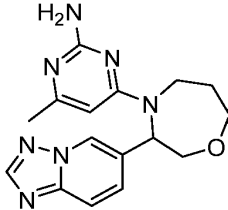
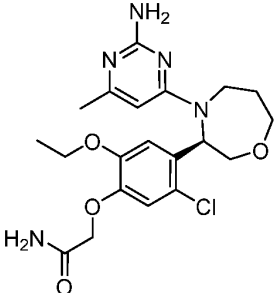
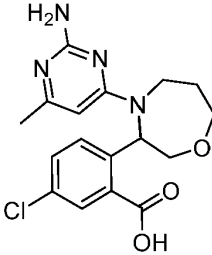
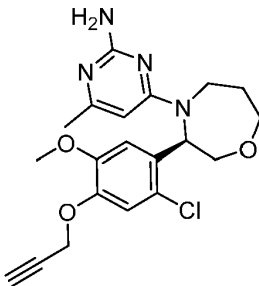
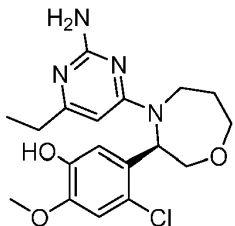
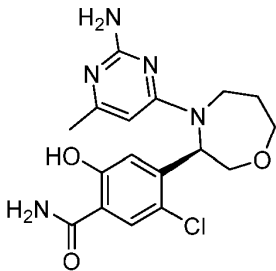
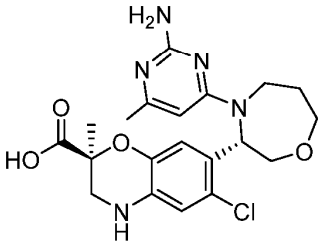
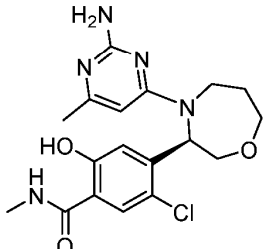
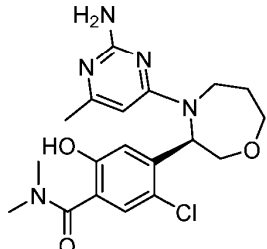
		
D-109	D-110	D-111
		
D-112	D-113	D-114
		
D-115	D-116	D-117
		
D-118	D-119	D-120

		
D-121	D-122	D-123
		
D-124	D-125	D-126
		
D-127	D-128	D-129
		
D-130	D-131	D-132

D-133 	D-134 	D-135 
D-136 	D-137 	D-138 
D-139 	D-140 	D-141 
D-142 	D-143 	D-144 
D-145 	D-146 	D-147 

D-148 	D-149 	D-150 
D-151 	D-152 	D-153 
D-154	D-155	D-156
D-157	D-158	D-159
D-160	D-161	D-162

D-163	D-164	D-165
D-166	D-167	D-168
D-169	D-170	D-171
D-172	D-173	D-174

		
D-175	D-176	D-177
		
D-178	D-179	D-180
		
D-181	D-182	D-183
		
D-184	D-185	D-186

D-187	D-188	D-189
D-190	D-191	D-192
D-193		

4. Métodos generales para proporcionar los presentes compuestos:

- 5 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.

- En los Esquemas a continuación, donde se representa un grupo protector ("PG"), un grupo saliente ("LG") o una condición de transformación particular, un experto en la materia apreciará que otros grupos protectores, grupos salientes y condiciones de transformación también son adecuados y están contemplados. Tales grupos y transformaciones se describen en detalle en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith y J. March, 5ª edición, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1999, y *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia.

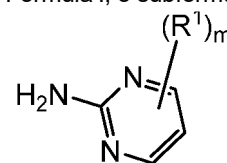
- Como se usa en el presente documento, la frase "grupo saliente" (LG) incluye, pero no se limita a, halógenos (por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, bencenosulfonato, brosilato, nosilato, triflato), diazonio y similares.

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector de oxígeno" incluye, por ejemplo, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, y Philip Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres, alil éteres, éteres, éteres de sililo, éteres de alquilo, éteres de arilalquilo y éteres de alcoxilalquilo. Ejemplos de tales ésters incluyen formiatos, acetatos, carbonatos, y sulfonatos. Ejemplos específicos incluyen formiato, formiato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetilo), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos, tales como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo y p-nitrobencilo. Los ejemplos de tales éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo y otros éteres de trialkilsililo. Los éteres de alquilo incluyen éteres de metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, alilo y aliloxycarbonilo o derivados. Los éteres de alcoxilalquilo incluyen acetales tales como éteres de metoximetilo, metiltiommetilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo y tetrahidropiraniolo. Ejemplos de éteres de arilalquilo incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo y 2- y 4-picolilo.

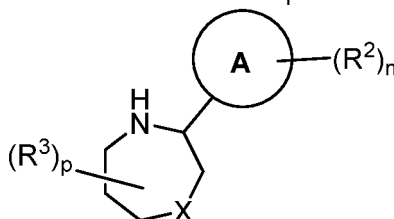
Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, y Philip Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, aralkilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alil aminas, amidas y similares. Los ejemplos de tales grupos incluyen t-butiloxycarbonilo (BOC), etiloxycarbonilo, metiloxycarbonilo, tricloroetiloxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), benciloxycarbonilo (CBZ), alilo, ftalimida, bencilo (Bn), fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo y similares.

Un experto en la materia apreciará que varios grupos funcionales presentes en los compuestos de la invención tales como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, los halógenos y los nitrilos se pueden interconvertir mediante técnicas bien conocidas en la técnica que incluyen, pero no limitado a la reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial e hidratación. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, la totalidad de la cual se incorpora en el presente documento por referencia. Tales interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas antes mencionadas, ya continuación se describen ciertos métodos para sintetizar compuestos de la invención.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas



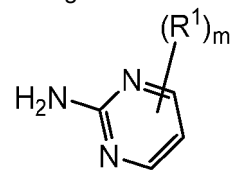
del mismo, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



una sal del mismo y un compuesto de fórmula:

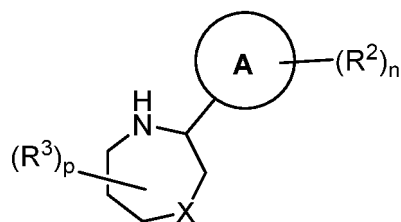
o una sal del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R, X, m, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



, o una sal del mismo, en donde cada uno de R^1 , R y m es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

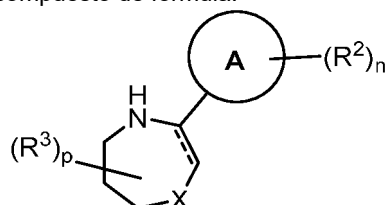
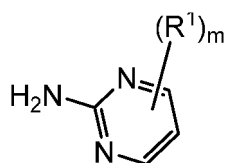
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



, o una sal del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^2 , R^3 , R, X, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

5

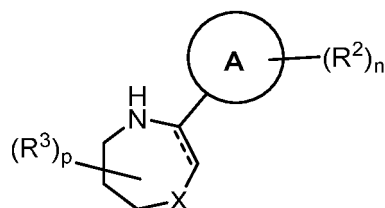
En un aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula I', o subfórmulas del mismo, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



, o una sal del mismo y un compuesto de fórmula: , o una sal del mismo
del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , ----- , R, X, m, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

10

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:

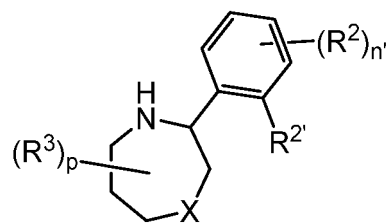
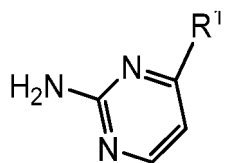


, o una sal del mismo, en donde cada uno del Anillo A, R^2 , R^3 , ----- , R, X, n y p es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

15

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula VII, o una de sus sales, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

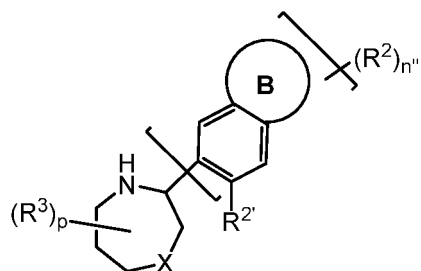
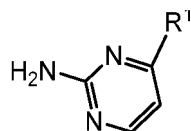
20



, o una sal del mismo y un compuesto de fórmula: , o una sal del mismo
sal del mismo, en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^2' , R^3 , R, X, p y n' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

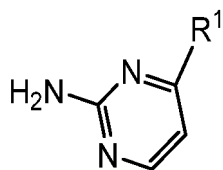
25

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula VIII, o una de sus sales, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



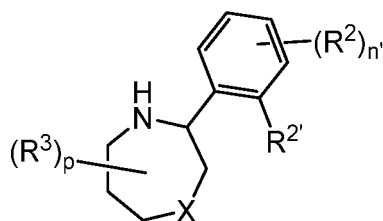
, o una sal del mismo y un compuesto de fórmula: , o una sal del mismo, en donde cada uno del anillo B, R¹, R², R^{2'}, R³, R, X, p y n'' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



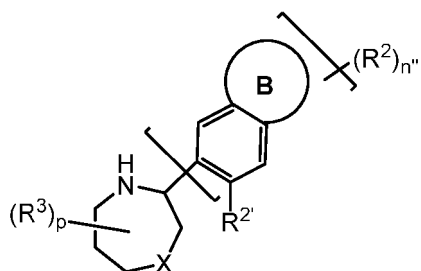
, o una sal del mismo, en donde cada uno de R¹ y R es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



, o una sal del mismo, en donde cada uno de R², R^{2'}, R³, R, X, p y n' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



, o una sal del mismo, en donde cada uno del anillo B, R², R^{2'}, R³, R, X, p y n'' es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

5. Usos, formulación y administración:

composiciones farmacéuticamente aceptables

Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en una composición de la presente invención es tal que es eficaz para provocar la muerte de las células cancerosas en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente

invención es tal que es eficaz para inducir UPR en células cancerosas en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inducir estrés al RE en células cancerosas en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para inducir la liberación de calcio desde el RE a través de WFS1 en células cancerosas en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

- 10 El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero y lo más preferentemente, un ser humano.

La expresión "transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un transportador, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruya la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietilenpolioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un receptor, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un resto o metabolito activo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "resto o metabolito activo del mismo" significa que un metabolito o resto del mismo también da como resultado la muerte celular.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de 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. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de 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 sódico. Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. También pueden usarse otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tween, Span 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 con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los transportadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse 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 derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y

polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante 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 lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más transportadores. Los transportadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuados que contiene los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables. Los transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, 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 suero salino isotónico estéril con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en suero salino isotónico estéril con pH ajustado, tanto con un conservante como sin él, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento, tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según 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 la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables se administran con alimento.

La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una composición en una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera 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.

Debe entenderse también que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica, y el criterio del médico a cargo del tratamiento, y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también variará dependiendo del compuesto concreto en composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares. Según lo dispuesto anteriormente, se ha descubierto que los compuestos descritos en el presente documento son capaces de provocar la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1), que induce estrés al RE y "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR), y da lugar a la muerte.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. Dichos trastornos se describen detalladamente en el presente documento. En algunas realizaciones, un trastorno proliferativo celular es un cáncer caracterizado por la sobreexpresión de wolframina (WFS1) en las células cancerosas. En algunas realizaciones, un cáncer caracterizado

por la sobreexpresión de wolframina (WFS1) se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), mieloma, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de riñón y melanoma. En algunas realizaciones, un método para tratar un trastorno proliferativo celular como se describe en el presente documento comprende además determinar el nivel de expresión de wolframina (WFS1). En algunas realizaciones, el nivel de expresión de wolframina (WFS1) se determina mediante inmunohistoquímica y/o intensidad de sonda de micromatriz.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y la expresión "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que hayan aparecido uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inducir estrés al RE en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inducir la "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para provocar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I-VIII, o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso para provocar la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1) en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I-VIII, o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en la inducción de estrés al RE en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I-VIII, o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en la inducción de la "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR) en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I', o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso para provocar la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1) en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I', o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en la inducción de estrés al RE en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto, para su uso en la inducción de la "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR) en un sujeto que lo necesita.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de la proliferación celular puede someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo*. Las condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto en la presente invención se exponen en los ejemplos a continuación.

Trastornos proliferativos celulares

La presente invención presenta métodos y composiciones para el diagnóstico y pronóstico de trastornos proliferativos celulares (por ejemplo, cáncer) y el tratamiento de estos trastornos. Los trastornos proliferativos celulares descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, cáncer, obesidad y enfermedades dependientes de la proliferación. Dichos trastornos pueden diagnosticarse usando métodos conocidos en la técnica.

Cáncer

El cáncer incluye, en una realización, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no Hodgkiniana), macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, enfermedad de la cadena pesada y tumores sólidos tales como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de

células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma).

En algunas realizaciones, el cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma o retinoblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es neuroma acústico, astrocitoma (por ejemplo, grado I - astrocitoma pilocítico, grado II - astrocitoma de grado bajo, grado III - astrocitoma anaplásico, o grado IV - glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma del SNC, craneofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores de hipófisis, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, por sus siglas en inglés) o schwannoma. En algunas realizaciones, el cáncer es un tipo que se encuentra más comúnmente en niños que en adultos, tal como glioma de tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA, por sus siglas en inglés), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), o tumor rabdoide. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano adulto. En algunas realizaciones, el paciente es un niño o paciente pediátrico.

El cáncer incluye, en otra realización, sin limitación, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y biliar), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, linfoma no Hodgkiniano, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistoadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC, por sus siglas en inglés); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejido blando y hueso; rabdomiosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer de tiroides anaplásico; adenoma adrenocortical; cáncer pancreático; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/de estómago (GIST, por sus siglas en inglés); linfoma; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés); cáncer de glándula salival; glioma o cáncer cerebral; tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST, por sus siglas en inglés) asociados a neurofibromatosis-1; macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, adenoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer que se presenta como un tumor sólido, como un sarcoma, carcinoma o linfoma, que comprende la etapa de administrar un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita. Los tumores sólidos generalmente comprenden una masa anormal de tejido que normalmente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales o cáncer de riñón; carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado; melanoma; cáncer de mama; carcinoma colorrectal o cáncer colorrectal; cáncer de colon; cáncer de recto; cáncer anal; cáncer de pulmón, tales como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) o cáncer de pulmón microcítico (SCLC); cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistoadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC, por sus siglas en inglés); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejido blando y hueso; rabdomiosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer de tiroides anaplásico; carcinoma adrenocortical; cáncer pancreático; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/de estómago (GIST, por sus siglas en inglés); linfoma; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés);

cáncer de glándula salival; glioma o cáncer cerebral; tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1; macroglobulinemia de Waldenstrom; o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), hepatoblastoma, carcinoma colorrectal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, cáncer de cerebro, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejido blando y hueso, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST) asociados a neurofibromatosis-1, macroglobulinemia de Waldenstrom o meduloblastoma.

En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas realizaciones, el cáncer es hepatoblastoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de recto. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario o carcinoma de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer epitelial de ovario. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de las trompas de Falopio. En algunas realizaciones, el cáncer es cistadenocarcinoma seroso papilar. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma seroso papilar uterino (UPSC). En algunas realizaciones, el cáncer es hepatocolangiocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma sinovial de tejido blando y hueso. En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides anaplásico. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma adrenocortical. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático o carcinoma ductal pancreático. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas realizaciones, el cáncer es glioma. En algunas realizaciones, el cáncer son tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNST). En algunas realizaciones, el cáncer es MPNST asociado a neurofibromatosis-1. En algunas realizaciones, el cáncer es macroglobulinemia de Waldenstrom. En algunas realizaciones, el cáncer es meduloblastoma.

La presente invención presenta además métodos y composiciones para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cánceres asociados a virus, incluidos los tumores sólidos asociados al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), tumores sólidos incurables virus del papiloma humano (HPV)-16 positivos y leucemia de linfocitos T del adulto, que está causada por el virus de la leucemia de linfocitos T humanos de tipo I (HTLV-I) y es una forma altamente agresiva de leucemia de linfocitos T CD4+ caracterizada por la integración clonal de HTLV-I en células leucémicas (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); así como tumores asociados a virus en cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma de células de Merkel. (Véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; véanse también <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente cualquiera de los compuestos, sales o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre los cánceres descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tipo melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón microcítico (SCLC). En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma. En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de endometrio. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células renales.

En algunas realizaciones, el tumor se trata deteniendo el crecimiento adicional del tumor. En algunas realizaciones, el tumor se trata reduciendo el tamaño (por ejemplo, volumen o masa) del tumor en al menos un 5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o 99 % con respecto al tamaño del tumor antes del tratamiento. En algunas realizaciones, los tumores se tratan reduciendo la cantidad de tumores en el paciente en al menos un 5 %, 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % o 99 % con respecto a la cantidad de tumores antes del tratamiento.

Los compuestos y composiciones, según el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de un trastorno proliferativo celular. La cantidad exacta necesaria variará entre sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance del criterio médico razonable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se trate y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales 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, preferentemente un mamífero y lo más preferentemente, un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (en forma de polvos, ungüentos o gotas), por vía bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la enfermedad o trastorno que se esté tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes 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, aceite 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 diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico por vía parenteral aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable con frecuencia ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo poco hidrosoluble. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se realiza absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan mediante la formación de matrices microencapsuladas de los polímeros biodegradables tales como polilactidapoliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones de depósito inyectables inmovilizando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o transportadores adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto

activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o transportador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes 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 bentonítica 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 tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando 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. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura 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 control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o los principios activos solo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y/o colirios también están incluidos en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

En alguna realización, la invención se refiere a un método para inducir estrés al RE en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En alguna realización, la invención se refiere a un método para inducir "respuesta a proteínas desplegadas" (UPR) en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un método para provocar la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1) en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

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.

Administración conjunta de agentes terapéuticos adicionales

- 5 Dependiendo de la afección o enfermedad particular, que se va a tratar, también pueden estar presentes en las composiciones de la invención agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una afección o enfermedad particular, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se va a tratar".
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección divulgada que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrar conjuntamente de manera simultánea o secuencial una cantidad eficaz de uno o más compuestos terapéuticos adicionales, tales como los
- 15 descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método incluye la administración conjunta de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el método incluye la administración conjunta de dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la combinación del compuesto divulgado y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúa sinérgicamente.
- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto terapéutico inmunoestimulador. En algunas realizaciones, el compuesto terapéutico inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo toll, o un activador de RORyt.
- 25 En algunas realizaciones, el método comprende además administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente que lo necesita tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto terapéutico inmunoestimulador y un inhibidor de puntos de control inmunitario.
- 30 Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck & Co.), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en ensayos de
- 35 cáncer de fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo anti-OX40 agonista (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900), cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cánceres avanzados (NCT02737475).
- 40 Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también denominado 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en linfoma difuso de linfocitos B grandes (NCT02951156) y en cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y
- 45 glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).
- Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen varilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics) un anticuerpo anti-CD27 agonista, en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, carcinoma de
- 50 ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).
- Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (GITR, por sus siglas en inglés) inducido por glucocorticoides. Los agonistas de GITR que
- 55 se están estudiando en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo anti-GITR agonista, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos y linfoma (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo anti-GITR agonista, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos (NCT02132754) y MED11873 (Medimmune/AstraZeneca), una
- 60 molécula ligando de GITR hexamérica agonista con un dominio Fc de IgG1 humana, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).
- Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas del coestimulador de linfocitos T inducible (ICOS, también conocido como CD278). Los agonistas de ICOS que se están
- 65 estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck & Co.), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en fase 1 (NCT02723955); JTX-2011

(Jounce Therapeutics), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en fase 1 (NCT02904226).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores del receptor de tipo inmunoglobulina de células citolíticas naturales (KIR, por sus siglas en inglés). Los inhibidores de KIR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263) y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); e IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres dominios de la cola citoplasmática larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de CD47 de la interacción entre CD47 y la proteína reguladora de señales alfa (SIRPa, por sus siglas en inglés). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y evita la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Terapéutica Trillium), una proteína de fusión recombinante soluble creada al unir el dominio de unión a CD47 aminoterminal de SIRPa con el dominio Fc de IgG1 humana, actúa al unirse al CD47 humano y evitar que suministre su señal de "no fagocitar" a los macrófagos, se encuentra en ensayos clínicos en fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Cel gene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING, también conocida como proteína transmembrana 173 o TMEM173). Los agonistas de STING que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck & Co.), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cánceres metastásicos y avanzados (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); y IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer de páncreas (NCT03153410), melanoma (NCT03101254) y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 (metilamida del ácido 4-[2((1R,2R)-2-hidroxyciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloxilo]-piridin-2-carboxílico, Novartis), un inhibidor disponible por vía oral de CSF1R, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores del receptor NKG2A. Los inhibidores del receptor NKG2A que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab o pidilizumab.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO), un inhibidor de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), un inhibidor de CDK4/CDK6, o un inhibidor de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K).

En algunas realizaciones, el inhibidor de IDO se selecciona de epacadostat, indoximod, capmanitib, GDC-0919, PF-06840003, BMS:F001287, Phy906/KD108, o una enzima que descompone la quinurenina.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PARP se selecciona de olaparib, rucaparib, niraparib, iniparib, talazoparib o veliparib.

En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat, romidepsina, panobinostat, belinostat, entinostat o chidamida.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib, ribociclib, abemaciclib o trilaciclib.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente que lo necesita tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO), un inhibidor de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), un inhibidor de CDK4/CDK6, o un inhibidor de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), y un tercer agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab o pidilizumab.

Otro agente terapéutico inmunoestimulador que puede usarse en la presente invención es la interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). La rhIL-15 se ha probado en la práctica clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y las leucemias (NCT02689453). Otro agente terapéutico inmunoestimulador que puede usarse en la presente invención es la interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12). Otro agente inmunoterapéutico basado en IL-15 adecuado es la IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena en forma de complejo con la cadena alfa del receptor de IL-15 de la proteína de unión a IL-15 soluble (IL15:slIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no microcítico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). La interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) se ha probado en la práctica clínica para muchas indicaciones oncológicas, por ejemplo, como terapia para el linfoma (NM-IL-12, Neumedicines, Inc.), (NCT02544724 y NCT02542124).

En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K se selecciona de idelalisib, alpelisib, taselisib, pictilisib, copanlisib, duvelisib, PQR309 o TGR1202.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita, en donde dicho método comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente terapéutico basado en platino, un taxano, un inhibidor de nucleósidos, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico basado en platino se selecciona de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, picoplatino o satraplatino.

En algunas realizaciones, el taxano se selecciona de paclitaxel, docetaxel, paclitaxel unido a albúmina, cabazitaxel, o SID530.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, síntesis de proteínas, replicación celular, o de otro modo interferirá con la replicación de células que proliferan rápidamente se selecciona de trabectedina, mecloretamina, vincristina, temozolomida, citarabina, lomustina, azacitidina, mepesuccinato de omacetaxina, asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*, mesilato de eribulina, capacetina, bendamustina, ixabepilona, nelarabina, clorafabina, trifluridina o tipiracilo.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar a dicho paciente un tercer agente terapéutico, tal como un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al paciente que lo necesita tres agentes terapéuticos seleccionados de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente terapéutico seleccionado de un agente terapéutico basado en platino, un taxano, un inhibidor de nucleósidos, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, síntesis de proteínas, replicación celular, o inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente, y un tercer agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de puntos de control inmunitario.

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab o pidilizumab.

En algunas realizaciones, cualquiera de los métodos anteriores comprende además la etapa de obtener una muestra biológica del paciente y medir la cantidad de un biomarcador relacionado con la enfermedad.

En algunas realizaciones, la muestra biológica es una muestra de sangre.

En algunas realizaciones, el biomarcador relacionado con la enfermedad se selecciona de linfocitos T CD8+ circulantes o la proporción de linfocitos T Cd8+:linfocitos Treg.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer avanzado, que comprende administrar un compuesto divulgado en el presente documento o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo, ya sea como agente único (monoterapia), o en combinación con un agente quimioterapéutico, un agente terapéutico dirigido, tal como un inhibidor de cinasa y/o una terapia inmunomoduladora, tal como un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un anticuerpo contra PD-1. PD-1 se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibidor PDL-1, anulando así la capacidad de los tumores para suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral del hospedador.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de cinasa o un antagonista de VEGF-R. Los inhibidores de VEGF y los inhibidores de cinasa aprobados útiles en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche) un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como VEGF Trap (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi), inhibidores de VEGFR, tal como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); inhibidores de Raf, tal como sorafenib (Nexavar®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech/Roche); inhibidores de MEK, tal como cobimetanib (Cotellic®, Exelixis/Genentech/Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); inhibidores de la tirosina cinasa Bcr-Abl, tal como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, BristolMyersSquibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de Her2 y EGFR, tal como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de c-Met y VEGFR2, tal como cabozantinib (Cometriq®, Exelixis); e inhibidores multicinasa, tal como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); inhibidores de ALK, tal como crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech/Roche); inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, tal como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacocyclics/Janssen); e inhibidores del receptor Flt3, tal como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

Otros inhibidores de cinasas y antagonistas de VEGF-R que están en desarrollo y pueden usarse en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncology); dovitinib (TKI258, Novartis); Chiauianib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547.632 (Pfizer); foretinib (Exelixis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, angiogénesis y captación de glucosa. Los inhibidores de mTOR aprobados útiles en la presente invención incluyen everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Los inhibidores de PARP aprobados útiles en la presente invención incluyen olaparib (Lynparza®, AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); y niraparib (Zejula®, Tesaro). Otros inhibidores de PARP que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). Los inhibidores de PI3K aprobados útiles en la presente invención incluyen idelalisib (Zydelig®, Gilead). Otros inhibidores de PI3K que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen alpelisib (BYL719, Novartis); taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (anteriormente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquar Therapeutics, Suiza); y TGR1202 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del proteasoma. Los inhibidores del proteasoma aprobados útiles en la presente invención incluyen bortezomib (Velcade®, Takeda); carfilzomib (Kyprolis®, Amgen); e ixazomib (Ninlaro®, Takeda).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). Los inhibidores de HDAC aprobados útiles en la presente invención incluyen vorinostat (Zolinza®, Merck & Co.); romidepsina (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); y belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals). Otros inhibidores de HDAC que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK 4/6. Los inhibidores de CDK 4/6 aprobados útiles en la presente invención incluyen palbociclib (Ibrance®, Pfizer); y ribociclib (Kisqali®, Novartis). Otros inhibidores de CDK 4/6 que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). Los

inhibidores de IDO que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); y una enzima que descompone la quinurenina (Kynase, Kyn Therapeutics).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista del factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®, Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen cetuximab (Erbix®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de aromatasa. Los inhibidores de aromatasa aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazole (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista de la vía de hedgehog. Los inhibidores de la vía de hedgehog aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del ácido fólico. Los inhibidores del ácido fólico aprobados útiles en la presente invención incluyen pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor 4 de quimiocinas CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 que se están estudiando que pueden ser útiles en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de arginasa. Los inhibidores de arginasa que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas en la superficie celular de las células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que pueden usarse en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech); ibritumomab (anti-CD20 e Yttrium-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (antiglicolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionada a emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotina (conjugado anti-CD30-fármaco, Adcetris®, Seattle Genetics).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados útiles en la presente invención incluyen irinotecán (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecán (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de topoisomerasa que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de nucleósidos u otro agente terapéutico que interfieren con la síntesis normal de ADN, síntesis de proteínas, replicación celular o inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente. Dichos inhibidores de nucleósidos u otros agentes terapéuticos incluyen trabectedina (agente alquilante de guanidina, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco del agente alquilante 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck & Co.); inyección de citarabina (ara-C, análogo anti metabólico de citidina, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo de nucleósido de pirimidina de citidina, Vidaza®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®); asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* (enzima para el

agotamiento de asparagina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimetabólico basado en tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimetabólico basado en tubulina, Jevtana®, Sanofi-Aventis); capacetina (inhibidor de la timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado bifuncional de mecloretamina, que se cree que forma entrecruzamientos de ADN entre cadenas, Treanda®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de la epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimetabólico basado en tubulina, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco del análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de la ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo de la desoxicitidina, Cloar®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósido basado en timidina e inhibidor de timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico basado en platino, también conocido como platinos. Los platinos provocan el entrecruzamiento del ADN, de manera que inhiben la reparación del ADN y/o la síntesis del ADN, principalmente en células que se reproducen rápidamente, tales como células cancerosas. Los agentes terapéuticos basados en platino aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen cisplatino (Platinol®, Bristol-Myers Squibb); carboplatino (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb; además, Teva; Pfizer); oxaliplatino (Eloxitin® Sanofi Aventis); y nedaplatino (Aqupla®, Shionogi). Otros productos terapéuticos basados en platino que se han sometido a pruebas clínicas y que pueden usarse en la presente invención incluyen picoplatino (Poniard Pharmaceuticals); y satraplatino (JM-216, Agennix).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un compuesto de taxano, que causa la ruptura de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. Los compuestos de taxano aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®; Abraxis/Celgene) y cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis). Otros compuestos de taxano que se han sometido a pruebas clínicas y que pueden usarse en la presente invención incluyen SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteínas antiapoptóticas, tal como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (Blinxtyo®, Amgen). Otros agentes terapéuticos dirigidos a proteínas apoptóticas que se han sometido a pruebas clínicas y que pueden usarse en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional que interfiere con la síntesis o actividad de los andrógenos. Los inhibidores de los receptores de andrógenos aprobados útiles en la presente invención incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas/Medivation); inhibidores aprobados de la síntesis de andrógenos incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor/Ortho); antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina aprobado (GnRH) (degaralix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un modulador selectivo de receptor de estrógenos (SERM, por sus siglas en inglés), que interfiere con la síntesis o actividad de los estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli Lilly).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la resorción ósea. Un agente terapéutico aprobado que inhibe la resorción ósea es denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, evita la unión a su receptor RANK, se encuentra en la superficie de los osteoclastos, sus precursores, y células gigantes similares a osteoclastos, que media la patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Otros agentes terapéuticos aprobados que inhiben la resorción ósea incluyen bisfosfonatos, tal como el ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras p53 primarias, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas supresoras p53 que se están estudiando y que se pueden usar en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido básico que se une de manera equipotente y altera la interacción de MDMX y MDM2 con p53. ALRN-6924 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de AML, síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFβ). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta que se están estudiando que pueden usarse en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está probando en la práctica clínica para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, de próstata y renal (NCT 02947165). En algunas realizaciones, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se están estudiando para melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer de pulmón no microcítico (NCT02581787). Adicionalmente, en algunas

realizaciones, el agente terapéutico adicional es una trampa TGF-beta, tal como se describe en Connolly *et al.* (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978.

Agentes terapéuticos administrados conjuntamente adicionales - Agentes terapéuticos dirigidos y fármacos inmunomoduladores

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente terapéutico dirigido o fármaco inmunomodulador. Las terapias adyuvantes con agentes terapéuticos dirigidos o fármacos inmunomoduladores han mostrado una eficacia prometedora cuando se administran solas, pero están limitadas por la aparición de inmunidad tumoral a lo largo del tiempo o la evasión de la respuesta inmunitaria.

En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona un método para tratar cáncer, tal como un cáncer descrito en el presente documento, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional tal como un agente terapéutico dirigido o fármaco inmunomodulador. En algunas realizaciones, el agente terapéutico inmunomodulador induce específicamente la apoptosis de las células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que pueden usarse en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); ingenol mebutato (Picato®, LEO Pharma).

En otras realizaciones, el agente terapéutico inmunomodulador es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (refractario a las hormonas) asintomático o mínimamente sintomático; y talimogén laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia vírica oncolítica genéticamente modificada aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares no resecables en melanoma. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de una terapia vírica oncolítica tal como pexastimogene devacirpvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina cinasa-(TK-) modificado por ingeniería para expresar GM-CSF, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus respiratorio entérico huérfano (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluido el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus modificados por ingeniería para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de linfocitos T, en cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados, tal como en cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus modificado por ingeniería para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia modificados por ingeniería para expresar betagalactosidasa (beta-gal)/beta-glucoronidasa o beta-gal/simportador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, se estudiaron en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus modificado por ingeniería para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en factor de crecimiento de vaccinia y TK modificado por ingeniería para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina en el fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos a mutaciones RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus modificado por ingeniería denominado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) modificado por ingeniería para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, por sus siglas en inglés), que puede modificarse por ingeniería adicionalmente para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de linfocitos T CD8⁺ específica de antígeno.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende administrar a dicho paciente un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un linfocito T modificado por ingeniería para expresar un receptor de antígenos quimérico, o CAR. Los linfocitos T modificados por ingeniería para expresar dicho receptor de antígenos quimérico se denominan linfocitos CAR-T.

Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que pueden proceder de ligandos naturales, fragmentos variables monocatenarios (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de la superficie celular, fusionados con endodominios que son el extremo funcional del receptor de linfocitos T (TCR), como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Al unirse al antígeno, dichos CAR se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el linfocito CAR-T es uno de las descritos en la patente de Estados Unidos 8.906.682 (junio; incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad), que divulga linfocitos CAR-T diseñados para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo receptor de antígenos de linfocitos T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en el linfocito T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento del antígeno en función de la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en linfocitos B malignos. Actualmente se están realizando más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en una amplia gama de indicaciones. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

Agentes terapéuticos adicionales administrados conjuntamente - Fármacos inmunoestimuladores

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar linfocitos T reactivos a tumores activados y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número cada vez mayor de histologías tumorales, incluyendo algunos tipos de tumores que no se han considerado convencionalmente sensibles a inmunoterapia. Véanse, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con RCC que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar cáncer, tal como un cáncer descrito en el presente documento, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con un agente terapéutico adicional tal como un fármaco inmunoestimulador, tal como un inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el compuesto y el inhibidor de puntos de control se administran de manera simultánea o secuencial. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra antes de la dosificación inicial con el inhibidor de puntos de control inmunitario. En determinadas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se administra antes de la dosificación inicial con el compuesto divulgado en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1 o un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck & Co.); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); o atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

Otros inhibidores de puntos de control inmunitarios adecuados para su uso en la presente invención incluyen REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 probado en pacientes con carcinoma basocelular (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma cutáneo de células escamosas (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo IgG1 anti-PD-L1 totalmente humano, en ensayos clínicos para el cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y cáncer gástrico; y PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibidor que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos avanzados o metastásicos. Tremelimumab (CP-675.206; Astrazeneca) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra CTLA-4 que se ha estudiado en ensayos clínicos para varias indicaciones, incluyendo: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer pancreático, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de la cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de linfocitos B grandes, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides anaplásico metastásico, cáncer urotelial, cáncer de las trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejidos blandos y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

Otro paradigma para la inmunoestimulación es el uso de virus oncolíticos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente mediante la administración de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo en combinación con una terapia inmunoestimuladora tal como virus oncolíticos. Los virus oncolíticos inmunoestimuladores aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen talimogén laherpaprepvec (virus del herpes simple vivo, atenuado, Imlygic®, Amgen).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un activador del receptor y huérfano relacionado con el

receptor de ácido retinoico (RORyt). RORyt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y el mantenimiento de los subconjuntos efectores de tipo 17 de linfocitos T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17, tal como las células NK. Un activador de RORyt, que se está estudiando y que se puede utilizar en la presente invención es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agonista o activador de un receptor de tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de linfocitos B, foliculares y otros linfomas (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que pueden usarse en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), que se está estudiando para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02124850) y el cáncer de ovario (NCT02431559).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de la proteína 3 que contiene mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que pueden usarse en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesaro) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en neoplasias malignas avanzadas (NCT02608268).

Otros inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de inmunorreceptores de linfocitos T con dominios Ig e ITIM, o TIGIT, un receptor inmunitario en determinados linfocitos T y células NK. Los inhibidores de TIGIT que pueden usarse en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención también incluyen inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que pueden usarse en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 e IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se está estudiando en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3 y se está estudiando en neoplasias malignas (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, que se están estudiando en melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

Otros agentes inmuno-oncológicos que se pueden usar en la presente invención en combinación con un compuesto divulgado en el presente incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

Otros agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse en la presente invención incluyen glembatumumab vedotina-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo antiglicoproteína NMB (gpNMB) (CR011) unido a MMAE citotóxico. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados con la capacidad de metástasis de las células cancerosas.

Un compuesto de la presente invención también se puede usar ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de puntos de control; inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen a/disminuyen la actividad proteínica o lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteínas o lípidos; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteína de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tal como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

La expresión "inhibidor de puntos de control", como se usa en el presente documento, se refiere a agentes útiles para

prevenir que las células cancerosas eviten el sistema inmunitario del paciente. Uno de los principales mecanismos de subversión de la inmunidad antitumoral se conoce como "agotamiento de linfocitos T", que es el resultado de la exposición crónica a antígenos que ha dado lugar al aumento de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de control inmunitarios para prevenir reacciones inmunitarias descontroladas.

PD-1 y receptores coinhibidores como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, el atenuador de linfocitos B y T (BTLA), CD272), el dominio 3 de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (Tim-3), el gen 3 de activación de linfocitos (Lag-3; CD223), y otros con frecuencia se denominan reguladores de puntos de control. Actúan como "guardianes" moleculares que permiten que la información extracelular dicte si la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular deben continuar.

En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un agente terapéutico biológico o una molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión o una combinación de los mismos. En un aspecto más, el inhibidor de puntos de control inhibe una proteína de puntos de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor de puntos de control interactúa con un ligando de una proteína del punto de control seleccionada de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de linfocitos T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de los mismos. En un aspecto más, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés).

Los inhibidores de puntos de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de manera estadísticamente significativa, las vías inhibitorias del sistema inmunitario. Dichos inhibidores pueden incluir inhibidores de molécula pequeña o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a y bloquean o inhiben los receptores de puntos de control inmunitario o los anticuerpos que se unen a y bloquean o inhiben los ligandos de receptores de puntos de control inmunitario. Las moléculas de puntos de control ilustrativas que se pueden dirigir para el bloqueo o la inhibición incluyen, pero sin limitación, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (pertenece a la familia de moléculas de CD2 y se expresa en todas las NK, $\gamma\delta$, y linfocitos T CD8⁺ ($\alpha\beta$) de memoria), CD160 (también denominado BY55), CGEN-15049, cinasas CHK 1 y CHK2, A2aR y varios ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, pero sin limitación, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Dichos inhibidores de puntos de control pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, otras proteínas de unión, agentes terapéuticos biológicos o moléculas pequeñas, que se unen y bloquean o inhiben la actividad de uno o más de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049. Los inhibidores de puntos de control inmunitario ilustrativos incluyen tremelimumab (anticuerpo que bloquea CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal PD-L1 (anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (bloqueante de PD-1), nivolumab (anticuerpo anti-PD1), CT-011 (anticuerpo anti-PD1), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDL1), BMS-936559 (anticuerpo anti-PDL1), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDL1), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDL1) e ipilimumab (inhibidor de puntos de control anti-CTLA-4). Los ligandos de proteínas de puntos de control incluyen, pero sin limitación, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1 y un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®), y pembrolizumab (Keytruda®).

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®) y tremelimumab.

La expresión "inhibidor de aromatasa", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. La expresión incluye, pero sin limitación, 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 con el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa con el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, como tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel de receptores de estrógenos. La expresión incluye, pero sin limitación, tamoxifeno,

fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el nombre comercial Evista™. El fulvestrant se puede administrar con 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 con receptores de estrógenos positivos, como tumores de mama.

El término "antiandrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero sin limitación, bicalutamida (Casodex™). La expresión "agonista de la gonadorelina", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar con el nombre comercial Zoladex™.

La expresión "inhibidor de topoisomerasa I", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. Se puede administrar irinotecán, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Camptosar™. El topotecán se comercializa con el nombre comercial Hycamptin™.

La expresión "inhibidor de topoisomerasa II", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, las antraciclinas tales como la doxorubicina (incluida la formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial Etopophos™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol La doxorubicina se comercializa con el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirubicina se comercializa con el nombre comercial Farmorubicin™. La idarrubicina se comercializa con el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial Novantrón.

La expresión "agente activo de microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulinas que incluyen, pero sin limitación, 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 con el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial Vinblastin R.P.™. El sulfato de vincristina se comercializa con el nombre comercial Farmistin™.

La expresión "agente alquilante" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial Holoxan™.

La expresión "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero sin limitación, ácido hidroxiámico de suberoilánilida (SAHA).

La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero sin limitación, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tal como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar™.

La expresión "compuesto de platino" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. Se puede administrar carboplatino, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Carboplat™. Se puede administrar oxaliplatino, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con marca comercial Eloxatin™.

La expresión "compuestos que se dirigen a/disminuyen una actividad proteína o lípido cinasa; o una actividad fosfatasa de proteínas o lípidos; o compuestos antiangiogénicos adicionales" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, inhibidores de la proteína tirosina cinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de la lípido cinasa, tales como a) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, por sus siglas en inglés), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés); c) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa Trk o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa Axl; f) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Ret; g) compuestos que se dirigen a, disminuyen o

inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa Kit/SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa c-Kit, que forman parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tales como imatinib; i) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl cinasa) y mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de Parke Davis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de serina/treonina cinasas de proteína cinasa C (PKC) y Raf, miembros de las familias MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclinas (CDK), incluidos los derivados de estaurosporina, tal como midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen UCN-01, safinolol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; Ilmofofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de PI3K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteínas tirosina cinasa, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteínas tirosina cinasa 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; enantiómero (+) de tirfostina B44; tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo de ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR₁ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor tirosina cinasa de EGF, tales como el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GN-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 a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), que incluyen, pero sin limitación, PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de la cinasa PI3 (PI3K) que incluyen, pero sin limitación, 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 a, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las vías del receptor smoothened (SMO), incluyendo, pero sin limitación, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

La expresión "inhibidor de PI3K", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas de la familia de las fosfatidilinositol-3-cinasas, incluyendo, pero sin limitación, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , 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 la presente invención incluyen, pero sin limitación, 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 Bcl-2", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de linfocitos B (Bcl-2), que incluyen, pero sin limitación, ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogossipol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; véase el documento WO2008118802), navitoclax (y análogos del mismo, véase el documento US7390799), NH-1 (Universidad Farmacéutica de Shenayng), obatoclax (y análogos del mismo, véase el documento WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan), y venetoclax. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un agente terapéutico de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

La expresión "inhibidor de BTK", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de Bruton (BTK), incluyendo, pero sin limitación, AVL-292 e ibrutinib.

La expresión "inhibidor de SYK", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina cinasa del bazo (SYK), que incluyen, pero sin limitación, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

En los documentos WO2008039218 y WO2011090760, se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de BTK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con compuestos de la presente invención, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia.

En los documentos WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846, se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de SYK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con compuestos de la presente invención, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia.

En los documentos WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 y WO2007044729 se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de PI3K y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con compuestos de la presente invención, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia.

En los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 y WO2007070514, se pueden encontrar más ejemplos de compuestos inhibidores de JAK y afecciones que se pueden tratar con dichos compuestos en combinación con compuestos de la presente invención, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia.

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

Los ejemplos de inhibidores del proteasoma útiles para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770 y MLN9708.

Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteínas o lípidos p. ej. inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, tal como ácido okadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero sin limitación, ácido retinoico, α -y- o δ -tocoferol o α -y- o δ -tocotrienol.

La expresión inhibidor de la ciclooxigenasa como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, inhibidores de 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 el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

El término "bifosfonatos" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, ácido etridrónico, clodronico, tiludronico, pamidrónico, alendronico, ibandronico, risedronico y zoledronico. El ácido etridrónico se comercializa con el nombre comercial Didronel™. El ácido clodronico se comercializa con el nombre comercial Bonafos™. El ácido tiludronico se comercializa con el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa con el nombre comercial Aredia™. El ácido alendronico se comercializa con el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandronico se comercializa con el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedronico se comercializa con el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledronico se comercializa con el nombre comercial Zometa™. La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina (mTOR) de mamíferos y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

La expresión "inhibidor de heparanasa" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la degradación de heparán sulfato. La expresión incluye, pero sin limitación, PI-88. La expresión "modificador de la respuesta biológica", como se usa en el presente documento, se refiere a una linfocina o interferones.

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

La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero sin limitación, bengamida o un derivado de la misma.

La expresión "inhibidor del proteasoma" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero sin limitación, bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

La expresión "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina,

por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato 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 usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, inhibidores de tirosina cinasas de tipo FMS, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina cinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la linfoma cinasa anaplásica.

Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina cinasa de tipo FMS (Flt-3R) son, especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor cinasa 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 sin limitación, compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, se dirigen a, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la vía del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

La expresión "anticuerpos antiproliferativos", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1 erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos inalterados formados a partir de al menos dos anticuerpos inalterados, y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapias convencionales contra la leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la LMA. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la LMA, tal como daunorrubicina, adriamicina, ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412.

Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo purínico de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasas (HDAC, por sus siglas en inglés), tales como el butirato de sodio y el ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA, por sus siglas en inglés), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricotastina A y compuestos divulgados en el documento US 6.552.065 que incluyen, pero sin limitación, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas de los receptores de somatostatina como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que se dirigen a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. La expresión "radiación ionizante" mencionada anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, significa radiación ionizante que se produce como rayos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta) electromagnéticas. La radiación ionizante se suministra en, pero sin limitación, radioterapia y se conoce en la técnica. Véanse Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita *et al.*, Eds., 4.ª edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993).

También se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de ribonucleótido reductasa. La expresión "aglutinantes de EDG", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. La expresión "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero sin limitación, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra la LLA) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiaurea o 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 de la misma, 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 antirreceptor de VEGF, tal como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugen; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 contra

VEGFR-2, angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica como se usa en el presente documento se refiere a la terapia que usa determinados productos químicos conocidas como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero sódico.

Los esteroides angiostáticos como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocotisol, cortexolona, 17 α -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 sin limitación, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos o derivados de oligonucleótidos antisentido; ARNhc o ARNip; o diversos compuestos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

La estructura de los compuestos activos identificaos por los números de código, genéricos o nombres comerciales se puede adoptar a partir de la edición actual del compendio convencional "El índice Merck" o a partir de bases de datos, por ejemplo, internacional de patente (por ejemplo IMS World Publications).

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

Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos diferentes, adoptando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos diferentes que se escalonan o se administran independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos diferentes. Un compuesto de la presente invención puede administrarse además especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral, o incluso quimioterapia preventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado a partir de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica unitaria, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos principios activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencialmente, o dentro de un periodo de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultáneamente o secuencial en formas farmacéuticas unitarias individuales o conjuntamente en una única forma farmacéutica unitaria. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de tal manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior al necesario en una monoterapia que utilice solamente dicho agente terapéutico. En dichas composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 - 1.000 μ g/kg de peso corporal/día del compuesto terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor

que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos indeseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasas. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención.

Ejemplos

Métodos de síntesis generales

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como que son limitaciones a la misma. A menos que se indique otra cosa, una o más formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos descritos más adelante pueden prepararse in situ y/o aislarse. Todas las formas tautómeras de los compuestos de los ejemplos que se describen a continuación deben considerarse divulgadas. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 2 kPa-13,3 kPa (20-133 mbar)). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la materia (Houben-Weyl 4^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la materia que se muestran en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

equiv. o eq: equivalentes molares
o/n: durante la noche
ta: temperatura ambiente
UV: ultravioleta
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
Tr: tiempo de retención
CLEM o CL-EM: cromatografía líquida-espectrometría de masas
RMN: resonancia magnética nuclear
CC: cromatografía en columna
TLC: cromatografía de capa fina
sat: saturado
ac: acuoso Ac: acetilo
DCM: diclorometano
DCE: dicloroetano
DEA: dietilamina
DMF: dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
ACN o MeCN: acetonitrilo
DIPEA: diisopropiletilamina
EA o EtOAc: acetato de etilo
BINAP: (±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
TEA: trietilamina
THF: tetrahidrofurano
TBS: *tert*-butildimetilsililo
KHMDS: hexametil disililazida potásica
Tf: trifluorometanosulfonato
Ms: metanosulfonilo
NBS: N-bromosuccinimida
EP: éter de petróleo

TFA: ácido trifluoroacético

FA: ácido fórmico

MMPP: monoperoxifalato de magnesio

HATU: Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio

Cy: ciclohexilo

Tol: tolueno

DMP: Peryodinano de Dess-Martin

IBX: ácido 2-yodoxibenzoico

PMB: *p*-metoxibencilo

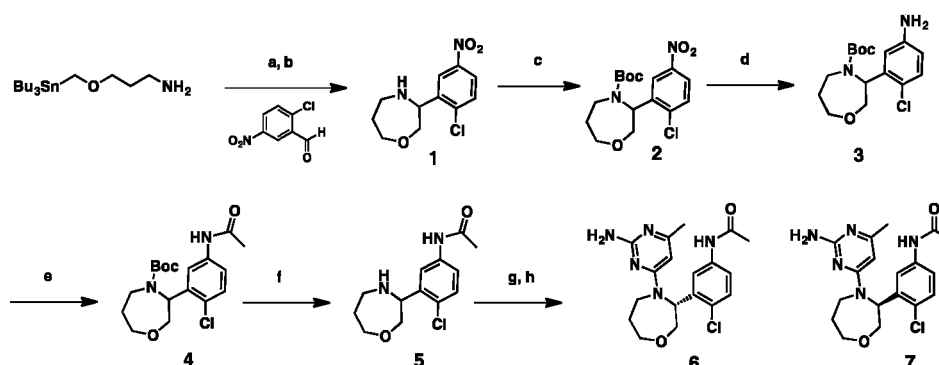
SEM: [2-(Trimetilsilil)etoxi]metilo

XPhos o X-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Información general: Todas las evaporaciones se llevaron a cabo al vacío con un evaporador rotatorio. Las muestras analíticas se secaron al vacío (1-5 mm de Hg) a ta. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice, las manchas se visualizaron mediante luz ultravioleta (214 y 254 nm). La purificación por columna y cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice (malla 200-300). Los sistemas de solventes se reportan como mezclas por volumen. Todos los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker 400 (400 MHz). Los desplazamientos químicos ¹H se informan en valores de δ en partes por millón (ppm) con el disolvente deuterado como patrón interno. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, a = ancho, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración (es decir, número de protones). Los espectros CLEM se obtuvieron en un espectrómetro de masas Agilent 1200 series 6110 o 6120 con ionización por electropulverización y, excepto que se indique lo contrario, la condición general de CLEM fue la siguiente: columna Waters X Bridge C18 (50 mm*4,6 mm*3,5 μm), Caudal: 2,0 ml/min, la temperatura de la columna: 40 °C.

Ejemplo 1

Esquema sintético 1: (*R*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)acetamida (**6**) I-10 y (*S*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)acetamida (**7**) I-15



(a) tamices mol. de 4 A, 2-cloro-5-nitrobenzaldehído, CH₂Cl₂; (b) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (c) Boc₂O, Et₃N, THF; (d) cinc, NH₄Cl, TPGS-750-M al 2 % en agua, 75 °C; (e) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (f) TFA, CH₂Cl₂; (g) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (h) separación quiral SFC

Formación de (+/-)-3-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-oxazepano (**1**)

A una solución de 3-(tributylstannylmethoxy)propan-1-amina (3,06 g, 8,09 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml), se le añadió 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (1,50 g, 8,08 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 A. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se retiró para retirar los tamices y se diluyó con diclorometano (75 ml). En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (22 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,94 ml, 8,10 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (2,93 g, 8,10 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 150 ml de 2:1 de solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 20 minutos, la capa orgánica se retiró y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera. La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice de fase inversa usando una columna ISCO - 100 gramos c18-aq - funcionando con ácido fórmico al 0,2 %/H₂O y ácido fórmico al 0,2 %/CH₃CN para proporcionar 700 mg del producto deseado en forma de un residuo de color naranja-rojo que se usó sin purificación adicional: RMN ¹H (d6 - DMSO) δ 8,48 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,73 (d, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 3,90 - 3,66 (m, 3H), 3,34 (dd, *J* = 12,4, 8,5 Hz, 1H), 3,18 - 2,86 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 256,06146, encontrado 257,13 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo (2)

Una mezcla de 3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano (0,50 g, 1,93 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,94 mmol) en THF (7 ml) se añadió di-terc-butildicarbonato (0,42 g, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO Gold de 40 g (gradiente de EtOAc al 0-20 %/ CH_2Cl_2) para dar 376 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: IEN-EM m/z calc. 356,1139, encontrado 356,82 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,92 minutos.

Formación de 3-(5-amino-2-clorofenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (3)

Una suspensión de 3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (1,98 g, 5,55 mmol), NH_4Cl (1,20 g, 22,43 mmol) y cinc (2,00 g, 30,58 mmol) se agitó TPGS-750-M al 2 % en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 75 °C durante 23 horas. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 80 usando 10-50 % (gradiente de $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ al 20 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 2 gramos del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional; IEN-EM m/z calc. 356,1139, encontrado 227,14 ($M\text{-Boc}$)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

Formación de 3-(5-acetamido-2-clorofenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo (4)

A una solución de 3-(5-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo, 3, (0,25 g, 0,69 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,04 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0,05 ml, 0,75 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco GOLD de 40 g usando un gradiente al 0-30 % ($\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ al 20 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 185 mg de un sólido de color blanco, transparente mediante CLEM IEN-EM m/z calc. 368,15, encontrado 369,42 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,8 minutos.

Formación de (+/-)-N-(4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)acetamida (5)

A una solución de 3-(5-acetamido-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo, 4, (0,18 g, 0,47 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 70 mg del producto en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional: IEN-EM m/z calc. 268,09, encontrado 269,20 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,04 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,2, 3,1$ Hz, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,67 (dt, $J = 11,9, 6,5$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 12,2, 9,1$ Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 2H).

Formación de N-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)acetamida(R)-isómero (6) y (S)-isómero (7)

A una solución de N-[4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]acetamida, 5, (0,067 g, 0,224 mmol) en NMP (3 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,040 g, 0,279 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó por fase inversa ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y se concentró al vacío para proporcionar 69 mg de sólido de color naranja claro: alta temperatura (360 K) RMN ^1H ($d_6\text{-DMSO}$) δ 9,75 (s, 1H), 7,72 - 7,39 (m, 3H), 7,43 - 7,18 (m, 1H), 5,64 - 5,19 (m, 3H), 4,85 - 4,45 (m, 1H), 4,31 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,28 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,91-1,72 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 375,15, encontrado 376,31 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos. La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales.

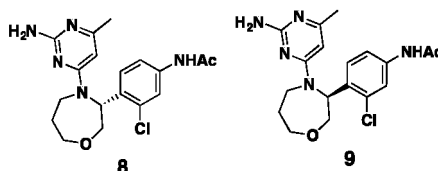
Pico A (R)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]acetamida: alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,70 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,5, 10,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,40 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 1,84-1,73 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 375,14, encontrado 376,27 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

Pico B (S)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]acetamida: alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J =$

8,7 Hz, 1H, 5,55 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,5, 10,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,40 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 1,84-1,73 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 375,14, encontrado 376,27 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos. $[\alpha]_D = +41,2^\circ$.

5

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 1:



10 **(+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)acetamida I-141**

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75-3,48 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 375,15, encontrado 376,27 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

15

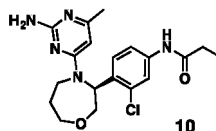
El material racémico se sometió a separación quiral SFC.

Pico A: (*R*)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)acetamida (**8**) $[\alpha]_D = -19,49$ ($c = 4,1$ mg/0,8 ml de MeOH); alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,99 - 7,73 (m, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 1H), 5,83 - 5,23 (m, 4H), 4,88 - 4,54 (m, 1H), 4,28 - 4,02 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,45 (m, 3H), 2,20 - 1,93 (m, 6H), 1,95-1,65 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 375,15, encontrado 376,31 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos. **I-310**

20

Pico B: (*S*)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)acetamida (**9**) $[\alpha]_D = +13,75$ ($c = 4,3$ mg/0,8 ml de MeOH); alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 39,5$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,08 (dd, $J = 13,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,78 - 3,47 (m, 3H), 2,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 6H), 1,83-1,46 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 375,15, encontrado 376,31 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos. **I-162**

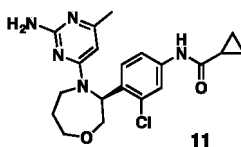
30



(S)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)propionamida (10) I-204

Pico B a partir de la separación quiral SFC: 99,8 % ee; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,01-4,90 (s a, 3H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79 - 3,58 (m, 3H), 2,39 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,24 - 1,16 (m, 3H). IEN-EM m/z calc. 389,2, encontrado 390,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

35

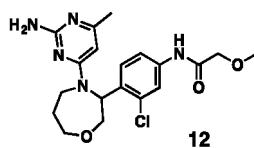


40

(S)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)propionamida (11) I-207

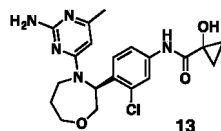
Pico B a partir de la separación quiral SFC: 99,8 % ee; se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 13,4, 10,2$ Hz, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 3H), 0,83-0,75 (m, 4H); IEN-EM m/z calc. 401,2, encontrado 402,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

45



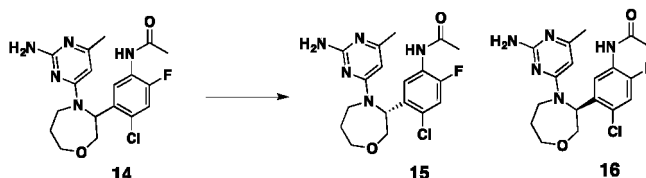
(+/-)-N-[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-fenil]-2-metoxi-acetamida (12) I-192

- 5 Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,50 (s, 3H), 4,14 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 - 3,43 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 405,2, encontrado 406,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,56 minutos.



(S)-N-(4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-clorofenil)propionamida (13) I-197

- 10 Pico B a partir de la separación quiral SFC: 99,4 % ee; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 3H), 4,15 (dd, J = 13,8, 4,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,45 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 41,1, 11,5 Hz, 2H), 1,17 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 2H), 0,94 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 417,2, encontrado 418,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

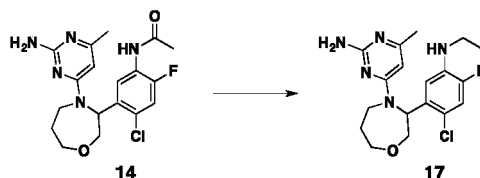


(+/-)-N-[5-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluorofenil]acetamida (14) I-85

- 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 19,2, 10,3 Hz, 1H), 6,02 - 5,77 (m, 1H), 5,28 - 5,09 (m, 1H), 4,28 (dt, J = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 2H), 3,84 - 3,49 (m, 4H), 2,42 - 2,27 (m, 3H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,03-1,82 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 393,1, encontrado 394,1 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,59 minutos. El material racémico se sometió a separación quiral SFC. Condiciones: Columna 20 x250 mm IC, fase móvil: MeOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO_2 al 60 %

- 25 Pico A: *N*-[5-[(3*R*)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluoro-fenil]acetamida (**15**): RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,54 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (d, J = 18,8 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 393,1, encontrado 394,1 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,59 minutos; Rotación óptica: 5 mg/1 ml de MeOH, $C=1$, $[\alpha] = -62,24^\circ$. **I-270**

- 30 Pico B: *N*-[5-[(3*S*)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluoro-fenil]acetamida (**16**): RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,54 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,90 (d, J = 18,8 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 393,1, encontrado 394,2 ($M+1$) $^+$; Rotación óptica: 5 mg/1 ml de MeOH, $C=1$, $[\alpha] = 59,6^\circ$. **I-271**



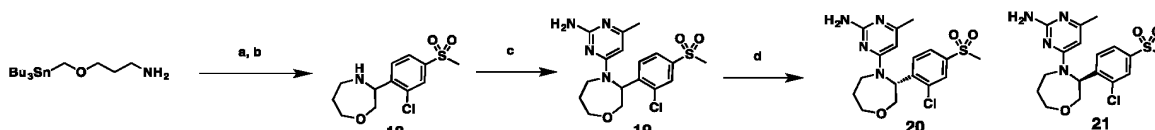
(+/-)-4-[3-[2-cloro-5(etilamino)-4-fluoro-fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (17) I-272

- 40 A una solución de *N*-[5-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluoro-fenil]acetamida, 14, (0,05 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,08 ml de 2 M, 0,16 mmol) en THF.
- 45 La solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más hidruro de litio y aluminio (0,10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (0,25 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió diclorometano (10 ml) y el sólido resultante de color blanco se filtró y se lavó con

diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 4 g eluyendo un gradiente de MeOH al 0-10 %/diclorometano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,02 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,30 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,39 (m, 5H), 3,10 (cd, *J* = 7,1, 5,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 379,2, encontrado 379,8 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

Ejemplo 2

Esquema sintético 2: (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (19) I-66



(a) tamices mol. de 4 Å, 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzaldehído, CH₂Cl₂; (b) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (d) separación quiral SFC

Formación de (+/-)-3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano (18)

A una solución de 3-(tributylestanilmetoxy)propan-1-amina (2,69 g, 7,11 mmol) en diclorometano (11 ml), se le añadió 2-cloro-5-metilsulfonil-benzaldehído (1,00 g, 4,57 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla se agitó durante 14 h, se filtró para retirar los tamices y se filtró y se diluyó con diclorometano (50 ml).

En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (15 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,53 ml, 4,58 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (1,65 g, 4,56 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con una mezcla 2:1 de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 10 minutos, la capa orgánica se retiró y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera. La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna ISCO -100 gramos c18-aq -ejecutándose con un gradiente de ácido fórmico/H₂O y ácido fórmico/CH₃CN. El residuo se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y se concentró al vacío para proporcionar 688 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,71 (dt, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,10 (dt, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 2,89 (dt, *J* = 13,3, 6,4 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 289,05396, encontrado 290,05 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos

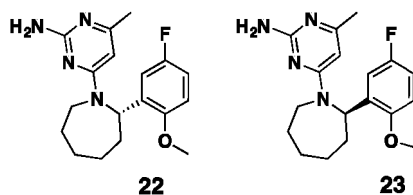
Formación de (R)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (20) I-67 y (S)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (21) I-68

A una solución de 3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano, **18**, (0,67 g, 2,31 mmol) en NMP (7,5 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,40 g, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 100 g y se purificó por fase inversa ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 550 mg del producto deseado. La mezcla racémica se sometió a purificación quiral SFC para proporcionar 155 mg del estereoisómero A y 153 mg del estereoisómero B:

Pico A: (R)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (20), se calentó RMN ¹H (360K) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,65 - 5,51 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,44 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 396,10, encontrado 397,16 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos; [α]_D = -71,67 (c = 5,4 mg/1,5 ml de MeOH). **I-67**

Pico B: (S)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (21), se calentó RMN ¹H (360K) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 5,63 - 5,52 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,58 - 4,37 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,64 (m, 2H), 3,57 (dt, *J* = 12,4, 7,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 396,10, encontrado 397,16 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos; [α]_D = +58,36 (c = 5,3 mg/1,5 ml de MeOH). **I-68**

Los siguientes análogos estaban de acuerdo con el Esquema sintético 2:

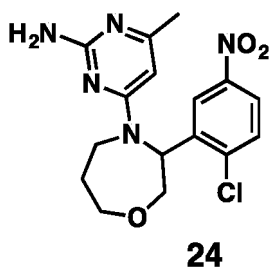


(R)-4-(2-(2-fluoro-5-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (22) I-26 y (S)-4-(2-(2-fluoro-5-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (23) I-27

La mezcla racémica se sintetizó de la misma manera y después se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales:

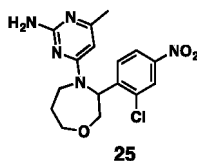
Pico A; 98,6 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,54 - 5,29 (m, 3H), 4,70 - 4,47 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,77 (m, 4H), 3,72 - 3,40 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,61 (m, 2H); $[\alpha]_D^{25}$ = -34,12 (c = 19 mg/ 3 ml de MeOH). **I-26**

Pico B; 97,4 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,08 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,44 - 5,31 (m, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 4H), 3,72 - 3,38 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,89-1,60 (m, 2H); $[\alpha]_D^{25}$ = +40,44 (c = 19 mg/ 3 ml de MeOH); IEN-EM m/z calc. 333,21, encontrado 333,18 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,61 minutos. **I-27**



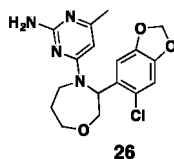
4-(3-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (24) I-72

alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,68 - 5,53 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,69 (m, 3H), 3,68 - 3,53 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 363,11, encontrado 364,16 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,61 minutos.



(+/-)-4-[3-(2-cloro-4-nitro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (25) I-125

alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (dt, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 3,77 (ddd, J = 16,3, 13,0, 8,2 Hz, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 363,11, encontrado 364,25 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,6 minutos.



(+/-)-4-[3-(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (26) I-113

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,51 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,78 (p, J = 4,5,

3,9 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 362,1, encontrado 363,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,71 minutos.



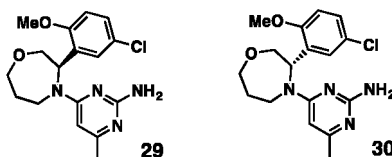
5 (+/-)-4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (27) I-59

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,30 (td, J = 3,8, 2,7 Hz, 2H), 7,10 (ddd, J = 11,3, 6,1, 3,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,54 (dd, J = 10,6, 5,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 3H), 3,71 (dd, J = 15,6, 11,2 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,82-1,57 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 336,12, encontrado 337,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.



15 (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (28) I-133

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 384,15, encontrado 385,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

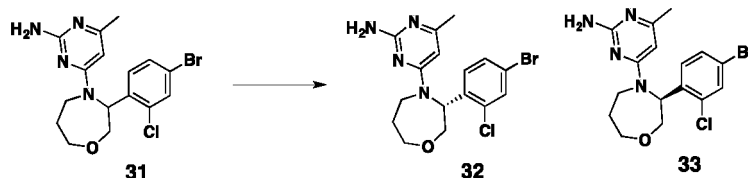


25 (R)-4-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (29) I-131

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,29 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,95 (d, J = 35,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 12,2, 8,3, 5,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (h, J = 3,9 Hz, 2H). IEN-EM m/z calc. 348,14, encontrado 349,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

30 (S)-4-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (30) I-132

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,29 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,95 (d, J = 35,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 12,2, 8,3, 5,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,79 (h, J = 3,9 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 348,14, encontrado 349,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



40 (+/-)-4-(3-(4-bromo-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (31) I-194

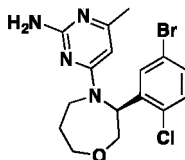
alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 4,15 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 3H), 3,64 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (s, 2H); IEN-EM m/z calc. 396,0, encontrado 397,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

El material racémico se sometió a separación quiral SFC.

Pico A: IEN-EM m/z calc. 396,0, encontrado 399,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,8 minutos; (R)-4-(3-(4-bromo-2-

clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**32**). I-200

Pico B: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 3H), 3,62 (ddd, J = 12,2, 9,4, 4,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,82 (dp, J = 10,1, 3,6, 3,1 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 396,0, encontrado 397,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,8 minutos; $[\alpha]_D^{25} = +79,9$ (c = 1, MeOH) 7,1 mg/ ml; (S)-4-(3-(4-bromo-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**33**). I-201

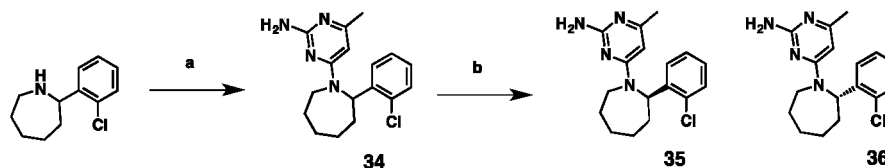


4-[(3S)-3-(5-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-245

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (m, 3H), 6,52 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,66 (a, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 396,03, encontrado 397,01 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,65 minutos; $[\alpha]_D^{25} = +66,68^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Ejemplo 3

Esquema sintético 3: (R)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina and (S)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina



(a) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 200 °C, microondas; (b) Separación HPLC quiral

Formación de (+/-)-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (34)

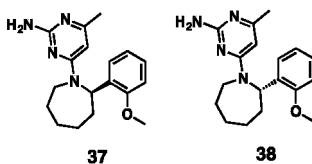
Una suspensión de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (3,02 g, 21,03 mmol), 2-(2-clorofenil)azepano (3,99 g, 19,01 mmol) en *n*-butanol (15 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se irradió a 200 °C durante 2 horas. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se diluyó con una solución acuosa saturada de KHCO_3 y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se concentró al vacío. Después, el residuo se volvió a cristalizar a partir de isopropanol y éter para proporcionar 3,61 g del producto racémico: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,91 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,50-1,33 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 316,15, encontrado 317,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,8 minutos.

La mezcla racémica se separó por HPLC quiral analítica (AD-H, 4,6× 100mm, MeOH al 40 %, amoníaco 5 mM, CO_2 al 60 %, a 5 ml/min inyección isocrática 10uM en 1 mg/ ml de metanol. 12 MPa (120 bar). UV 254 nM). Tr Pico A 0,432 min, ee 97,2 %, Pico B a 0,479 min.

Pico A: 2,10 g, 97,2 % ee; rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = -0,096$ (c = 1,04, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (s, 1H), 7,17 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,03 - 3,20 (m, 1H), 2,63 - 2,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,76 - 1,51 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 316,15, encontrado 317,24 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,83 minutos. (R)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**35**) I-13

Pico B: 2,09 g, 96 % ee; rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = +1,373$ (c = 1,02, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46-1,31 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 2,04 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,05 (m, 3H), 2,61 - 2,42 (m, 1H), 4,08 - 3,22 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,16 (s, 3H), 7,35 (s, 1H); IEN-EM m/z calc. 316,15, encontrado 317,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,82 minutos. (S)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**36**) I-14

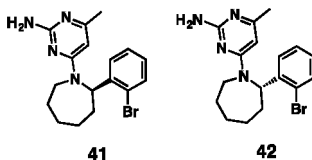
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 3:



(R)-4-(2-(2-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (37) I-11 y (S)-4-(2-(2-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (38) I-12

5 Pico A a partir de la separación quiral SFC: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (dd, $J = 118,6, 38,8$ Hz, 4H), 5,60 (2s, 1H), 5,24 - 4,44 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (dd, $J = 63,5, 46,9$ Hz, 1H), 2,49 (2s, 1H), 2,30 - 1,91 (m, 3H), 1,94-0,56 (m, 9H); IEN-EM m/z calc. 312,20, encontrado 313,13 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,78 minutos. (38) I-12

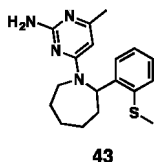
10 Pico B a partir de la separación quiral SFC: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03-6,27 (m, 4H), 5,59 (2s, 1H), 5,29 - 4,36 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,54 - 2,79 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 61,8$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,93-0,44 (m, 10H); IEN-EM m/z calc. 312,12, encontrado 313,13 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,8 minutos. (37) I-11



(R)-4-(2-(2-bromo)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (41) I-2 y (S)-4-(2-(2-bromo)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (42) I-3

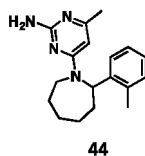
20 Pico A a partir de la separación quiral SFC: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 42,6$ Hz, 3H), 5,95 - 5,43 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,77 (d, $J = 37,2$ Hz, 3H), 3,98 - 3,08 (m, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 40,4$ Hz, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,65 - 1,44 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 360,09, encontrado 361,12 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,91 minutos. (41) I-2

25 Pico B a partir de la separación quiral SFC: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 70,7$ Hz, 3H), 6,02 - 5,47 (m, 1H), 5,21 (t, $J = 62,8$ Hz, 4H), 4,78 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,17 (m, 2H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 3H), 1,96 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,42 (m, 2H), 1,42-1,23 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 360,09, encontrado 361,12 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,93 minutos. (42) I-3



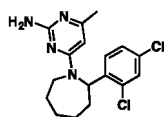
(+/-)- 4-metil-6-(2-(2-(metiltio)fenil)azepan-1-il)pirimidin-2-amina (43) I-5

35 RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,45 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 2,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,50-1,27 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 328,17, encontrado 329,11 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,75 minutos.



(+/-)- 4-metil-6-(2-(2-(metil)fenil)azepan-1-il)pirimidin-2-amina (44) I-6

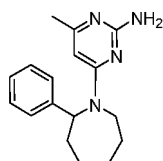
45 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,19 - 6,99 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (ddd, $J = 14,3, 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,22 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,42 (dtt, $J = 23,7, 12,2, 6,3$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 296,20, encontrado 297,14 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,74 minutos.



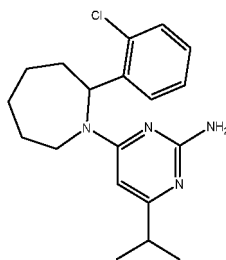
45

(+/-)-4-(2-(2,4-diclorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (45) I-1

- 5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,71-7,07 (m, 3H), 6,53 - 5,02 (m, 2H), 4,28 - 3,43 (m, 2H), 2,66 - 2,37 (m, 1H), 2,25 (3H de 2s), 2,17-1,28 (m, 7H); IEN-EM *m/z* calc. 350,11, encontrado 351,11 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 3,13 minutos.

**10 (+/-)-4-metil-6-(2-fenilazepan-1-il)pirimidin-2-amina (45) I-4**

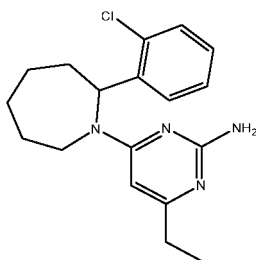
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,48-7,17 (m, 5H), 6,39-5,94 (2s, 1H), 4,04 - 3,36 (m, 1H), 2,52 (td, *J* = 14,5, 6,2 Hz, 1H), 2,27 (d, *J* = 61,1 Hz, 3H), 2,04 - 1,79 (m, 4H), 1,76 - 1,05 (m, 3H).



15

(+/-)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-isopropilpirimidin-2-amina I-16

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 13,8, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,98 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 3H), 1,61 - 1,18 (m, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* encontrado 345.



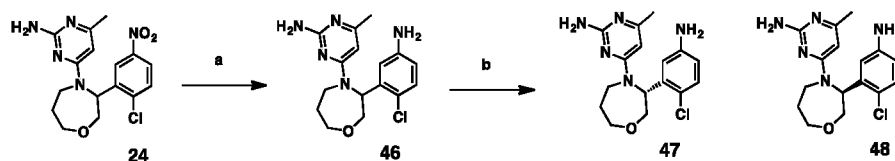
25

(+/-)-4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-6-etilpirimidin-2-amina I-17

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,21 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 2,52 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 3H), 2,01 - 1,64 (m, 2H), 1,59 - 1,21 (m, 4H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* encontrado 331.

Ejemplo 4**Esquema sintético 4: (+/-)-4-(3-(5-amino-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (46) I-71**

35



(a) cinc, NH_4Cl , TPGS-750-M al 2 % en agua, 75 °C; (b) separación quiral SFC

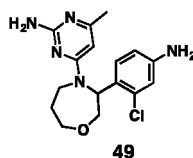
5 Formación de (R)-4-[3-(5-amino-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (47) y (S)-4-[3-(5-amino-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (48)

4-[3-(2-cloro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, 24, (1,00 g, 2,75 mmol), NH_4Cl (0,31 g, 5,85 mmol) y Zn (0,87 g, 13,36 mmol) se agitaron en TPGS-750-M al 2 % en agua (28 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 75 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco GOLD de 40 g usando 0-50 % ($\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 20 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar 390 mg del compuesto 46 en forma de una mezcla racémica. La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral: preparado a IPA al 50 %, Hexanos al 50 %, dietilamina al 0,2 % en AD-H para proporcionar los estereoisómeros individuales.

Pico A - 99 % puro por HPLC quiral; (R)-4-[3-(5-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (47): alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,26 - 5,10 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,82 - 4,64 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,69 - 3,46 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 333,14, encontrado 334,26 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,51 minutos; $[\alpha]_D^{25} = -118,67$ (c = 12 mg/4 ml de MeOH). I-86

Pico B - 99,9 % puro por HPLC quiral; (S)-4-[3-(5-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (48): alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,01 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,47 (dt, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,26 - 5,07 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,11 (ddd, $J = 13,4, 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,69 - 3,42 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,83 - 1,66 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 333,14, encontrado 334,26 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,51 minutos; $[\alpha]_D^{25} = +175$ (c = 8 mg/4 ml de MeOH). I-87

El siguiente análogo se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 4:

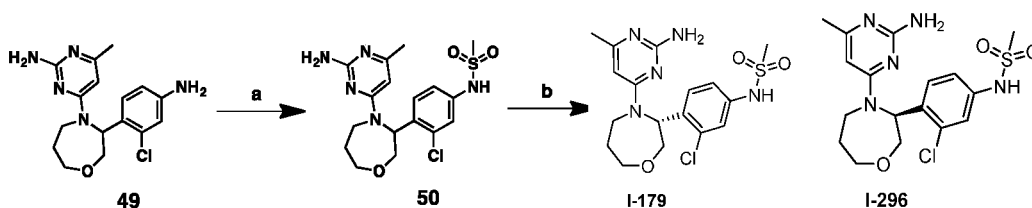


(+/-)-4-[3-(4-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (49) I-140

alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,01 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,49 - 5,36 (m, 2H), 4,70 - 4,49 (m, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 10,4, 5,8$ Hz, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 333,14, encontrado 334,26 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,51 minutos.

Ejemplo 5

Esquema sintético 5: (+/-)-N-[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-fenil]metanosulfonamida I-139, I-179 y I-296



(a) Cloruro de metanosulfonilo, NEt_3 , THF; (b) separación quiral SFC

50 Formación de (+/-)-3-(2-cloro-5-nitrofenil)-1,4-oxazepano (50) I-139

A una solución de 4-[3-(4-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, 49, (0,034 g, 0,103 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,360 mmol) en THF (1,5 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,113 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un adicional de 5 μ l de cloruro de metanosulfonilo. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación se realizó en una columna ISCO c18-aq de 50 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de dos cartuchos bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 100 mg/6 ml) dispuestos en serie y se concentraron para dar 7,3 mg del producto deseado: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 - 9,55 (s a, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 13,5, 10,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,76 (s, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 411,11, encontrado 412,24 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

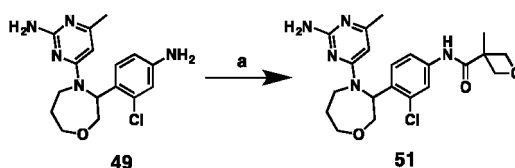
La separación HPLC quiral proporcionó enantiómeros individuales

Pico A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,81 - 1,70 (m, 2H). **I-179**

Pico B: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (ddt, *J* = 10,2, 8,0, 3,4 Hz, 2H). **I-296**

Ejemplo 6

Esquema sintético 6: (+/-)-N-[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-fenil]metanosulfonamida (51) I-282

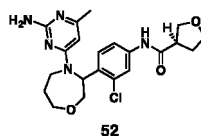


(a) ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico, iPr₂NEt, HATU, DMF.

Formación de (+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-3-metiloxetano-3-carboxamida (51) I-282

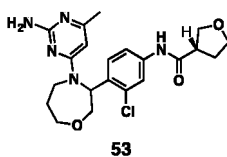
A una solución de 4-[3-(4-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (0,05 g, 0,15 mmol), ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (0,02 g, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,30 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió hexafluorofosfato de *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio (HATU) (0,08 g, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (CH₃CN/TFA ac. al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se basificaron con un lavado con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase, se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 6:



(3*R*)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-tetrahidrofurano-3-carboxamida (52) I-280

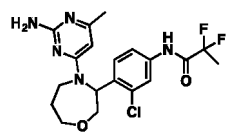
(mezcla racémica en la posición 3 del oxazepano) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,29 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 3H), 3,99 - 3,75 (m, 2H), 3,66 - 3,43 (m, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,80 (d, *J* = 14,3 Hz, 3H).- IEN-EM *m/z* calc. 431,17, encontrado 432,18 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos



53

(3S)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-tetrahidrofurano-3-carboxamida (53) I-281

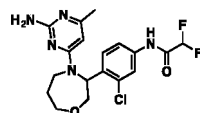
(mezcla racémica en posición 3 del oxazepano) 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,30 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 3H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,65 - 3,43 (m, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H).- IEN-EM m/z calc. 431,17, encontrado 432,14 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos



54

(+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-2,2-difluoropropanamida(54) I-228

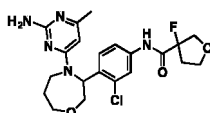
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 19,3$ Hz, 5H); IEN-EM m/z calc. 425,1, encontrado 426,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.



55

(+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida (55) I-278

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,01 (t, $J = 54,2$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,31 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,68 - 3,46 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 411,1, encontrado 412,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

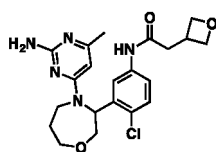


56

(+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-3-fluorotetrahidrofurano-3-carboxamida (56) I-279

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (td, $J = 8,3; 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,30 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 6H), 3,68 - 3,49 (m, 3H), 2,77 - 2,56 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 449,2, encontrado 450,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema 6 usando 4-(3-(5-amino-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina 46 como material de partida:

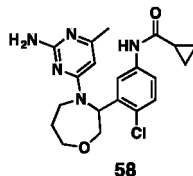


57

(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-2-(oxetan-3-il)acetamida (57) I-185

RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 6,07 - 5,93 (m, 1H), 5,75 (a, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,87 (a, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,52 - 2,21 (m, 5H), 1,74 - 1,35 (m, 2H), 0,83 (s, 3H), 0,56 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 431,2, encontrado 432,1 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

5



(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil]ciclopropanocarboxamida (58) I-241

- 10 Se calentó (360K) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74 - 7,30 (m, 8H), 6,65 (s, 1H), 5,95 (dd, J = 10,3, 5,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 5,10 - 4,93 (m, 1H), 4,34 - 4,10 (m, 3H), 4,02 - 3,55 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,00 - 1,63 (m, 6H), 0,79 (d, J = 7,3 Hz, 6H); IEN-EM m/z calc. 401,2, encontrado 402,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

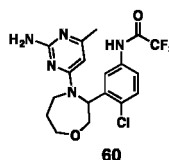


15

(S)-N-[3-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-3-hidroxi-propanamida (59) I-283

- 20 Material racémico obtenido utilizando un procedimiento similar y luego enviado para purificación por HPLC quiral (columna (OJ-H 20x250m), fase móvil (hexanos al 80 %/IPA al 20 %/dietilamina al 0,2 %), flujo 20 ml/min).
- Pico B: ee: 91 %; $[\alpha]_D$ (c=0,5, MeOH) +32,4; RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,46 (a, 3H), 4,30 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 - 3,48 (m, 3H), 2,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,87 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 405,2, encontrado 406,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

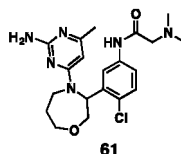
25



N-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (60) I-177

Material racémico obtenido utilizando un procedimiento similar y luego enviado para purificación por HPLC quiral (columna (OJ-H 20x250m), fase móvil (hexanos al 80 %/IPA al 20 %/dietilamina al 0,2 %), flujo 20 ml/min).

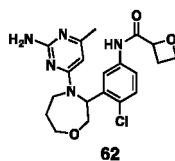
- 35 Pico B: ee: 99 %; $[\alpha]_D$ (c=0,5, MeOH) +157,3; RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 6,35 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (a, 1H), 3,02 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 1H), 2,56 - 2,23 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 429,1, encontrado 429,9 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,65 minutos.



40

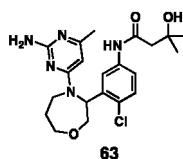
(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-2-(dimetilamino)acetamida (61) I-168

- 45 Se calentó (360K) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,96 (s a, 2H), 5,03 (a, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 - 3,47 (m, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,04 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (a, 2H); IEN-EM m/z calc. 418,2, encontrado 419,1 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,58 minutos.



(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil]oxetano-2-carboxamida (62) I-184

- 5 RMN ¹H (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,60 (s, 1H), 6,59 - 6,42 (m, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 6,10 (dd, *J* = 22,6, 8,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 0,5H), 4,76 (dd, *J* = 10,2, 5,2 Hz, 0,5H), 4,34 (s, 0,5H), 4,04 (dd, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 0,5H), 3,78 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,48 - 3,29 (m, 2H), 3,16 - 2,91 (m, 2H), 2,81 - 2,26 (m, 4H), 1,85 - 1,25 (m, 2H), 1,02 (s, 1,5H), 0,89 (d, *J* = 0,8 Hz, 1,5H), 0,61 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 417,2, encontrado 418,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

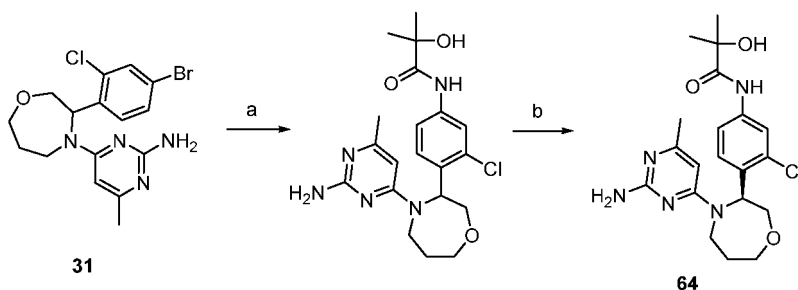


(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-3-hidroxi-3-metil-butan-amida (63) I-251

- 15 RMN ¹H (300 MHz, Metanol-d₄) δ 7,75 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,52 (s, 0,5H), 6,08 (dd, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 0,5H), 5,65 (d, *J* = 3,3 Hz, 0,5H), 5,35 (dd, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 0,5H), 5,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 0,5H), 4,46 - 4,19 (m, 1,5H), 4,14 - 3,55 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1,5H), 2,34 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,21 (t, *J* = 0,9 Hz, 1,5H), 2,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 1,47-1,21 (m, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 433,2, encontrado 434,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

Ejemplo 7

Esquema sintético 7: (+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida I-277



(a) 2-hidroxi-2-metilpropanamida, NaOtBu, tBuXPhos Pd G3, tBuOH, 60 °C; (b) separación quiral SFC

30 Formación de (S)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (64) I-276

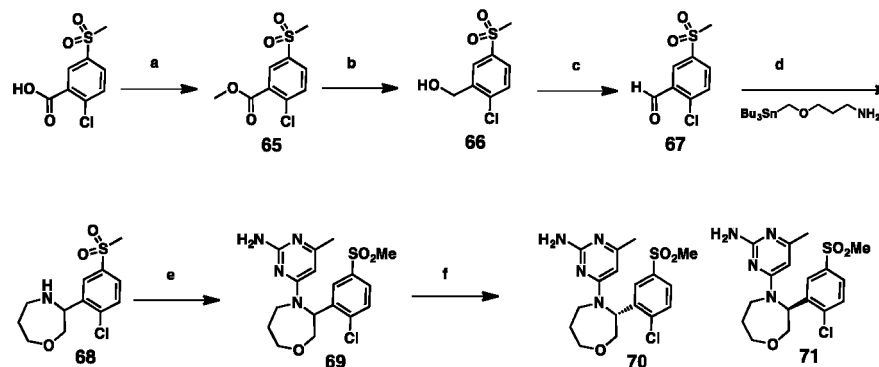
- En un tubo de microondas, una mezcla de 4-[3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **31**, (0,77 g, 1,86 mmol), 2-hidroxi-2-metil-propanamida (0,45 g, 4,36 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,56 g, 5,78 mmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfonilo-paladio; ditterc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (tBuXPhos Pd G3) (0,06 g, 0,08 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Después, el tubo se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice usando una columna ISCO C-18 (150 g) eluyendo con CH₃CN al 0-90 %/H₂O (modificador de formiato amónico). Las fracciones puras se concentraron al vacío, se diluyeron con diclorometano y se lavaron con agua. Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron al vacío para proporcionar 207 mg del producto deseado. La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral (columna IA, 20x250mm fase móvil - MeOH al 20 % (amoníaco 5mM), flujo de CO₂ al 80 % - 80 ml/min).

- 45 Pico B: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 14,3 Hz, 4H), 1,54 (s, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 419,2, encontrado 420,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,58

minutos.

Ejemplo 8

5 Esquema sintético 8: (+/-)-4-(3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (69) I-311



(a) TMS-diazometano, tolueno, metanol; (b) NaBH₄, MeOH; (c) Peryodinano de Dess-Martin, diclorometano; (d) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributilestannil)metoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; después 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) separación quiral SFC

Formación de 2-cloro-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (65)

A una solución de ácido 2-cloro-5-metilsulfonil-benzoico (3,0 g, 12,8 mmol) en tolueno (45 ml) y MeOH (10 ml), se le añadió gota a gota TMS-diazometano (10,7 ml de 2 M en hexano, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se concentró al vacío para dar 3 gramos del producto deseado en forma de un sólido esponjoso de color castaño que se usó sin más purificación: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (s, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 247,99, encontrado 249,12 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,71 minutos.

Formación de (2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (66)

A una suspensión de 2-cloro-5-metilsulfonil-benzoato de metilo, 65, (3,0 g, 12,1 mmol) en EtOH (45 ml), se le añadió NaBH₄ (1,83 g, 48,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 50 °C para solubilizar la mezcla. Después de 3 horas, la mezcla se inactivó mediante la adición lenta en una adición lenta en una solución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,5 gramos del producto deseado en forma de un aceite de color naranja. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 2,0 gramos de producto en forma de un sólido de color blanco: IEN-EM *m/z* calc. 219,99, encontrado 221,06 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

Formación de 2-cloro-5-(metilsulfonil)benzaldehído (67)

Se disolvió (2-cloro-5-metilsulfonil-fenil)metanol, 66, (1,00 g, 4,50 mmol) en cloruro de metileno (23 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,49 g, 5,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de EtOAc al 0-20 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 760 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H).

Formación de 3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano (68)

A una solución de 3-(tributilestanimetoxi)propan-1-amina (0,88 g, 2,33 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadió 2-cloro-5-metilsulfonil-benzaldehído, 67, (0,51 g, 2,33 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó durante una noche, se filtró para retirar los tamices y se diluyó con diclorometano (25 ml).

En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (7 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,28 ml, 2,39 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (0,85 g, 2,34 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió la solución de imina preparada

anteriormente en una porción. La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 60 ml de una mezcla 2:1 de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, la capa orgánica se retiró y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , después salmuera. La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice usando una columna ISCO - c18-aq de 100 gramos ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y se concentró al vacío. La RMN ^1H muestra el producto deseado más una impureza adicional. Se usó producto sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (dd, $J = 12,7, 8,7$ Hz, 1H), 2,89 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 390,05, encontrado 390,09 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,50 minutos.

Formación de 4-(3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (69)

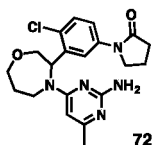
A una solución de 3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano, **68**, (0,200 g, 0,690 mmol) en NMP (6 ml), se le añadió 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,123 g, 0,857 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó material directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 50 gramos ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se pasó a través de un separador de fase y la fase orgánica resultante se concentró al vacío para proporcionar 84 mg de un sólido de color pardo: alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,75 - 5,54 (m, 2H), 5,50 - 5,34 (m, 2H), 4,48 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 13,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,92 - 3,65 (m, 3H), 3,67 - 3,50 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 3H), 2,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,80 (s, 2H).

La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral: preparado a IPA al 50 %, Hexanos al 50 %, dietilamina al 0,2 % en AD-H

Pico A: (*R*)-4-(3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**70**), 96,4 % ee mediante HPLC; se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (ddd, $J = 8,3, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,62 (dd, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,48 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 13,4, 4,9$ Hz, 1H), 3,97 - 3,68 (m, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,04 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,89-1,70 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 396,10, encontrado 397,25 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos; $[\alpha]_D = -42,40$ (c = 5 mg/2ml de MeOH). **I-102**

Pico B (*S*)-4-(3-(2-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**71**), +98 % ee mediante HPLC; se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,62 (dd, $J = 9,9, 4,9$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,48 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 13,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 3H), 3,60 (ddd, $J = 12,0, 9,5, 4,7$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (dt, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 396,10, encontrado 397,20 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos; $[\alpha]_D = +77,82$ (c = 5,5 mg/2ml de MeOH). **I-103**

El siguiente análogo se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 8:

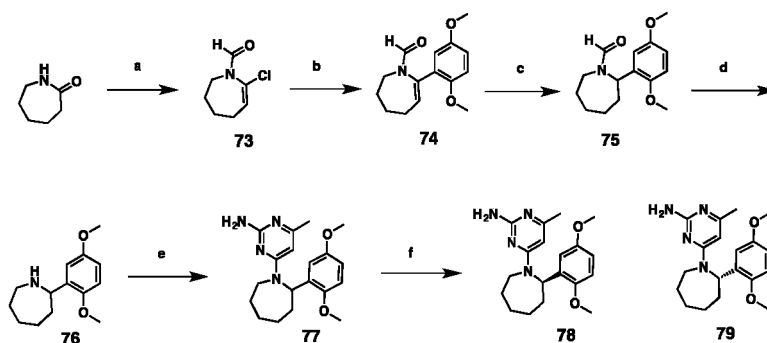


1-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)pirrolidin-2-ona (**72**) **I-119**

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,42 (s, 3H), 4,63 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,4, 5,0$ Hz, 1H), 3,91 (dt, $J = 11,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,52 (m, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (ddt, $J = 10,9, 7,5, 4,2$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 401,16, encontrado 402,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.

Ejemplo 9

Esquema sintético 9: (+/-)-4-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**77**) **I-25**



- 5 (a) DMF, POCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C a 40 °C; (b) ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, Pd(Ph₃P)₂Ch, DME, 50 °C; (c) Pd/C, HOAc, EtOAc, MeOH; (d) EtMgBr, THF, 0 °C; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) separación quiral SFC

Formación de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina-1-carbaldehído (73)

- 10 Un matraz de fondo redondo de 3 l de 3 bocas equipado con un agitador superior, sonda de temperatura, un embudo de adición, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con DMF (360 ml, 4,65 mol) en diclorometano (500 ml) y se agitó durante 5 minutos y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (220 ml, 2,36 mol) en diclorometano (300 ml) durante 60 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 7 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C (la solución incolora observada se volvió de color naranja pálido) y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. Se añadió azepan-2-ona (85 g, 751,2 mmol) en diclorometano (450 ml) durante 45 minutos a reflujo (T_{máx} observada 45 °C). La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 3 h, momento en el que el análisis por HPLC reveló el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo picado (3 l) y después se dejó a temperatura ambiente durante 12 h. La capa acuosa se separó, se alcalinizó con K₂CO₃ sólido hasta pH 9, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 l) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 l) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante un tapón de gel de sílice usando acetato de etilo al 0 % → 30 %/heptano, que contenía Et₃N al 1 %, se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado, se concentraron a presión reducida para producir 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído (110 g, 92 %) como un aceite transparente e incoloro.

Formación de 7-(2,5-dimetoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina-1-carbaldehído (74)

- 30 Se cargó un matraz rb de 2 bocas en atmósfera de nitrógeno con 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, 73, (3,00 g, 18,80 mmol), ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico (4,45 g, 24,44 mmol), DME (24,67 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,53 g, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano. Las capas se separaron a través de un separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO GOLD de 12 g; EtOAc al 10-100 % en heptano) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,41 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,69 - 3,48 (m, 2H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 1,83-1,48 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 261,14, encontrado 262,15 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,84 minutos.

Formación de 2-(2,5-dimetoxifenil)azepano-1-carbaldehído (75)

- 40 A una solución de 7-(2,6-dimetoxifenil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, 74, (3,00 g, 11,48 mmol) en MeOH (30 ml) y EtOAc (30 ml), se le añadieron HOAc (9 ml) y Pd/C (0,24 g, 2,30 mmol). El matraz se cargó con un globo de hidrógeno después de purgar tres veces al vacío. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó el disolvente. El aceite en bruto resultante se usó sin purificación adicional.

Formación de (+/-)-2-(2,5-dimetoxifenil)azepano (76)

- 50 A una solución de 2-(2,4-dimetoxifenil)azepano-1-carbaldehído, 75, (1,80 g, 6,51 mmol) en THF (50 ml), se le añadió bromuro de etilmagnesio (2,21 g, 2,17 ml de solución 3 M en éter, 6,51 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una solución 2 N de NaOH y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por ISCO eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano.

- 55 **Formación de (R)-4-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (78) y (S)-4-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (79)**

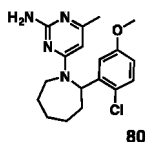
A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,15 g, 1,02 mmol) y 2-(2,4-dimetoxifenil)azepano, **76**, (0,24 g, 1,02 mmol) sólidos, en un vial, se le añadió EtOH (2 ml). El vial se puso en la placa caliente y se calentó a 180 °C sin cubrir durante 2 h. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en columna ISCO de 40 g eluyendo con un gradiente de MeOH/diclorometano al 20 %/diclorometano para proporcionar 32 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 36,7, 8,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 - 6,36 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 67,0, 11,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 5H), 3,62 - 3,14 (m, 6H), 2,18 (d, *J* = 39,5 Hz, 5H), 1,95 - 1,70 (m, 5H), 1,34 (dd, *J* = 49,7, 10,8 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 342,21, encontrado 343,32 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

El racemato (4,0 g) se sometió a separación SFC (Columna: Cl, 4,6×100 mm IC, 20x250 mm Fase móvil: EtOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 % EtOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 % para proporcionar:

Pico A: 1,61 gramos de (*R*)-4-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**78**): ee = 98 %; [α]_D (c = 1,0, MeOH) +111,98; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,94 (a, 1H), 6,75 (a, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (s, 3H), 4,76 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,32 (s a, 2H), 1,94 (a, 3H), 1,81-0,95 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 342,21, encontrado 343,27 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,74 minutos. **I-40**

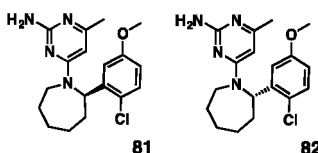
Pico B: 1,21 gramos de (*S*)-4-(2-(2,5-dimetoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (**79**): ee = 96 %; [α]_D (c = 1,0, MeOH) -147,32; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 - 7,10 (a, 2H), 6,89 (a, 2H), 6,64 - 6,39 (m, 1H), 5,86 - 5,65 (m, 1H), 4,83 (a, 1H), 4,05 (d, *J* = 15,3 Hz, 0,5H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,59 - 3,41 (m, 1,5H), 2,22 (d, *J* = 37,7 Hz, 3H), 2,00-0,94 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 342,21, encontrado 343,32 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,76 minutos. **I-41**

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 9:



(+/-)-4-(2-(2-cloro-5-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (80) I-117

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 20,8, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 0H), 5,82 - 5,46 (m, 1H), 5,03 - 4,69 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,25 (m, 12H), 2,28 (s, 2H), 2,04-1,08 (m, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 346,16, encontrado 347,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



(*R*)-4-(2-(2-cloro-5-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (81) I-135 y (*S*)-4-(2-(2-cloro-5-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (82) I-136

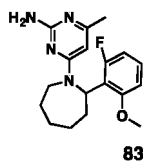
Se sometió 4-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (450 mg, 1,289 mmol) a separación SFC. Condiciones de SFC: Columna: Cl, 20x250 mm; Fase móvil: MeOH al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %; Flujo: 75 ml/min; Concentraciones: ~40 mg/ ml (MeOH); Volumen de inyección: 500 µl; Longitud de onda: 214 nm; Método tipo isocrático

Pico A: [α]_D (c = 0,5, MeOH) +74,56; 99,4 % ee

(*R*)-4-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**81**): RMN ¹H (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (a, 2H), 4,78 (s a, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (a, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,09 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 346,16, encontrado 347,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos. **I-135**

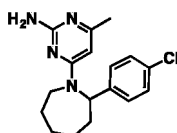
Pico B: [α]_D (c = 0,5, MeOH) -76,80; 99 % ee

(*S*)-4-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**82**) (200 mg, 89 %): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,01 - 6,77 (m, 1H), 6,62 (d, 3,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 0,5H), 5,72 (dd, *J* = 12,5, 5,1 Hz, 0,5H), 5,55 (s, 0,5H), 5,07 - 4,89 (m, 0,5H), 4,79 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 4,13 (d, *J* = 15,3 Hz, 0,5H), 3,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 3,57 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,28 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H), 2,05-0,97 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 346,16, encontrado 347,15 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos. **I-136**



(+/-)-4-[2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (83) I-50

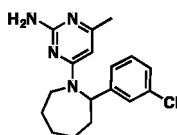
- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 - 6,59 (m, 5H), 5,68 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 11,0 Hz, 0,5H), 4,67 (d, *J* = 14,2 Hz, 0,5H), 3,94 (s, 3H), 3,60 - 3,10 (m, 2H), 2,29 - 1,69 (m, 8H), 1,53-0,87 (m, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 330,19, encontrado 331,29 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



10

(+/-)-4-[2-(4-clorofenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (I-43)

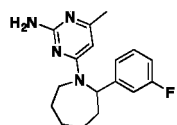
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,76 (a, 1H), 4,00 - 2,99 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,95-0,97 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 316,15, encontrado 317,24 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



20

(+/-)-4-[2-(3-clorofenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (I-44)

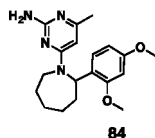
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 - 7,12 (m, 5H), 6,29 (s, 2H), 6,10 - 5,47 (m, 1H), 4,43 - 3,61 (m, 1H), 3,34 - 2,92 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,98-0,89 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 316,15, encontrado 317,19 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



25

(+/-)-4-[2-(3-fluorofenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-29

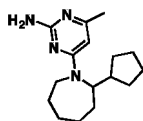
- 30 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (dd, *J* = 14,4, 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 14,0, 5,8 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,43 (s a, 3H), 4,07 (s a, 1H), 3,16 (dd, *J* = 13,4, 11,5 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,41 - 1,21 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 300,18, encontrado 301,21 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.



35

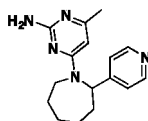
(+/-)-4-[2-(2,4-dimetoxifenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (84) I-51

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 36,7, 8,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 - 6,36 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,78 (dd, *J* = 67,0, 11,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 5H), 3,62 - 3,14 (m, 6H), 2,18 (d, *J* = 39,5 Hz, 5H), 1,95 - 1,70 (m, 5H), 1,34 (dd, *J* = 49,7, 10,8 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 342,20, encontrado 343,32 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.



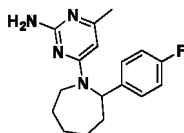
(+/-)-4-(2-ciclopentilazepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-9

- 5 Una suspensión de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,094 g, 0,657 mmol), 2-ciclopentilazepano (0,100 g, 0,598 mmol) y $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,230 ml, 1,320 mmol) en IPA (0,6 ml) se cerró herméticamente en un tubo de microondas y se irradió a 160 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa (TFA al 0,1 %/acetonitrilo). El material se convirtió en sal HCl para proporcionar 46 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 6,31 (2s, 1H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,48 - 3,34 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,02 (cd, J = 16,7, 8,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,15 (m, 14H), 1,14-0,96 (m, 1H); IEN-EM m/z calc. 274,22, encontrado 275,18 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 2,84 minutos



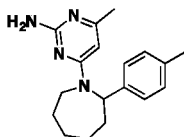
15 (+/-)-4-metil-6-[2-(4-piridil)azepan-1-il]pirimidin-2-amina I-35

IEN-EM m/z calc. 283,18, encontrado 284,22 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 2,14 minutos.



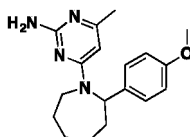
20 (+/-)-4-[2-(4-fluorofenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-34

- alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,42 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 13,3, 11,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,90 - 1,65 (m, 4H), 1,63 - 1,48 (m, 1H), 1,42 - 1,21 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 300,18, encontrado 301,22 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 2,97 minutos.



30 (+/-)-4-metil-6-[2-(p-tolil)azepan-1-il]pirimidin-2-amina I-33

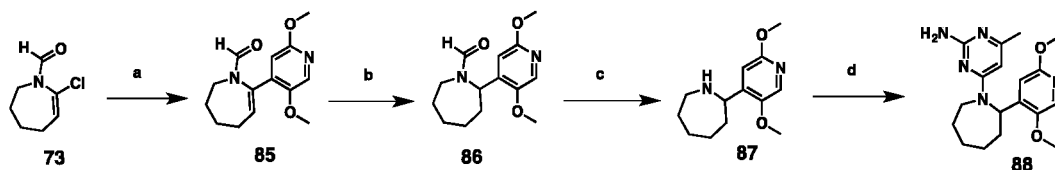
- alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 - 7,04 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,39 - 5,20 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 296,20, encontrado 297,25 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 3,07 minutos.



40 (+/-)-4-[2-(4-metoxifenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-23

- alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 - 7,04 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,39 - 5,20 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,31 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 296,20, encontrado 297,25 (M+1) $^+$; Tiempo de retención: 3,07 minutos.

45

Ejemplo 10**Esquema sintético 10: (+/-)-4-[2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (88) I-116**

- 5 (a) ácido (2,5-dimetoxi-4-piridil)borónico, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, NaHCO_3 , DME, agua, 60 °C; (c) Pd/C , ácido fórmico, EtOAc, MeOH; (d) $n\text{BuLi}$, THF, -78 °C; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) separación quiral SFC

Formación de 7-(2,5-dimetoxi-4-piridil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído (85)

- 10 Se cargó un matraz rb de 2 bocas en atmósfera de nitrógeno con 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **73**, (0,79 g, 4,95 mmol), ácido (2,5-dimetoxi-4-piridil)borónico (1,00 g, 5,46 mmol) en DME (10 ml), seguido de NaHCO_3 (8 ml de solución 1,2 M, 9,6 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,14 g, 0,20 mmol). Se agitó durante una noche a 60 °C. Se añadieron agua y diclorometano. Las capas se separaron a través de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío después de una segunda extracción. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna GOLD de 40g; gradiente de EtOAc al 10-100 %/heptanos) proporcionó 1 g (47 %) del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 1,87 (dd, $J = 8,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 262,13, encontrado 263,07 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,75 minutos.

Formación de 2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepano-1-carbaldehído (86)

- 20 A una solución de 7-(2,5-dimetoxi-4-piridil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **85**, (1,0 g, 3,8 mmol) en MeOH (20 ml) y EtOAc (20 ml), se le añadieron ácido fórmico (1,7 g, 37,0 mmol) y Pd/C (40 mg, 0,4 mmol) en atmósfera de N_2 . Después, se cargó la mezcla de reacción con H_2 (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró a través de celite, el disolvente se evaporó. el residuo se purificó por gel de sílice en columna ISCO (40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 % al 50 %/heptanos. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 1,0 gramos (51 %) del producto deseado: IEN-EM m/z calc. 264,15, encontrado 265,14 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

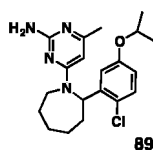
Formación de 2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepano (87)

- 30 A una solución de 2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepano-1-carbaldehído, **86**, (1,00 g, 3,78 mmol) en THF (20 ml), se le añadió n -butillitio (5,0 ml de 1,6 M, 8,00 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de MeOH. A la mezcla se le añadió una solución 2 N de HCl hasta que se alcanzó un pH = 2. Después, la solución resultante se basificó mediante la adición de NaOH al 6N hasta que se alcanzó pH = 10. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 230 mg del producto deseado: IEN-EM m/z calc. 236,15, encontrado 237,15 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

Formación de 4-[2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (88) I-116

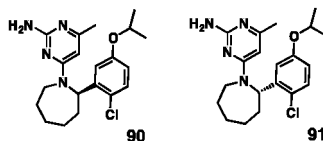
- 40 A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,81 mmol) y 2-(2,5-dimetoxi-4-piridil)azepano (0,23 g, 0,90 mmol) sólidos, en un vial, se le añadió EtOH (2 ml). El vial se puso en una placa caliente y se calentó a 160 °C sin cubrir durante 2 horas. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) en ISCO eluyendo con MeOH al 20 %/diclorometano - diclorometano para proporcionar 6,5 mg del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 (s, 1H), 7,56 (a, 2H), 6,48 (s, 0,5H), 6,30 (s, 0,5H), 5,69 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,25 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,07 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 343,20, encontrado 344,16 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.

- 50 Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 10:

**4-[2-(2-cloro-5-isopropoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (89) I-104**

- 55 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (s, 1H), 7,50 - 7,25 (m, 2H), 6,88 (ddd, $J = 20,5, 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,68 - 6,39 (m, 1H), 5,81 - 5,46 (m, 1H), 5,09 - 4,72 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,87 - 3,46 (m, 1H), 2,22 (s, 3H),

2,05 - 1,34 (m, 8H), 1,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 6H); IEN-EM m/z calc. 374,19, encontrado 375,07 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,76 minutos.

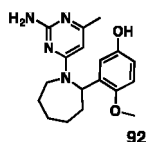


(R)-4-[2-(2-cloro-5-isopropoxi-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (90) I-108

Condiciones de SFC: columna: CI, 4,6×100 mm IC, 20x250 mm; Fase móvil: EtOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 %.

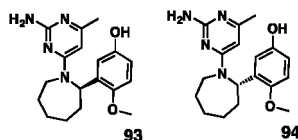
Pico A: $[\alpha]_D$ (c = 0,5, MeOH) +58,56; 99 % ee; (R)-4-[2-(2-cloro-5-isopropoxifenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (90): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,76 (a, 3H), 5,00 - 4,37 (m, 3H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 - 1,29 (m, 8H), 1,21 (m, 6H); IEN-EM m/z calc. 374,19, encontrado 375,07 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,75 minutos. **I-108**

Pico B: $[\alpha]_D$ (c = 0,5, MeOH) -70,52; 98,4 % ee; (S)-4-[2-(2-cloro-5-isopropoxifenil)azepan-1-il]-6-metilpirimidin-2-amina (91): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (s a, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,83 (a, 3H), 4,96 - 4,43 (m, 2H), 4,02 (a, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,86 - 1,31 (m, 8H), 1,26 - 1,15 (m, 6H); IEN-EM m/z calc. 374,19, encontrado 375,12 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,77 minutos. **I-109**



3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-fenol (92) I-107

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 20,5, 8,7$ Hz, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 1H), 6,53 - 6,43 (m, 1H), 6,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,5H), 5,77 (s, 0,5H), 5,70 (s, 1H), 5,09 - 4,57 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,01 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 328,19, encontrado 329,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.



(R)-3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-fenol (93) I-127

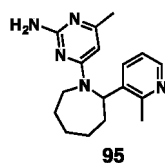
Condiciones de SFC: columna: CI, 4,6×100 mm IC, 20x250 mm; Fase móvil: MeOH al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %.

Pico A: $[\alpha]_D$ (c = 0,5, MeOH) +100,16; 87,6 % ee

3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-fenol (93): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (a, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,82-0,64 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 328,19, encontrado 329,25 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos. **I-127**

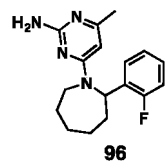
Pico B: $[\alpha]_D$ (c=0,5, MeOH) -98,32; 94 % ee

3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-fenol (94): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (a, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,83-0,84 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 328,19, encontrado 329,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos. **I-128**



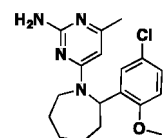
(+/-)-4-metil-6-(2-(2-metilpiridin-3-il)azepan-1-il)pirimidin-2-amina (95) I-24

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,18 - 6,00 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,00-1,73 (m, 3H), 1,56-1,28 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 297,2, encontrado 298,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.



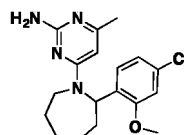
4-(2-(2-fluorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (96) I-36

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 6,20 - 5,62 (m, 1H), 3,48 - 3,07 (m, 2H), 2,10 (s a, 3H), 1,98-1,18 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 300,2, encontrado 301,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.



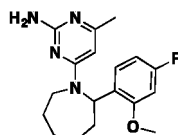
4-(2-(5-cloro-2-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-21

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (s a, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 6,96 (m, 2H), 6,87 (s, 0,5H), 6,43 (s, 0,5H), 5,84 - 5,59 (m, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 15,1 Hz, 3H), 3,55 (dt, *J* = 42,6; 12,7 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 38,7 Hz, 3H), 2,01-1,03 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 346,16, encontrado 347,23 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,73 minutos.



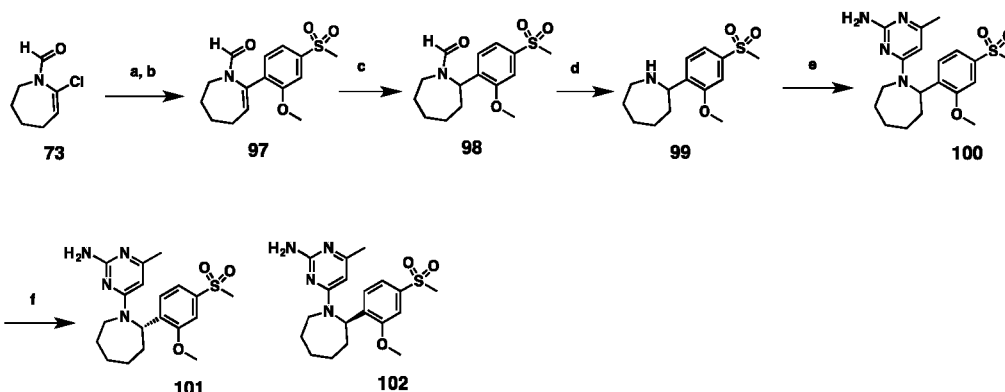
4-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-20

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 6,85 (m, 6H), 6,39 (s, 0,5H), 5,62 (s, 0,5H), 4,81 (dd, *J* = 71,0, 12,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,80 (m, 4H), 3,68 - 3,23 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 39,0 Hz, 4H), 2,01-1,07 (m, 7H); IEN-EM *m/z* calc. 346,16, encontrado 347,23 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,74 minutos.



4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-22

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (td, *J* = 8,5; 2,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 47,9 Hz, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 330,2, encontrado 331,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Ejemplo 11**Esquema sintético 11: (+/-)-4-(2-(2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (100) I-88**

(a) 1-bromo-2-metoxi-4-metilsulfonil-benceno, bis(pinocalatodiboro), $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, KOAc, dioxano, agua, 85 °C; (b) Pd/C, ácido fórmico, EtOAc, MeOH; (d) nBuLi, THF, -78 °C; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) separación quiral SFC

Formación de 7-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído (97)

Etapa 1: A una solución de 1-bromo-2-metoxi-4-metilsulfonil-benceno (1,00 g, 3,77 mmol) en dioxano (50 ml), se le añadieron bis(pinocalatodiboro) (1,44 g, 5,66 mmol), acetato potásico (1,11 g, 11,32 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se añadió dicloro-bis(trifenilfosforanil)-paladio (0,27 g, 0,37 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite lavado con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El sólido resultante de color pardo oscuro se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: El producto en bruto anterior se disolvió en DME (30 ml). Se añadió 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **73**, (0,60 g, 3,77 mmol) seguido de NaHCO_3 (6,3 ml de solución 1,2 M, 7,54 mmol). La mezcla se burbujó con nitrógeno y se añadió un catalizador de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. El matraz se cubrió y se calentó a 80 °C durante 12 horas. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (columna ISCO de 40 g) un gradiente de MeOH-diclorometano al 20 %/diclorometano. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. Las fracciones se recogieron y se usaron durante la siguiente etapa directamente.

Formación de 2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepano-1-carbaldehído (98)

A una solución de 7-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **97**, (1,00 g, 3,23 mmol) en MeOH (10 ml) y EtOAc (10 ml), se le añadió ácido acético (1 ml). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd al 10 %/C (10 % mol). La mezcla de reacción se purgó 3 veces con hidrógeno y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. La CLEM indicó mala conversión al producto deseado. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se concentró parcialmente al vacío. El procedimiento anterior se repitió, excepto que se usó ácido fórmico para reemplazar ácido acético. Después de agitación durante una noche, el material de partida se convirtió en el producto deseado. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptanos (0-75 %) para proporcionar 760 mg del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, s, 1H), 7,63 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,16 (m, 1H), 5,41 (dd, J = 12,3, 4,7 Hz, 0,6H), 5,00 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 0,4H), 4,35 (d, J = 13,7 Hz, 0,4H), 3,96 (s, 3H), 3,91 - 3,79 (m, 0,6H), 3,56 (dd, J = 14,9, 11,3 Hz, 0,6H), 3,06 (s, 3H), 3,01 - 2,85 (m, 0,4H), 2,46 (m, 1H), 2,19 - 1,17 (m, 7H).

Formación de 2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepano (99)

A una solución de 2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepano-1-carbaldehído, **98**, (0,76 g, 2,44 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió HCl (10 ml de 12 M, 120 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró al vacío para proporcionar 600 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (a, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,48 (m, 2H), 4,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,34-1,51 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 283,12, encontrado 284,27 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

Formación de (+/-)-4-[2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (100) I-88

A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,68 mmol) y 2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepano-HCl, **99**, (0,25 g, 0,78 mmol) sólidos, en un vial, se le añadió EtOH (2 ml). El vial se puso en una placa caliente y se calentó

a 170 °C sin cubrir durante 2 horas. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con MeOH-diclorometano al 20 %/diclorometano para proporcionar 182 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,06 - 5,23 (m, 3H), 4,82 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,31 (s a, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,87-1,01 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 390,17, encontrado 391,09 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

La mezcla racémica (182 mg) se sometió a separación quiral SFC.

Condiciones de SFC: Columna: AD-H, 4,6x100 mm AD-H, 10x250 mm; Fase móvil: EtOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 %

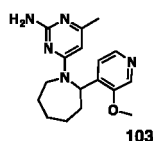
I-98 Pico A: [α]_D (c = 0,5, MeOH) -72,39; ee = 99 %

4-[2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**101**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,40 (a, 2H), 4,39 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,48 - 2,29 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,93 - 1,04 (m, 8H). IEN-EM *m/z* calc. 390,17, encontrado 391,09 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

I-99 Pico B: [α]_D (c = 0,5, MeOH) +86,51; ee = 99,6 %

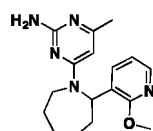
4-[2-(2-metoxi-4-metilsulfonil-fenil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**102**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,28 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,10 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 390,17, encontrado 391,05 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 11:



(+/-)-4-[2-(3-metoxi-4-piridil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (103) I-80

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78 - 3,37 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03-1,14 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 313,19, encontrado 314,14 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

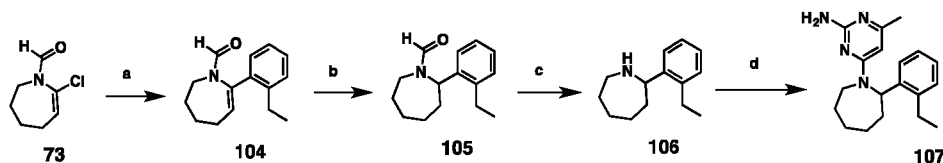


(+/-)-4-(2-(2-metoxipiridin-3-il)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-18

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 2,96 (s, 5H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,70 - 1,44 (m, 3H), 1,41-1,20 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 313,2, encontrado 314,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

Ejemplo 12

Esquema sintético 12: (+/-)-4-(2-(2-etilfenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (107) I-45



(a) ácido (2-etilfenil)borónico, PdCl₂(dppf), NaHCO₃, DMF, agua, 85 °C; (b) Pd/C, ácido fórmico, EtOAc, MeOH; (c) nBuLi, THF, -78 °C; (d) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (e) separación SFC quiral

Formación de 7-(2-etilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina-1-carbaldehído (104)

Una mezcla de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **73**, (1,5 g, 9,4 mmol), ácido (2-etilfenil)borónico (1,4 g, 9,4 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,4 g, 0,5 mmol) en DMF (30 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 %/heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar 1,68 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 7,7, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 5,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,57 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 1,92 (tt, *J* = 6,2, 5,2 Hz, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 229,1, encontrado 230,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,05 minutos.

Formación de (+/-)-2-(2-etilbenil)azepano-1-carbaldehído (105)

Una mezcla de 7-(2-etilfenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina-1-carbaldehído, **104**, (1,68 g, 7,33 mmol) y Pd húmedo/C (0,79 g, 0,37 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y MeOH (25 ml) se agitó durante una noche a 0,38 MPa (55 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se aclaró con EtOAc. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,47 g de un aceite de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J* = 55,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 4H), 5,04 (ddd, *J* = 106,0, 12,0, 4,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 0,5H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 0,5H), 2,84 - 2,63 (m, 2H), 2,22 - 1,66 (m, 5H), 1,49-1,11 (m, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 231,2, encontrado 232,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,03 minutos.

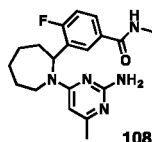
Formación de (+/-)-2-(2-etilfenil)azepano (106)

Una solución de 2-(2-etilfenil)azepano-1-carbaldehído, **105**, (1,47 g, 6,35 mmol) en MeOH (5 ml) y HCl concentrado (5 ml de solución 12,1 M, 60,50 mmol) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentró a sequedad, se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se vertió en éter dietílico frío mientras se agitaba vigorosamente. El precipitado de color blanco resultante se filtró y se secó para dar 1,15 g del producto deseado como una sal HCl: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,18 (m, 3H), 4,43 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,42 - 3,02 (m, 2H), 2,72 (ddt, *J* = 19,3, 14,6, 7,3 Hz, 2H), 2,33 - 1,45 (m, 6H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 203,2, encontrado 204,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Formación de (+/-)-4-(2-(2-etilfenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (107) I-45

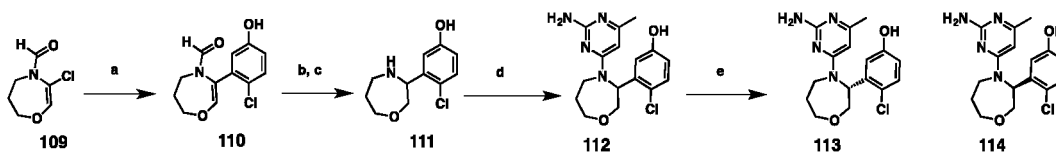
Una mezcla de 2-(2-etilfenil)azepano-HCl, **106**, (0,15 g, 0,63 mmol), 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,09 g, 0,63 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,25 mmol) en NMP (2 ml) se agitó durante 5 horas en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice inyectándose directamente en una columna C18 acuosa ISCO de 50 g y eluyendo con MeCN al 5-50 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato sódico saturado y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se liofilizó para proporcionar 45 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 2,88 - 2,69 (m, 2H), 2,16 (ddd, *J* = 14,2, 8,2, 5,1 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,96 - 1,67 (m, 3H), 1,52 (c, *J* = 12,9, 12,4 Hz, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 310,2, encontrado 311,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,84 minutos.

El siguiente análogo se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 12:

**3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-fluoro-N-metilbenzamida (108) I-55**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 8,5, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,41 (d, *J* = 35,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,32 (dt, *J* = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,55 (p, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,45-1,22 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 357,2, encontrado 358,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Ejemplo 13**Esquema sintético 13: (+/-)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenol (112) I-147**



(a) ácido 2,5-dimetoxifenilborónico, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, DME, 50 °C; (b) *n*BuLi, THF, -78 °C; (c) NaBH₄, MeOH; (d) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, EtOH, 160 °C; (e) separación SFC quiral

Formación de 3-cloro-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído (109)

Se preparó el Intermedio, **109**, de acuerdo con el Esquema sintético 9 usando 1,4-oxazepan-3-ona en lugar de azepan-2-ona.

Formación de 3-(2-cloro-5-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído (110)

Se cargó un matraz rb de 2 bocas en atmósfera de nitrógeno con 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, **109**, (0,46 g, 2,80 mmol), NaHCO₃ (6,0 ml de solución 1,2 M, 7,2 mmol) y ácido (2-cloro-5-hidroxi-fenil)borónico (0,50 g, 2,90 mmol) en dimetoxietano (10 ml). Después, se añadió cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II) (0,10 g, 0,14 mmol), la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 60 °C. La mezcla se diluyó en agua y diclorometano. Las capas se separaron a través de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío después de una segunda extracción. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna GOLD de 40g; gradiente de EtOAc al 10-100 %/heptanos) proporcionó 650 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,28 (s, 0H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,15 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 253,05, encontrado 252,29 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de (+/-)-4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenol (111)

A una solución fría (-78 °C) de 3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, **110**, (0,65 g, 1,55 mmol) en THF (10 ml), se le añadió *n*-butilitio (3 ml de solución 1,6 M, 4,80 mmol). La mezcla se agitó a esta temp. durante 50 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de metanol. Se añadió más MeOH (30 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente. La solución resultante se usó directamente durante la siguiente etapa; IEN-EM *m/z* calc. 225,06, encontrado 226,08 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,54 minutos.

A la solución anterior se le añadió NaBH₄ (0,09 g, 2,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH y después una solución HCl 2 N. Después, la solución ácida se basificó con NaOH 6 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto (300 mg, 77 %) se obtuvo y se usó directamente; IEN-EM *m/z* calc. 227,07, encontrado 228,09 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,54 minutos.

Formación de (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenol (112) I-147

A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,30 g, 2,04 mmol) y 4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenol, **111**, (1,43 g, 2,22 mmol) sólidos, en un vial, se le añadió EtOH (2 ml). El vial se puso en una placa caliente y se calentó a 160 °C sin cubrir durante 2 horas. El sólido en bruto se purificó por columna ISCO sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de MeOH al 20 %-DCM/DCM (B al 0 % a B al 50 %) para proporcionar 192 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,48 - 7,18 (m, 2H), 6,90 - 6,54 (m, 2,5H), 5,93 (a, 0,5H), 5,59 (s, 0,5H), 5,26 - 5,07 (m, 0,5H), 4,99 (m, 0,5H), 4,43 - 4,04 (m, 1,5H), 3,86 (m, 3H), 3,62 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 334,12, encontrado 335,10 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos. La mezcla racémica (180 mg) se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales. Condiciones de SFC: Columna: Cellulose-2, 20x250 mm; Fase móvil: EtOH al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %; Flujo: 80 ml/min; Concentraciones: ~18 mg/ ml (MeOH); Volumen de inyección: 250 µl; Longitud de onda: 220 nm

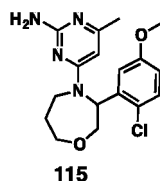
(**I-169**) Pico A: 96,8 % ee [α]_D (c = 0,5, MeOH) -85,10

(*R*)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenol (113): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,60 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,68 - 4,54 (m, 1H), 4,12 (a, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,48 (m, 3H), 2,04 (s a, 3H), 1,76 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 334,12, encontrado 335,11 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

(**I-170**) Pico B: 95,4 % ee [α]_D (c = 0,5, MeOH) +79,40

(*S*)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenol (114): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,63 (m, 2H), 6,57 (s, 1,5H), 5,34 (s a, 0,5H), 5,01 (s a, 1H), 4,71 - 4,53 (m, 1H), 4,13 (a, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,48 (m, 3H), 2,06 (a, 3H), 1,77 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 334,12, encontrado 335,10 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

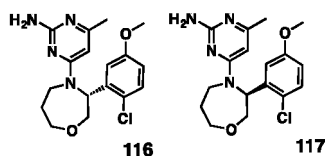
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 13:



5 (+/-)-4-[3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (115) I-118

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 24,4, 8,7 Hz, 1H), 7,07 - 6,88 (m, 1H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,07 - 5,47 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 58,8, 11,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,05 (m, 2H), 4,01 - 3,48 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 1,84 (a, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 348,13, encontrado 349,11 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

10



(+/-)-4-[3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (115) I-118

15 La mezcla racémica **115** se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales.

Condiciones de SFC: Columna: AD-H, 20x250 mm; Fase móvil: IPA al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %; Flujo: 75 ml/min; Concentraciones: ~75 mg/ ml (MeOH); Volumen de inyección: 500 µl; Longitud de onda: 214 nm.

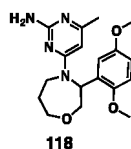
20 Pico A: sólido de color blanco, ee 99,4 %; [α]_D (c = 0,5, MeOH) -67,96 (*R*)-4-[3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**116**): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,16 (m, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,58 (s, 0,5H), 5,95 (a, 0,5H), 5,60 (s, 0,5H), 5,17 (s, 0,5H), 4,99 (a, 0,5H), 4,22 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 0,5H), 3,88 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 2,23 (s, s, 3H), 1,84 (a, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 348,13, encontrado 349,15 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos. **I-137**

25

Pico B: sólido de color blanco, ee 99,2 %; [α]_D (c = 0,5, MeOH) +60,08

(*S*)-4-[3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**117**) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 6,75 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 5H), 3,57 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 43,7 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,77 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 348,14, encontrado 349,15 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos. **I-138**

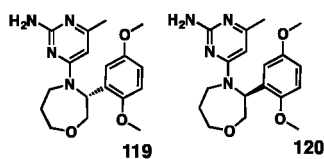
30



(+/-)-4-[3-(2,5-dimetoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (118) I-93

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 - 7,24 (a, 2H), 7,10 - 6,77 (m, 2H), 6,77-6,42 (a, 1H), 5,84 (a, 1H), 5,04 (a, 1H), 4,22 (a, 1H), 4,00 - 3,44 (m, 12H), 2,34 - 1,62 (m, 3H), 1,75 (a, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 344,18, encontrado 345,06 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.



40

La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales. **Condiciones de SFC:** Columna: AD-H, 10x250 mm; Fase móvil: EtOH al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %; Flujo: 15 ml/min; Concentraciones: ~40 mg/ ml (MeOH); Volumen de inyección: 100 µl; Longitud de onda: 214 nm.

45

Pico A: sólido de color blanco, ee 97,6 %; [α]_D (c = 0,5, MeOH) -96,56

(*R*)-4-[3-(2,5-dimetoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**119**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,99

(d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,24 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,18 (dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 7H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,89-1,70 (m, 3H); IEN-EM m/z calc. 344,18, encontrado 345,06 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos. **I-100**

5

Pico B: sólido de color blanco, ee 99,6 %; $[\alpha]_D$ ($c = 0,5$, MeOH) +98,16;

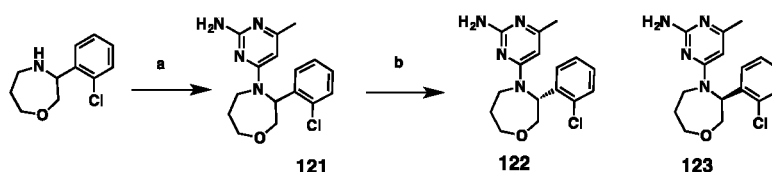
(S) -4-[3-(2,5-dimetoxifenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (120): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (td, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,75 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 344,18, encontrado 345,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos. **I-101**

10

Ejemplo 14

15

Esquema sintético 14: (+/-)-4-[3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (121) I-19



20 (a) 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina, EtOH, 160 °C; (b) purificación quiral SFC

Formación de (+/-)-4-[3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (121) I-19

A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,45 g, 3,07 mmol) y 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (0,65 g, 3,07 mmol) sólidos en un vial, se le añadió EtOH (9 ml). El vial se puso en una placa caliente y se calentó a 160 °C sin cubrir durante 2 horas. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) en ISCO eluyendo con MeOH-diclorometano al 20 %/diclorometano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío. La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales. Condiciones de SFC: Columna: Cellulose-2, 20x250 mm; Fase móvil: EtOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 %; Flujo: 80 ml/min; Concentraciones: ~30 mg/ml (MeOH); Longitud de onda: 254 nm; Método tipo isocrático.

25

30

Pico A: 97 % ee; $[\alpha]_D$ ($c = 1,0$, MeOH) -16,26.

(R) -4-[3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (122): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (dd, $J = 6,2, 3,1$ Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,58 (a, 2H), 4,61 (a, 0,5H), 4,15 (a, 1H), 3,93 (a, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,44 (m, 0,5H), 2,09 (s, 3H), 1,78 (a, 2H); IEN-EM m/z calc. 318,12, encontrado 319,13 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos. **I-30**

35

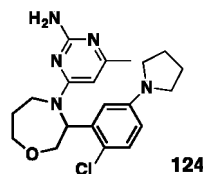
Pico B: 89 % ee; $[\alpha]_D$ ($c = 1,0$, MeOH) +39,92.

(S) -4-[3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (123) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 - 7,23 (m, 6H), 6,59 (s, 0,5H), 6,00 (s a, 0,5H), 5,59 (s, 0,5H), 5,24 (s a, 0,5H), 4,98 (a, 0,5H), 4,58 (a, 0,5H), 4,04 (m, 4H), 3,61 (td, $J = 11,3, 3,9$ Hz, 1H), 2,22 (a, 3H), 1,84 (s, 2H). IEN-EM m/z calc. 318,12, encontrado 319,13 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos. **I-31**

40

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 14:

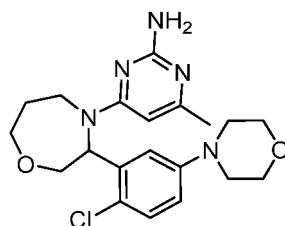
45



(+/-)-4-[3-(2-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (124) I-199

RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,20 (a, 1H), 4,28 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 12,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,80 - 3,50 (m, 3H), 3,30 - 3,04 (m, 5H), 2,05 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 4H), 1,91-1,64 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 387,2, encontrado 388,33 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,71 minutos.

50

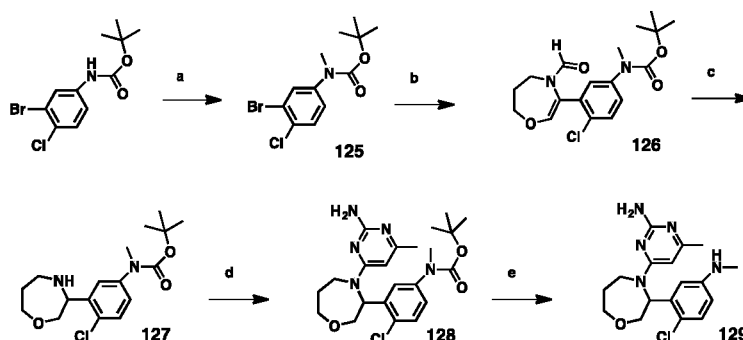


(+/-)-4-(3-(2-cloro-5-morfolinofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-226

- 5 RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,29 (dd, *J* = 18,3, 8,8 Hz, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 16,6, 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 26,7, 3,0 Hz, 0,5H), 6,48 (s, 1H), 6,10 (dd, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 0,5H), 5,68 (s, 1H), 5,39 - 5,10 (m, 2H), 4,42 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 3,59 (m, 11H), 3,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,28 (dd, *J* = 40,8, 0,8 Hz, 5H), 2,09-1,84 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 403,18, encontrado 404,21 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

10 **Ejemplo 15**

Esquema sintético 15: (+/-)-4-[3-[2-cloro-5-(metilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (129) I-175



15

- 20 (a) NaH, DMF, 0 °C; (b) bis(pinocalatodiboro), Pd(Ph₃P)₂Cl₂, KOAc, dioxano, 85 °C; (c) nBuLi, THF, -78 °C; (d) 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina, MeOH, 125 °C; (e) TFA, CH₂Cl₂

Formación de (3-bromo-4-clorofenil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (125)

- 25 A una solución de *N*-(3-bromo-4-cloro-fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 6,20 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió NaH (0,30 g, 7,50 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,47 ml, 7,55 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,5 gramos del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 319,0, encontrado 320,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 1,06 minutos.

30

Formación de (4-cloro-3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)fenil)-(metil)carbamato de *terc*-butilo (126)

- 35 Etapa 1: A una solución de *N*-(3-bromo-4-cloro-fenil)-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo, 125, (1,5 g, 4,7 mmol) en dioxano (75 ml), se le añadieron bis(pinocalatodiboro) (1,5 g, 5,9 mmol), acetato potásico (1,4 g, 14,0 mmol). A esta mezcla se le purgó con atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y se le añadió dicloro-bis(trifenilfosforanil)paladio (0,3 g, 0,5 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite con EtOAc lavado (60 ml). Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El sólido resultante de color pardo oscuro se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 367,2, encontrado 367,6 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 1,0 minutos.

40

- 45 Etapa 2: Al producto en bruto anterior disuelto en DME (45 ml), se le añadió 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, **109**, (0,76 g, 4,70 mmol) seguido de NaHCO₃ acuoso (8 ml de 1,2 M, 9,60 mmol). La mezcla se burbujeó con atmósfera de nitrógeno y se añadió PdCl₂(dppf) a la mezcla de reacción. El matraz se tapó y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna ISCO de 40 g eluyendo con MeOH al 20 %/diclorometano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar 500 mg del producto deseado: IEN-EM *m/z* calc. 366,1, encontrado 367,1 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,92 minutos.

Formación de (4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)(metil)carbamato de (+/-)-terc-butilo (127)

A una solución de *N*-[4-cloro-3-(4-formil-6,7-dihidro-5*H*-1,4-oxazepin-3-il)fenil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo, **126**, (0,40 g, 1,09 mmol) en THF (10 ml), se le *n*BuLi (2,1 ml de solución 1,6 M, 3,3 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 50 minutos. A esta mezcla se le añadió cuidadosamente MeOH para interrumpir la reacción. Se añadió MeOH adicional (30 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente: IEN-EM *m/z* calc. 338,1, encontrado 339,1 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos. A esta solución se le añadió NaBH₄ (0,07 g, 1,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 200 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 340,1, encontrado 341,2 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

Formación de (3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)(metil)carbamato de (+/-)-terc-butilo (128)

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,54 mmol) y *N*-[4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo, **127**, (0,30 g, 0,77 mmol) se mezcló en una pequeña cantidad de metanol. La suspensión resultante se calentó a 125 °C en un matraz abierto durante 16 horas para permitir que se evaporara el disolvente. El sólido resultante se disolvió en MeOH y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con MeOH-diclorometano al 20 %/diclorometano. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 220 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (a, 2H), 6,46 (a, 1H), 5,95 (a, 1H), 5,11 (a, 1H), 4,15 (a, 2H), 4,02 - 3,70 (m, 3H), 3,57 (td, *J* = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,15 (a, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,28 (s, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 447,2, encontrado 448,1 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

Formación de (+/-)-4-[3-[2-cloro-5-(metilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (129)

A una solución de *N*-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo, **128**, (0,25 g, 0,53 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,74 g, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por ISCO inverso eluyendo con TFA al 0,1 %-acetronitrilo/TFA al 0,1 %-agua para proporcionar 183 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 19,2, 8,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,34 (m, 2H), 5,93 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 0H), 5,16 - 5,07 (m, 0H), 5,06 - 4,90 (m, 10H), 4,35 - 4,05 (m, 1H), 4,00 - 3,47 (m, 3H), 2,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,23 (d, *J* = 35,1 Hz, 2H), 1,94-1,67 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 347,2, encontrado 348,2 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-175**

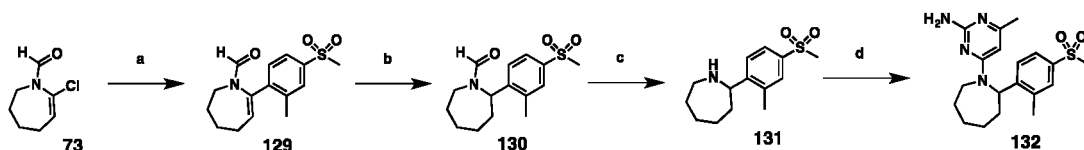
La separación quiral SFC proporcionó enantiómeros individuales. Columna: Cellulose-2, 20x250 mm Fase móvil: MeOH al 30 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 70 %; Flujo: 80 ml/min. Concentraciones: ~40 mg/ ml (MeOH) Volumen de inyección: 250 µl, Longitud de onda: 220 nm; Método tipo isocrático

Pico A: ee: 97 % [α]_D (c=0,5, MeOH) -296,96 I-312

4-[3-[2-cloro-5-(metilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (38,5 mg, 47 %) RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 5,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,05 - 4,96 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 2H), 2,78 (ddd, *J* = 27,1, 13,7, 5,1 Hz, 2H), 2,57 - 2,03 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,67 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 0,37 (td, *J* = 9,1, 7,4, 4,1 Hz, 3H). IEN-EM *m/z* calc. 347,15128, encontrado 348,15 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos

Pico B: ee: 95,4 % [α]_D (c=0,5, MeOH) +254,02 I-178

4-[3-[2-cloro-5-(metilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (36,0 mg, 44 %) RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 5,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,29 - 5,07 (m, 2H), 4,21 (a, 1H), 3,78 (a, 2H), 2,99 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,20 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,68 - 0,41 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 347,15128, encontrado 348,15 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos

Ejemplo 16**Esquema sintético 16: (+/-)-4-metil-6-(2-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)azepan-1-il)pirimidin-2-amina (132) I-37**

(a) ácido (2-metil-4-metilsulfonil-fenil)borónico, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Et₃N, DMF; (b) Pd/C, HOAc, EtOAc, MeOH; (c) *n*BuLi, THF, -78 °C; (d) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C

Formación de 7-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carbaldehído (129)

Se cargó un matraz r b en atmósfera de nitrógeno con 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **73**, (0,60 g, 3,76 mmol), ácido (2-metil-4-metilsulfonyl-fenil)borónico (1,00 g, 4,67 mmol), DMF (3,5 ml), trietilamina (2,5 ml, 17,9 mmol) y después cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio II (0,11 g, 0,15 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con corriente de nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 7 horas. Se añadió agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (columna ISCO gold de 40 g; gradiente de EtOAc al 0-30 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 161 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 - 7,58 (m, 3H), 7,57 - 7,33 (m, 1H), 5,82 - 5,50 (m, 1H), 3,83 - 3,60 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 293,1, encontrado 294,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,71 minutos.

Formación de (+/-)-2-(2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)azepano-1-carbaldehído (**130**)

Una mezcla de 7-(2-metil-4-metilsulfonyl-fenil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído, **129**, (0,162 g, 0,552 mmol) y paladio sobre carbono (0,056 g, 0,526 mmol) en acetato de etilo (3 ml), metanol (3 ml) y ácido acético (1 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de 21 horas, la mezcla se filtró a través de un lecho pequeño de fluorosilo y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 190 mg del producto deseado en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 295,12, encontrado 296,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,69 minutos pico TR = 0,69 (M+H) 296 es el producto deseado.

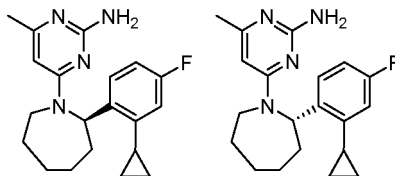
Formación de (+/-)-2-(2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)azepano (**131**)

A una solución fría (-78 °C) de 2-(2-metil-4-metilsulfonyl-fenil)azepano-1-carbaldehído, **130**, (0,170 g, 0,576 mmol) en THF (4 ml), se le añadió *n*-butillitio (0,450 ml de solución 1,6 M en hexanos, 0,720 mmol). Después de 30 minutos, se añadió otros 0,4 ml de solución de *n*BuLi. Después de un adicional de 10 minutos, se paró la reacción mediante la adición lenta de una mezcla de reacción en agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 90 mg de aceite en bruto de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 267,13, encontrado 268,16 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,69 minutos pico TR = 0,69 (M+H) 296 es el producto deseado.

Formación de (+/-)-4-metil-6-(2-(2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)azepan-1-il)pirimidin-2-amina (**132**) I-37

A una solución de 2-(2-metil-4-metilsulfonyl-fenil)azepano, **131**, (0,090 g, 0,337 mmol) en NMP (2 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,048 g, 0,337 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante una noche en vial cerrado herméticamente con un tabique de teflon. Después de 15 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 15 g y se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y el residuo resultante se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y la fase orgánica resultante se concentró al vacío para proporcionar 46 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 - 7,53 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,59 (m, 2H), 1,59-1,13 (m, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 374,18, encontrado 375,23 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

El siguiente análogo se preparó del mismo modo:



(*R*)-4-(2-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-47 and (*S*)-4-(2-(2-ciclopropil-4-fluorofenil)azepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-46

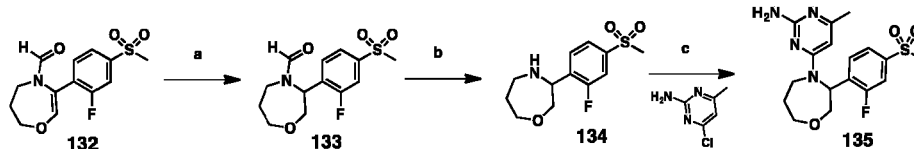
Pico A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,06 (dd, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,6; 2,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 5,46 - 5,19 (m, 3H), 4,39 (s, 1H), 3,42 (dd, *J* = 14,6, 11,1 Hz, 1H), 2,33 (dt, *J* = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 2,22 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,60 (m, 3H), 1,52 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,44 - 1,18 (m, 2H), 1,13 - 0,91 (m, 2H), 0,78 (dtd, *J* = 13,8, 10,6, 10,0, 4,6 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* encontrado 341,24 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,70 minutos; [α]_D = -12,57 (*c* = 21 mg/3 ml).

Pico B: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13 - 6,98 (m, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,6; 3,0 Hz, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,49 - 5,25 (m, 3H), 4,40 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,42 (dd, *J* = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 2,28 - 2,11

(m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 3H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,18 (m, 2H), 1,14 - 0,94 (m, 2H), 0,87-0,64 (m, 2H); IEN-EM m/z encontrado 341,24 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,70 minutos; $[a]_D = +31,94$ ($c = 23$ mg/3 ml).

5 Ejemplo 17

Esquema sintético 17: (+/-)-4-(3-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metil-pirimidin-2-amina (135) I-60



(a) Pd/C, HOAc, EtOAc, MeOH; (b) HCl, MeOH, reflujo; (c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C

Formación de 3-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído (133)

Se preparó el Intermedio **132** para el Esquema sintético 13 usando 2-fluoro-4-(metilsulfonil)-benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-hidroxibenzaldehído.

Formación de (+/-)-3-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído (133)

Una mezcla de 3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, **132**, (0,73 g, 2,30 mmol), paladio sobre carbono (0,23 g, 2,18 mmol) en EtOAc (6 ml) y MeOH (6 ml) y ácido acético (3 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de 8 días, se detuvo la reacción. La mezcla se filtró a través de un lecho pequeño de florosilo y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se neutralizó lavándose con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar 280 mg de aceite incoloro. El residuo resultante se usó sin purificación adicional.

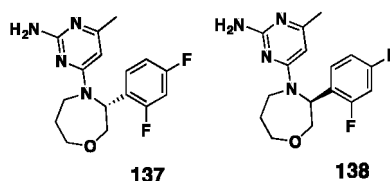
Formación de (+/-)-3-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepano (134)

Una solución de 3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído, **133**, (0,28 g, 0,93 mmol) en metanol (6 ml) y HCl concentrado (5,5 ml de 12,1 M, 66,55 mmol) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en agua. La mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. IEN-EM m/z calc. 274, encontrado 274 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,48 minutos.

Formación de (+/-)-4-(3-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metil-pirimidin-2-amina (135) I-60

A una solución de 3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepano (0,25 g, 0,81 mmol) en NMP (10 ml), se le añadieron trietilamina (1,00 ml, 8,89 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,13 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C. Después de 17 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se cargó material directamente en una columna ISCO c18-aq de 100 g y se purificó por ejecución de fase inversa con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío se diluyeron con diclorometano. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 69 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 13,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 13,3, 10,0$ Hz, 1H), 3,63 - 3,38 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,84 - 1,60 (m, 2H).

El siguiente análogo se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 17:



4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (136) I-58

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (td, $J = 8,2,$

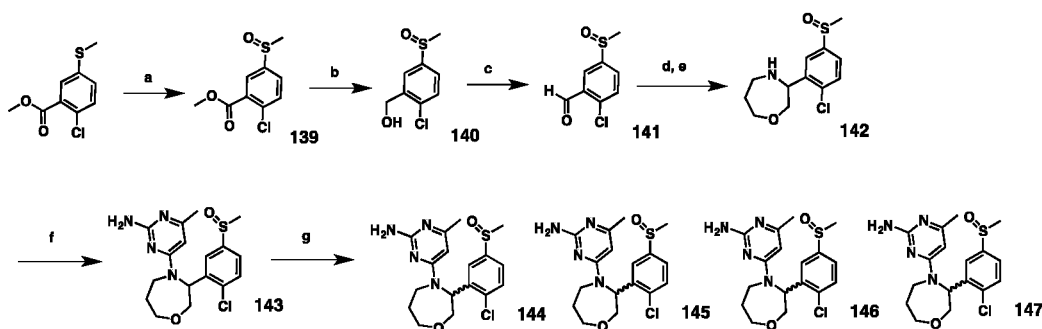
1,9 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,9, 5,7$ Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,3, 10,0$ Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,68 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 320,14, encontrado 321,11 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos. La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral.

Pico A; (R)-4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (137); 99,5 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (td, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,9, 5,7$ Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,3, 10,0$ Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,68 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 320,14, encontrado 321,13 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos. **I-61**

Pico B; (S)-4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**138**); 99,5 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,97 (td, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,9, 5,7$ Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,3, 10,0$ Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,89 - 1,68 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 320,14, encontrado 321,16 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos. **I-62**

Ejemplo 18

Esquema sintético 18: (+/-)-4-(3-(2-cloro-5-(metilsulfinil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (143) **I-110**



(a) mCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) NaBH₄, EtOH; (c) Peryodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (d) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributilstan-nil)metoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; (e) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (f) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (g) separación quiral SFC

Formación de 2-cloro-5-(metilsulfinil)benzoato de metilo (139)

A una solución fría (0 °C) de 2-cloro-5-metilsulfinil-benzoato de metilo (2,0 g, 9,2 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,1 g de 77 % p/p, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se pasó a través de un separador de fase. El filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna isco de 80 g usando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 1,8 g en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (dd, $J = 2,2, 0,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 232,00, encontrado 233,08 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

Formación de (2-cloro-5-(metilsulfinil)fenil)metanol (140)

A una solución de 2-cloro-5-metilsulfinil-benzoato de metilo, **139**, (0,88 g, 3,79 mmol) en EtOH (15 ml), se le añadió NaBH₄ (0,57 g, 15,09 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 50 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó por adición lenta en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 486 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 5,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,62 (dt, $J = 5,6, 0,8$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 204,00, encontrado 205,07 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de 2-cloro-5-(metilsulfinil)benzaldehído (141)

Se disolvió (2-cloro-5-metilsulfinil-fenil)metanol, **140**, (0,48 g, 2,35 mmol) en cloruro de metileno (9,6 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,20 g, 2,83 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de EtOAc al 0-20 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 429 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,17 - 8,15 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 2,81 (s, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 202,0, encontrado 203,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

10 Formación de 3-(2-cloro-5-(metilsulfinil)fenil)-1,4-oxazepano (**142**)

A una solución de 3-(tributilestanilmetoxi)propan-1-amina, **141**, (0,78 g, 2,05 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió 2-cloro-5-metilsulfinil-benzaldehído (0,42 g, 1,99 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla se agitó durante una noche, se filtró para retirar los tamices y se lavó con diclorometano (20 ml).

En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (5,5 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,24 ml, 2,05 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (0,72 g, 2,00 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 horas. Después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 días, la mezcla se diluyó con 60 ml de 2:1 de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, la capa orgánica se retiró y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después salmuera. La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto, que contiene hexafluoroisopropanol, se cargó directamente sobre una columna c18-aq de 100 gramos y purificación a través de cromatografía de fase inversa eluyendo con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, se diluyeron con diclorometano y se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y el filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar 110 mg del producto deseado: IEN-EM *m/z* calc. 270,06, encontrado 271,11 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,46 minutos.

30 Formación de (+/-)-3-(2-cloro-5-(metilsulfinil)fenil)-1,4-oxazepano (**143**)

A una solución de 3-(2-cloro-5-metilsulfinil-fenil)-1,4-oxazepano, **142**, (0,11 g, 0,40 mmol) en NMP (5 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y el material en bruto se purificó por fase inversa eluyendo con un gradiente de TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío se diluyeron con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 50 mg del producto deseado como una mezcla de 4 estereoisómeros: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 - 7,48 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 380,11, encontrado 381,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

La mezcla (34 mg) se sometió a separación quiral SFC para proporcionar 4 estereoisómeros:

45 Pico A: (**144**) alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 - 7,50 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,64 - 4,45 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,49 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,89-1,67 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 380,11, encontrado 381,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos. **I-120**

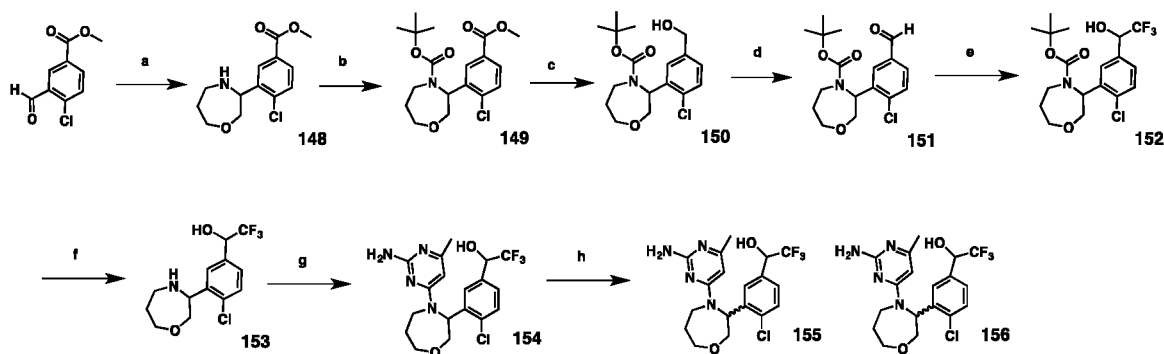
50 Pico B: (**145**) alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 - 7,47 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,66 (m, 3H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 380,11, encontrado 381,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos. **I-121**

55 Pico C: (**146**) alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 - 7,47 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,66 (m, 3H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 380,11, encontrado 381,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos. **I-122**

60 Pico D: (**147**) alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 - 7,48 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,65 (m, 3H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 380,11, encontrado 381,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos. **I-123**

Ejemplo 19

Esquema sintético 19: (+/-)-1-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (**154**) I-134



(a) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributylestanil)metoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; después 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (b) Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂; THF; (c) NaBH₄, EtOH, del 50 °C a 80 °C; (d) Peryodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂; (e) TBAF, (CH₃)₃SiCF₃, THF, 0 °C a ta; (f) ácido trifluoroacético, CH₂Cl₂; (g) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (h) separación quiral SFC

Formación de 4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo (**148**)

A una solución de 3-((tributylestanil)metoxi)propan-1-amina (2,09 g, 5,53 mmol) en diclorometano (14 ml), se le añadió 4-cloro-3-formil-benzoato de metilo (1,12 g, 5,36 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla se agitó durante una noche, se filtró para retirar los tamices, se lavó con diclorometano (50 ml).

En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (14 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,64 ml, 5,52 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (1,95 g, 5,40 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La mezcla de reacción cambió de color azul a verde y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 120 ml de 2:1 de solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se retiró y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por fase inversa usando una columna ISCO c18-aq de 100 gramos eluyendo con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío se diluyeron con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 754 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,72 (ddd, *J* = 12,0, 6,7, 6,0 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 12,3, 8,9 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J* = 13,0, 7,2, 5,3 Hz, 2H), 1,89 (dtd, *J* = 7,9, 6,1, 5,0 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 269,08, encontrado 270,19 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**149**)

Una mezcla de 4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo, **148**, (0,51 g, 1,80 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) en THF (8 ml), se añadió *terc*-butil carbonato de *terc*-butoxicarbonilo (0,41 g, 1,90 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 40 g (gradiente de EtOAc al 0-20 %/CH₂Cl₂) para dar 545 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,23 (m, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 - 3,43 (m, 3H), 1,87 - 1,56 (m, 2H), 1,42-1,04 (m, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 369,13, encontrado 370,33 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,92 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-5-(hidroximetil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**150**)

A una solución de 3-(2-cloro-5-metoxicarbonil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **149**, (0,52 g, 1,47 mmol) en EtOH (9 ml), se le añadió NaBH₄ (0,22 g, 5,84 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentó a 50 °C durante 23 horas. La temperatura se incrementó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. La reacción se interrumpió por adición lenta en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NH₄Cl, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando 0-60 % (EtOAc/CH₂Cl₂) para

proporcionar 270 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 5,28 (dt, *J* = 11,5, 5,2 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,37 - 3,97 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,52 (dc, *J* = 23,3, 12,7, 11,9 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 28,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,03 (m, 9H).

5 Formación de 3-(2-cloro-5-formilfenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (151)

Se disolvió 3-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, 150, (0,27 g, 0,78 mmol) en cloruro de metileno (6 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,40 g, 0,93 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de 0-30 % EtOAc/CH₂Cl₂ para proporcionar 187 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,50 - 5,26 (m, 1H), 4,43 - 4,11 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,40 (m, 3H), 1,89 - 1,49 (m, 2H), 1,47-1,04 (m, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 339,12, encontrado 338,54 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,87 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (152)

A una solución agitada fría (0 °C) de 3-(2-cloro-5-formil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **151**, (0,17 g, 0,48 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,09 ml, 0,58 mmol) en THF (2 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,05 ml de una solución 1 M en THF, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con HCl ac. 1 N (2 ml) y la agitación se continuó durante un adicional de 3 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 12 gramos eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 20 %/CH₂Cl₂ para proporcionar 80 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 - 7,30 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 5,43 - 5,13 (m, 2H), 4,42 - 4,07 (m, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,65 - 3,34 (m, 3H), 1,85 - 1,48 (m, 2H), 1,43 - 1,03 (m, 9H).

Formación de 1-(4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (153)

A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **152**, (0,08 g, 0,18 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se neutralizó lavándose con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentró al vacío para proporcionar aproximadamente 40 mg del producto deseado que se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 309,07, encontrado 310,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de (+/-)-1-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (154)

A una solución de 1-[4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (0,040 g, 0,129 mmol) en NMP (1,5 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,024 g, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 17 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla se cargó directamente sobre una columna ISCO c18- aq de 15 g y se purificó por ejecución de fase inversa con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío se diluyeron con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 41 mg del producto deseado: se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,29 (m, 3H), 6,65 - 6,48 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 0H), 3,78 - 3,47 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 416,12, encontrado 417,28 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

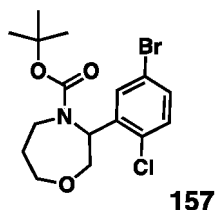
El producto mezcla racémico se sometió a separación SFC quiral. Condiciones de SFC: (MeOH al 30 % (amoniaco 5 mM) en Cellulose-2) para proporcionar dos productos racémicos separados:

Pico A, (S)-1-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (**155**); 98,5 % puro mediante HPLC: se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 - 7,30 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 5,55 - 5,37 (m, 3H), 5,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,41 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,89 - 1,71 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 416,12268, encontrado 417,33 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos. **I-145**

Pico B; (R)-1-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (**156**); 99,5 % puro mediante HPLC: se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 - 7,33 (m, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,56 - 5,36 (m, 3H), 5,09 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 1H), 3,79 -

3,48 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H). **I-146**

El siguiente análogo se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 19:

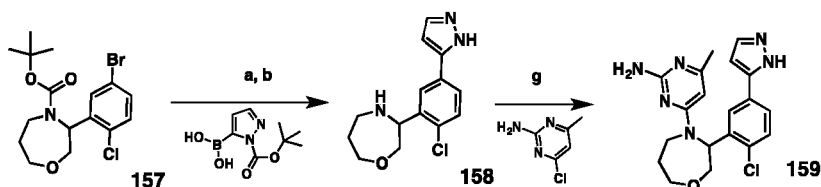


3-(5-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (157)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 4,38 - 4,03 (m, 1H), 3,89 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,75 - 3,52 (m, 2H), 3,49 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 32,1$ Hz, 2H), 1,45-1,05 (m, 9H); IEN-EM m/z calc. 389,04, encontrado 390,27 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,0 minutos.

Ejemplo 20

Esquema sintético 20: (+/-)-4-(3-(2-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metil-pirimidin-2-amina (159) I-157



(a) ácido (2-*tert*-butoxicarbonilpirazol-3-il)borónico, Pd(dppf)Cl $_2$ -CH $_2$ Cl $_2$, 1,4-dioxano, agua, Na $_2$ CO $_3$, 105 °C, microondas; (b) diclorometano, ácido trifluoroacético; (g) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C

Formación de 3-(2-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1,4-oxazepano (158)

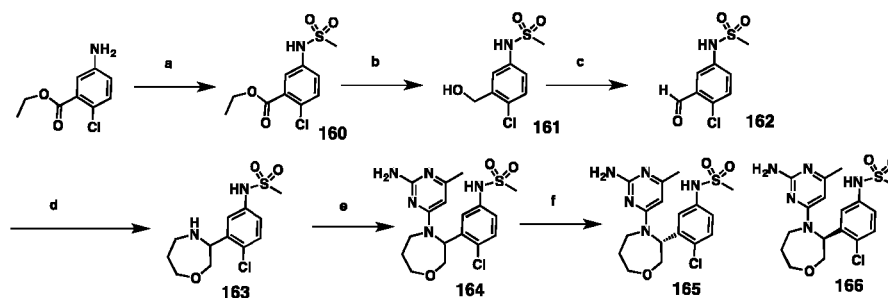
A una suspensión de 3-(5-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo, 157, (0,48 g, 0,89 mmol) y ácido (2-*tert*-butoxicarbonilpirazol-3-il)borónico (0,53 g, 2,48 mmol) en 1,4-dioxano (7,3 ml) y agua (0,73 ml), se le añadieron Pd(dppf)Cl $_2$.DCM (0,20 g, 0,25 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (0,39 g, 3,72 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y después se calentó en el microondas a 105 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO $_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se diluyó con diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó directamente sobre una columna ISCO c18-aq de 15 g y se purificó por ejecución de fase inversa con TFA al 0,1 %/H $_2$ O y TFA al 0,1 %/CH $_3$ CN.

Formación de (+/-)-4-(3-(2-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metil-pirimidin-2-amina (159) I-157

A una solución de 3-[2-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1,4-oxazepano, 158, (0,22 g, 0,50 mmol) en NMP (4,5 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,09 g, 0,65 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 18 horas. El material se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó por ejecución de fase inversa con TFA al 0,1 %/H $_2$ O y TFA al 0,1 %/CH $_3$ CN. Las fracciones que contenían el producto deseado junto con una impureza se concentraron al vacío, se diluyeron con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO $_3$ y la mezcla se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 420 mg del producto deseado: se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6). La mezcla se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco GOLD de 40 g usando un gradiente al 5-100 % (MeOH-CH $_2$ Cl $_2$ al 20 %/CH $_2$ Cl $_2$) para proporcionar 5 mg del producto deseado: RMN ^1H (se calentó 360K) (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,66 (s, 1H), 7,84 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,27 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,77 - 5,55 (m, 2H), 5,43 (s, 3H), 4,79 - 4,46 (m, 1H), 4,24 - 4,03 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,39 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,92-1,65 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 384,15, encontrado 385,32 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

Ejemplo 21

Esquema sintético 21: (+/-)-N-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)metanosulfonamida (164) I-74



(a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, piridina, CH_2Cl_2 ; (b) LiBH_4 , THF, 50°C ; (c) MnO_2 , DMF, CH_2Cl_2 ; (d) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributilestanil)metoxi)propan-1-amina, CH_2Cl_2 ; después 2,6-lutidina, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, hexafluoroisopropanol, CH_2Cl_2 ; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150°C ; (f) separación quiral SFC

Formación de 2-cloro-5-(metilsulfonamido)benzoato de etilo (160)

A una solución de 5-amino-2-cloro-benzoato de etilo (2,95 g, 14,80 mmol) en diclorometano (60 ml), se le añadió piridina (1,32 ml, 16,30 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,26 ml, 16,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco GOLD 80 g usando 0-20 % (EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar 2,6 gramos del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 4,33 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); IEN-EM m/z calc. 277,02, encontrado 278,16 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,75 minutos.

Formación de N-(4-cloro-3-(hidroximetil)fenil)metanosulfonamida (161)

A una solución de 2-cloro-5-(metanosulfonamido)benzoato de etilo, **160**, (1,20 g, 4,10 mmol) en THF (20 ml), se le añadió borohidruro de litio (0,26 g, 11,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 50°C durante 8 horas y después a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 900 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 2,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,6, 2,8, 0,7$ Hz, 1H), 5,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H).

Formación de N-(4-cloro-3-formilfenil)metanosulfonamida (162)

A una solución de N-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]metanosulfonamida, **161**, (1,8 g, 7,6 mmol) en diclorometano (60 ml) y DMF (10 ml), se le añadió dióxido de manganeso (10,9 g, 125,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó en salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto era mayoritariamente insoluble en diclorometano y EtOAc. El sólido se diluyó con EtOAc al 50 %/diclorometano. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/ CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían el producto transparente se combinaron con el precipitado para proporcionar 1,08 gramos del sólido de color blanquecino: IEN-EM m/z calc. 232,99, encontrado 234,03 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,69 minutos.

Formación de N-(4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)metanosulfonamida (163)

A una solución de 3-(tributilestanilmetoxi)propan-1-amina (1,79 g, 4,73 mmol) en diclorometano (12 ml), se le añadió N-(4-cloro-3-formil-fenil)metanosulfonamida, **162**, (1,07 g, 4,58 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla se agitó durante 2 días, se filtró para retirar los tamices y se lavó con diclorometano (45 ml).

En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (12 ml), se añadió 2,6-lutidina (0,55 ml, 4,72 mmol) seguido de bis(trifluorometilsulfonilo)cobre (1,77 g, 4,89 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La mezcla cambió de color azul a verde. La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 150 ml de 2:1 de solución acuosa saturada de NaHCO_3 e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, la capa orgánica se retiró y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se pasó a través de un embudo separador de fase y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por fase inversa con columna ISCO - c18-aq de 150 gramos ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . El producto resultante se purificó de nuevo por fase inversa con columna ISCO - c18-aq de 100 gramos ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN .

Todas las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo tres veces con diclorometano y después tres veces con MeOH al 10 %/diclorometano. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 163 mg del producto deseado: IEN-EM m/z calc. 304,06, encontrado 305,18 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,51 minutos. La CLEM todavía mostró producto en fase acuosa. La fase acuosa se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se diluyó con acetonitrilo y se agitó vigorosamente durante 30 minutos, se filtró, se lavó con acetonitrilo y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 500 mg de mezcla que contenía la mayor parte del producto deseado.

Formación de (*R*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil) metanosulfonamida (165) y (*S*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)metanosulfonamida (166)

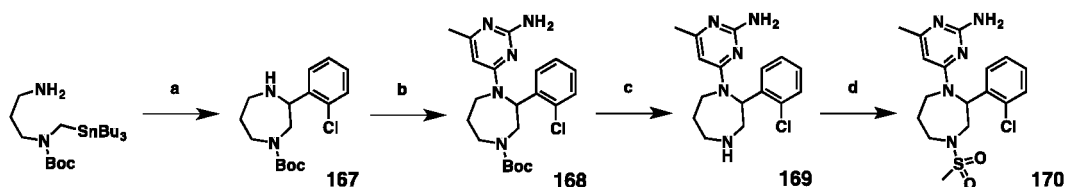
A una solución de *N*-[4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]metanosulfonamida, **163**, (0,16 g, 0,53 mmol) en NMP (4 ml), se le añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó por ejecución de fase inversa con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Todas las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo resultante se diluyó con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 233 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro. La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral.

Pico A: (*R*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil) metanosulfonamida (165); 74 mg de sólido de color amarillo. $[\alpha]_D = -128,77$ ($c = 3,5$ mg/0,8 ml de MeOH), +99 % mediante HPLC quiral; +98 % ee. RMN ^1H se calentó (360K) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,79 - 9,44 (m, 1H), 7,62 - 7,33 (m, 1H), 7,36 - 6,98 (m, 2H), 5,85 - 5,25 (m, 4H), 4,81 - 4,46 (m, 1H), 4,38 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,98-1,62 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 411,11, encontrado 412,28 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-160**

Pico B: (*S*)-*N*-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil) metanosulfonamida (166); 65 mg de sólido de color amarillo. $[\alpha]_D = +124,74$ ($c = 3,1$ mg/0,8 ml de MeOH); +99 % mediante HPLC quiral; +98 % ee. RMN ^1H se calentó (360K) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 2H), 5,47 (t, $J = 40,2$ Hz, 4H), 4,58 (s, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,80 - 3,40 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,88-1,69 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 411,11, encontrado 412,28 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-161**

Ejemplo 22

Esquema sintético 22: (+/-)-4-(2-(2-clorofenil)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (170) I-28



(a) 2-clorobenzaldehído, tamices moleculares de 4 Å, CH_2Cl_2 después 2,6-lutidina, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, hexafluoroisopropanol, CH_2Cl_2 ; (b) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, Et_3N , NMP, 150 °C; (c) HCl, 1,4-dioxano; (d) cloruro de metanosulfonilo, Et_3N , CH_2Cl_2 .

Formación de 3-(2-clorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de (+/-)-terc-butilo (167)

A una solución de (3-aminopropil)((tributilestannil)metil)carbamato de terc-butilo (SnAP-DA) (3,0 g, 6,3 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml), se le añadió 2-clorobenzaldehído (0,71 ml) seguido de 4A MS (0,64 g). La mezcla de color amarillo turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró a través de Celite. El lecho de filtro se aclaró con 25 ml de diclorometano y el filtrado se concentró a sequedad.

En un matraz RB de 250 ml separado que contenía hexafluoroisopropanol (25 ml), se le añadió 2,6-lutidina (0,73 ml, 6,28 mmol) seguido de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0,40 g, 6,295 mmol) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$ se secó a alto vacío durante 30 minutos y se calentó con una pistola de calor). La suspensión instantáneamente se volvió de color azul oscuro tras la adición $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

La solución de imina preparada anteriormente se disolvió en diclorometano (100 ml) y se vertió directamente en la mezcla de lutidin- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -hexafluoroisopropanol de color verdoso/azul. La reacción se volvió de color verde muy oscuro inmediatamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 150 ml de una mezcla 2:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico e hidróxido de amonio al 10 %. La mezcla se

agitó durante 15 minutos y después se separó. La capa acuosa se extrajo 2 x 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 13 g de un aceite de color ámbar. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano (columna ISCO de 40 g). Se usó TLC con tinción con ninhidrina para identificar las fracciones que contenían el producto deseado. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 1,7 g de un aceite de color naranja claro. El material se purificó una segunda vez por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-75 % en heptano (columna ISCO de 40 g). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 700 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (ddd, J = 13,2, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,18 - 3,88 (m, 2H), 3,41 - 3,18 (m, 2H), 3,01 - 2,72 (m, 2H), 1,99 - 1,72 (m, 2H), 1,50 (d, J = 4,4 Hz, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 310,1, encontrado 311,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,71 minutos.

Formación de 4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-3-(2-clorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo (168)

Una mezcla de 3-(2-clorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo, 167, (0,42 g, 1,35 mmol), 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,19 g, 1,34 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,69 mmol) en NMP (6 ml) se agitó durante 1 día a 150 °C y después 3 días a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-15 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 163 mg del producto deseado en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,54 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,8, 5,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 14,9, 11,2 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,87 - 1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 417,2, encontrado 418,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,81 minutos.

Formación de (+/-)-4-(2-(2-clorofenil)-1,4-diazepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (169)

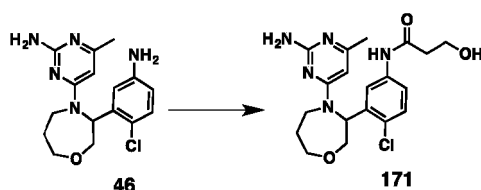
Una solución de 4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-3-(2-clorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo, 168, (0,08 g, 0,19 mmol) en HCl (3 ml de solución 4 M, 12,00 mmol) en dioxano se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 317,1, encontrado 318,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

Formación de (+/-)-4-(2-(2-clorofenil)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-6-metilpirimidin-2-amina (170) I-28

A una solución de 4-[2-(2-clorofenil)-1,4-diazepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, 169, (0,03 g, 0,09 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 0,38 mmol) en diclorometano (1,9 ml), se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metano sulfonilo (0,008 ml, 0,0969 mmol) en diclorometano (1,2 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos y después se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano (columna ISCO de 4 g). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 15 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,60 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 15,4, 5,3, 1,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 15,4, 11,1 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 395,1, encontrado 396,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.

Ejemplo 23

Esquema sintético 23: (+/-)-*N*-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-3-hidroxi-propanamida (171) I-174

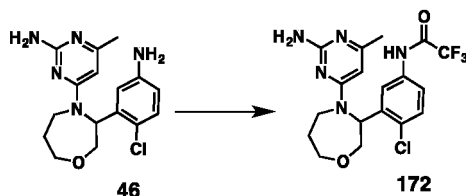


(+/-)-*N*-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-3-hidroxi-propanamida (171) I-174

A una solución de 4-[3-(5-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, 46, (0,22 g, 0,66 mmol) en DMF (18 ml), se le añadieron ácido 3-hidroxipropanoico (0,08 g, 0,89 mmol), diisopropiletil amina (0,26 g, 2,01 mmol) y HATU (0,46 g, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con DCM, MeOH al 10 %/DCM (gradiente del 0 % al 65 %) para proporcionar 54

mg (20 %): RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,67 (a, 1H), 10,08 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,74 - 7,31 (m, 4H), 6,67 (s, 0,5H), 5,95 (dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz, 0,5H), 5,57 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,5H), 5,18 (dd, $J = 9,6, 4,7$ Hz, 0,5H), 5,01 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,23 (ddd, $J = 30,9, 13,7, 5,2$ Hz, 2H), 4,01 - 3,53 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,42 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 1,83 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 405,16, encontrado 406,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 23:



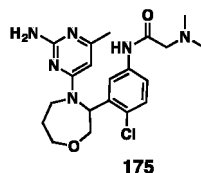
(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (172) I-159

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,13 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,56 (a, 1H), 4,23 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,01 - 3,75 (m, 3H), 3,72 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 429,12, encontrado 430,14 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral. Condiciones de SFC: Columna: Cl, 20x250mm, fase móvil: MeOH al 30 % (amoníaco 5 mM), flujo de CO_2 al 70 %; 75 ml/min; concentraciones: ~24 mg/ ml (MeOH); volumen de inyección de 250 μl ; longitud de onda: 254 nm; método tipo - isocrático.

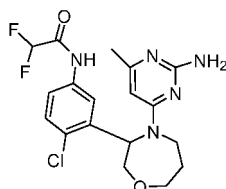
Pico A: (*R*)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (173); $[\alpha]_D$ (c = 0,5, MeOH) -159,04 (98 % ee); IEN-EM m/z calc. 429,1, encontrado 431,8 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,54 minutos. **I-176**

Pico B: (*S*)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (**174**): $[\alpha]_D$ (c = 0,5, MeOH) +157,28 (99 % ee); RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 6,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,22 (a, 1H), 3,02 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 1H), 2,56 - 2,23 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 0,59 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 429,12, encontrado 429,99 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,65 minutos. **I-177**



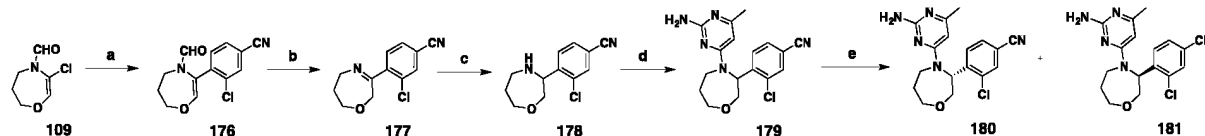
(+/-)-N-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]-2-(dimetilamino)acetamida (175) I-168

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,96 (s a, 2H), 5,03 (a, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 - 3,47 (m, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,04 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (a, 2H); IEN-EM m/z calc. 418,19, encontrado 419,09 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,58 minutos.



(+/-)-N-(3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida I-250

RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,67 - 7,35 (m, 2H), 6,63 - 6,48 (m, 0H), 6,36 - 5,91 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 1H), 4,12 - 3,53 (m, 4H), 2,35 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 411,13, encontrado 412,23 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

Ejemplo 24**Esquema sintético 24: (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-benzonitrilo (179) I-97**

(a) ácido 2-cloro-4-cianofenilborónico, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, DME, 50 °C; (b) MeMgBr , DME; (c) NaBH_4 , MeOH; (d) 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina, NMP, 150 °C; (e) cromatografía SFC quiral.

Formación de (+/-)-3-cloro-4-(2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo (176)

Se preparó el Intermedio 176 de acuerdo con Esquema sintético 13 usando ácido 2-cloro-4-cianofenilborónico en lugar de ácido 2-cloro-5-hidroxifenilo borónico.

Formación de (+/-)-3-cloro-4-(2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo (177)

A una solución de 3-cloro-4-(4-formil-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo, **176**, (1,0 g, 3,8 mmol) en DME (60 ml) de -5 a 0 °C, se le añadió MeMgBr (2 ml de solución 2 M en 2-MeTHF, 6,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con tartrato de sodio y potasio 1 M y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y después se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un semisólido de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN-EM m/z calc. 252,07 encontrado 253,12 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de (+/-)-3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo (178)

A una solución de 3-cloro-4-(2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo, **177**, (0,84 g, 3,59 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaBH_4 (0,68 g, 18,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla se calentó a 50 °C. Después de otras 3 horas, se añadió 1,0 g adicional de NaBH_4 a 50 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío. La purificación se realizó en una columna ISCO c18-aq de 100 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se concentraron parcialmente al vacío, se añadió algo de NaOH 1 M y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces y se concentró al vacío para dar 294 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 4,28 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 236,07, encontrado 237,1 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

Formación de (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-benzonitrilo (179) I-97

Una mezcla de 3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo (0,19 g, 0,80 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,70 mmol) se calentó en NMP (1,5 ml) a 160 °C durante 3,5 h. La purificación se realizó en una columna ISCO c18-aq de 50 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se concentraron al vacío, se añadió trietilamina (1 ml) y se concentró al vacío de nuevo. La purificación por cromatografía en columna (columna de 40 g; MeOH al 0-10 %/diclorometano) proporcionó 124 mg del producto deseado: alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,15 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales:

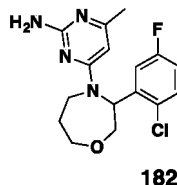
Pico A: (*R*)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-benzonitrilo (**180**); >99 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 8,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,73 (ddd, $J = 15,2, 12,9, 7,7$ Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,17 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-96**

Pico B: (*S*)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-benzonitrilo (**181**); >99 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 8,5, 3,6$ Hz, 1H), 3,73 (ddd, $J = 15,2, 12,9, 7,7$ Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,17 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-96**

(m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,17 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-97**

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 24 partiendo de los ácidos borónicos apropiados:

5



(+/-)-4-[3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (182) I-70

10 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,47 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,2; 3,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,49-5,41 (m, 3H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 14,4, 12,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 336,12, encontrado 337,14 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos. La mezcla racémica se sometió a purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales:

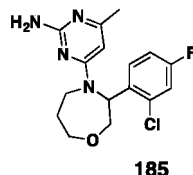
15

Pico A: (*R*)-4-[3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (183); 99,9 % ee, alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 15,2, 12,9, 7,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,17 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-78**

20

Pico B: (*S*)-4-[3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (184); 98 % ee; alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,47 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 15,2, 12,9, 7,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 343,12, encontrado 344,17 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-79**

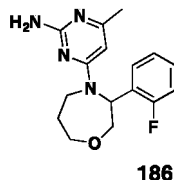
25



(+/-)-4-[3-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (185) I-63

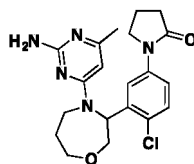
alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,35 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,47-5,41 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,75-3,50 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s, 2H); IEN-EM m/z calc. 336,12, encontrado 337,14 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

35

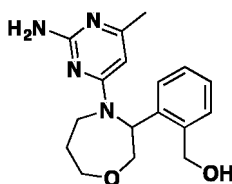


(+/-)-4-[3-(2-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (186) I-32

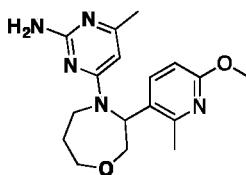
40 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 13,3, 10,2 Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,89-1,68 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 302,15, encontrado 303,19 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

**187****(+/-)-1-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorofenil]pirrolidin-2-ona (187) I-119**

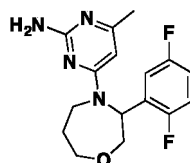
- 5 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,42 (s, 3H), 4,63 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (dt, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,52 (m, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (ddt, *J* = 10,9, 7,5, 4,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 401,2, encontrado 402,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.

**(+/-)-(2-(4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)fenil)metanol-91**

- 15 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 233,11, encontrado 234,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos

**(+/-)-4-[3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-77**

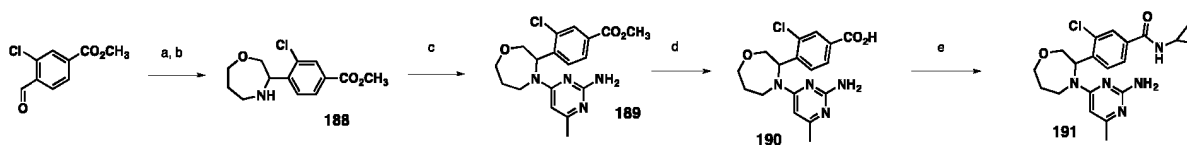
- 25 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,04 - 5,62 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 5H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,75 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 329,19, encontrado 330,24 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,47 minutos. 888

**(+/-)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-52**

- 30 alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 13,3, 10,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 320,14, encontrado 321,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

Ejemplo 25

Esquema sintético 25: (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida (191) I-155



(a) 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; (b) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (d) LiOH, MeOH, H₂O; (e) ciclopropil amina, HATU, Et₃N, DMF.

Formación de 3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo (188)

A una solución de 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina (8,0 g, 21,0 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml), se le añadió 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo (4,2 g, 21,0 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å (5 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró sobre Celite y se diluyó con diclorometano anhidro (180 ml). A un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (60 ml), se le añadió 2,6-lutidina (2,5 ml, 21,7 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (7,6 g, 21,0 mmol). La suspensión de color azul se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se inactivó con 100 ml de una mezcla 2:1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico e hidróxido de amonio al 10 %. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2,9 g (51 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,1, 1,7, 0,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,4, 9,0 Hz, 1H), 3,24 (dt, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,07 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,00 (cd, *J* = 6,4, 5,0 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 269,08, encontrado 270,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

Formación de 4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorobenzoato de (+/-)-metilo 189

Una mezcla de 3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo, **188**, (0,37 g, 1,35 mmol) y 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,19 g, 1,35 mmol) en NMP (4 ml) se agitó durante 3 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-15 % en diclorometano para dar 252 mg (47 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,09 (d, *J* = 26,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 13,7, 4,9 Hz, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 6H), 3,71 - 3,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 376,13, encontrado 377,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

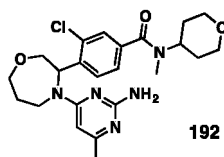
Formación de sal trifluoroacetato del ácido (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-clorobenzoico (190)

A una solución de 4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorobenzoato de metilo, **189**, (0,23 g, 0,61 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (4,0 ml), se le añadió LiOH (0,10 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se acidificó con HCl ac. 1 M y se concentró a sequedad. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para dar 134 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 23,9 Hz, 2H), 6,46 - 5,31 (m, 2H), 5,04 - 4,28 (m, 1H), 4,20 (dd, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 3H), 3,65 (ddd, *J* = 12,2, 10,0, 4,3 Hz, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 4H), 1,91-1,85 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 362,11, encontrado 363,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

Formación de (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-N-ciclopropil-benzamida (191) I-155

A una solución de ácido 4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-benzoico (sal trifluoroacetato), **190**, (0,050 g, 0,100 mmol) en DMF (0,33 ml), se le añadió HATU (0,057 g, 0,150 mmol) seguido de Et₃N (0,041 ml, 0,290 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió ciclopropilamina (0,011 ml, 0,150 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 0,25 ml de agua y se extrajo con 1 ml de EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-12 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar 7 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,64 - 4,50 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 2,83 (tt, *J* = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 0,68 (td, *J* = 7,1, 4,6 Hz, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H); IEN-EM *m/z* encontrado 402,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

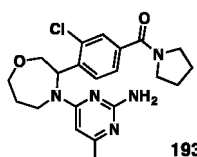
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 25:



5

(+/-)-4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (192) I-153

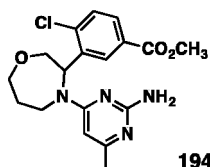
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,75 (m, 5H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,43 - 3,11 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,58 (ddt, *J* = 13,5, 5,2, 2,7 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* encontrado 460,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.



15

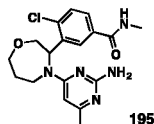
(+/-)-4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-clorofenil(pirrolidin-1-il)metanona (193) I-151

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,60 (dt, *J* = 12,2, 7,4 Hz, 1H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (dc, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 8H); IEN-EM *m/z* encontrado 416,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,75 minutos.



25 **3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-clorobenzoato de (+/-)-metilo(194) I-126**

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,65 (dt, *J* = 12,2, 7,1 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,85 (dc, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 376,13, encontrado 377,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.

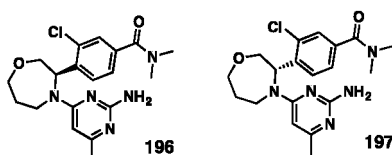


35 **(+/-)-3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-N-metilbenzamida (195) I-129**

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,21 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (cd, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 3H), 3,64 (ddd, *J* = 12,3, 10,3, 4,2 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (dt, *J* = 17,6, 5,7 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 375,15, encontrado 376,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

40

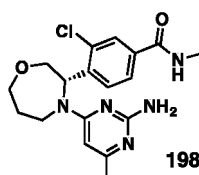


(R) -4-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-N,N-dimetilbenzamida (196) I-143 y (S) -4-[4-

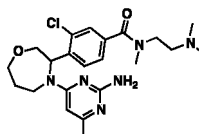
(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida (197) I-144

Pico A: 4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-*N,N*-dimetilbenzamida (196); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,47 (*d*, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (*dd*, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (*s*, 2H), 6,05 (*s*, 1H), 5,65 (*s*, 1H), 4,54 (*d*, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,19 (*dd*, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,75 (*m*, 3H), 3,64 (*ddd*, *J* = 12,2, 9,2, 4,9 Hz, 1H), 2,92 (*s*, 6H), 2,20 (*s*, 3H), 1,84 (*dp*, *J* = 9,9, 3,7, 3,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 389,16, encontrado 390,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

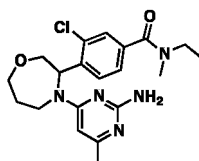
Pico B: 4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida (197) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (*d*, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (*dd*, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (*s*, 2H), 6,05 (*s*, 1H), 5,65 (*s*, 1H), 4,54 (*d*, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,19 (*dd*, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,75 (*m*, 3H), 3,64 (*ddd*, *J* = 12,2, 9,2, 4,9 Hz, 1H), 2,92 (*s*, 6H), 2,20 (*s*, 3H), 1,84 (*dp*, *J* = 9,9, 3,7, 3,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 389,16187, encontrado 390,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

**(*S*)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-cloro-*N*-metilbenzamida (198) I-150**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,20 (*s*, 1H), 7,85 (*d*, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (*dd*, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,59 (*s*, 1H), 5,55 - 5,38 (*m*, 2H), 4,59 (*d*, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,12 (*dd*, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,90 (*dt*, *J* = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,64 (*m*, 2H), 3,64 - 3,51 (*m*, 1H), 2,77 (*d*, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,00 (*s*, 3H), 1,78 (*dt*, *J* = 7,8, 3,9 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 375,15, encontrado 376,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

**(+/-)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-cloro-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*-metilbenzamida I-154**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,53 (*d*, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (*dd*, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,72 (*s*, 2H), 6,03 (*s*, 1H), 5,67 (*s*, 1H), 4,53 (*s*, 1H), 4,18 (*dd*, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,75 (*m*, 3H), 3,73 - 3,59 (*m*, 3H), 3,55 (*td*, *J* = 10,2, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 3,34 - 3,25 (*m*, 1H), 2,93 (*s*, 3H), 2,73 - 2,65 (*m*, 6H), 2,19 (*s*, 3H), 1,92-1,83 (*m*, 2H); IEN-EM *m/z* encontrado 447,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos.

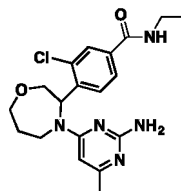
**(+/-)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-cloro-*N*-etil-*N*-metil benzamida I-152**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,46 - 7,37 (*m*, 2H), 7,34 - 7,25 (*m*, 1H), 6,79 (*s*, 2H), 6,05 (*s*, 1H), 5,66 (*s*, 1H), 4,53 (*d*, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,19 (*dd*, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,77 (*m*, 3H), 3,64 (*ddd*, *J* = 12,2, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 3,11 (*c*, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,86 (*m*, 3H), 2,20 (*s*, 3H), 1,89 - 1,79 (*m*, 2H), 1,21 (*t*, *J* = 7,3 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* encontrado 404,0 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

**(+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-cloro-*N,N*-dimetilbenzamida I-130**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,51 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (*m*, 2H), 6,71 (*s*, 2H), 6,03 (*s*,

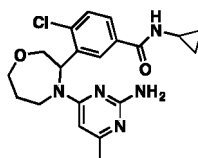
1H), 5,65 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 3H), 3,65 (ddd, $J = 12,2, 9,2, 6,1$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 3,4$ Hz, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (dt, $J = 7,6, 4,3$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 389,16, encontrado 390,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.



5

(+/-)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-N-etil-benzamida I-171

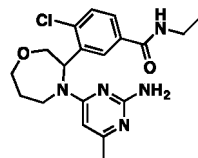
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) (se calentó 360K) δ 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 13,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 3H), 3,65 (ddd, $J = 12,2, 9,2, 6,1$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 3,4$ Hz, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (dt, $J = 7,6, 4,3$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 389,16, encontrado 390,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.



15

(+/-)-3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-N-ciclopropilbenzamida I-172

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,15 (dd, $J = 13,7, 5,0$ Hz, 1H), 3,89 (ddd, $J = 16,0, 9,1, 3,7$ Hz, 3H), 3,64 (ddd, $J = 12,2, 10,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (tq, $J = 7,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 0,69 (td, $J = 7,0, 4,6$ Hz, 2H), 0,56 (dt, $J = 6,9, 4,3$ Hz, 2H); IEN-EM m/z encontrado 402 ($M+1$).

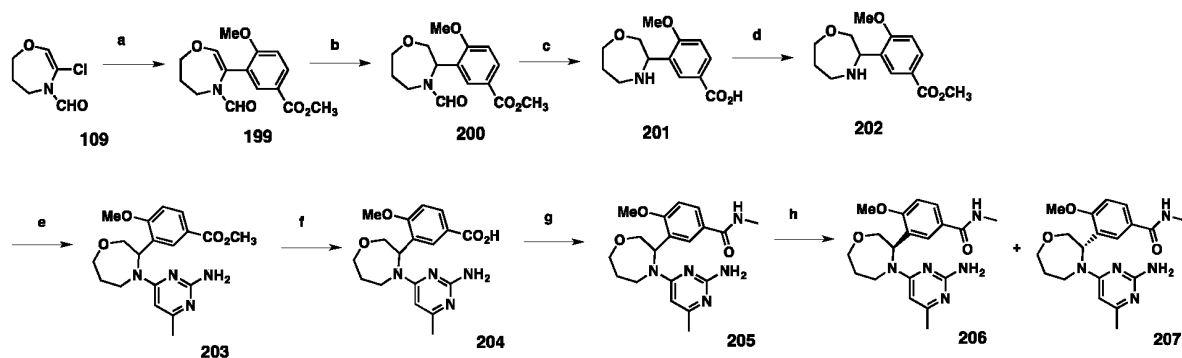


25 **(+/-)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-N-etil-benzamida I-173**

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,9, 0,7$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 3H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (dtd, $J = 8,0, 7,2, 5,9$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); IEN-EM m/z encontrado 390.

Ejemplo 26

35 **Esquema sintético 26: (+/-)-3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-metoxi-N-metilbenzamida I-313**



(a) 3-formil-4-metoxibenzoato de metilo, PdCl₂(dppf), DMF, NaHCO₃, H₂O, 80 °C, irradiación por microondas; (b) H₂, Pd/C, MeOH-EtOAc; (c) HCl, MeOH, 100 °C; (d) diazometil(trimetil)silano, tolueno, MeOH; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) LiOH, MeOH, H₂O; (g) MeNH₂, HATU, Et₃N, DMF; (h) cromatografía SFC quiral.

5

Formación de 3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo (199)

Una mezcla de 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, 109, (2,0 g, 12,4 mmol), ácido (2-metoxi-5-metoxycarbonil-fenil)borónico (2,6 g, 12,4 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,0 g, 1,3 mmol) en DMF (37 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (12 ml) se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con agua, y después la fase orgánica se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-100 % en heptanos seguido de un MeOH al 10 % en diclorometano enjuagado. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,4 g (63 %) del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 6,3, 5,3 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 291,11, encontrado 290,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,9 minutos.

15

Formación de 3-(4-formil-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de (+/-)-metilo (200)

20

Una mezcla de 3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo, **199**, (2,4 g, 8,2 mmol) y Pd/C (1,5 g, 0,7 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y MeOH (25 ml) se agitó durante una noche a 0,38 MPa (55 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado secundario se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-100 % en heptanos. Varias fracciones mixtas que contenían el producto deseado se llevaron a la siguiente etapa tal como está: IEN-EM *m/z* calc. 293,13, encontrado 294,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,77 minutos.

25

Formación de clorhidrato del ácido (+/-)-4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoico (201)

Una solución de 3-(4-formil-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo, **200**, (2,4 g, 8,2 mmol) en MeOH (40 ml) y HCl concentrado (40 ml de solución 12,1 M, 484,0 mmol) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró a sequedad. El producto se recogió en MeOH y se diluyó en éter dietílico, después se filtró y se secó para dar 2,2 g (84 %) de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,7, 3,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,77 - 4,55 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 13,5, 8,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (ddd, *J* = 13,4, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 2,83 (ddt, *J* = 47,7, 12,7, 7,3 Hz, 0,5H), 2,31 - 2,05 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 0,5H); IEN-EM *m/z* calc. 251,12, encontrado 252,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos.

35

Formación de 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de (+/-)-metilo (202)

40

A una solución de clorhidrato del ácido 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoico, **201**, (0,53 g, 1,65 mmol) en tolueno (22 ml) y MeOH (2,5 ml), se le añadió diazometil(trimetil)silano (0,84 ml de solución 2 M, 1,69 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se concentró a sequedad para proporcionar 487 mg de un aceite incoloro: IEN-EM *m/z* calc. 265,13, encontrado 266,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

45

Formación de 3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de (+/-)-metilo (203)

Una mezcla de 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo, **202**, (0,44 g, 1,65 mmol) y 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,26 g, 1,82 mmol) en NMP (5,5 ml) se agitó durante 4 horas a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-12 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 89 mg (14 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,89 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (dt, *J* = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,80 (dt, *J* = 7,7, 4,2 Hz, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 372,18, encontrado 373,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

50

55

Formación de sal trifluoroacetato del ácido (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoico (204)

60

A una solución de 3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo, **203**, (0,090 g, 0,230 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (1 ml), se le añadió LiOH (0,025 g, 1,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió HCl 1 M y la mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN al 10-90 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron y se liofilizaron para dar 50 mg (58 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 4H), 3,80 (t, *J* =

65

7,1 Hz, 2H), 3,64 (dt, $J = 12,2$, 7,4 Hz, 1H), 2,33-1,65 (m, 6H); IEN-EM m/z calc. 358,16, encontrado 359,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

Formación de (R)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-N-metilbenzamida y (S)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-N-metilbenzamida (205)

A una solución de ácido 3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-benzoico (sal trifluoroacetato), **204**, (0,085 g, 0,180 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió HATU (0,102 g, 0,268 mmol) seguido de Et₃N (0,125 ml, 0,897 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió metilamina (0,700 ml de 2 M, 1,40 mmol) en THF y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron al vacío y se sometieron a purificación SFC para proporcionar la mezcla racémica, **205**, que después se sometió a separación quiral SFC.

Pico A: (R)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-N-metilbenzamida (**206**); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 27,7$ Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 14,5$, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,34 (dt, $J = 14,0$, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 369,22, encontrado 370,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos. **I-314**

Pico B: (S)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-N-metilbenzamida (**207**); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,5$, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 27,7$ Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 14,5$, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,34 (dt, $J = 14,0$, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 369,22, encontrado 370,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos. **I-315**

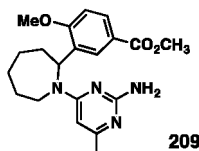
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 26:



(+/-)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-metoxi-N-metilbenzamida (208) I-316

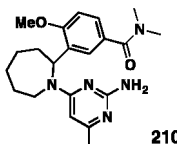
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,9$, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (dd, $J = 13,4$, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,81 (dt, $J = 13,4$, 7,9 Hz, 2H), 3,60 (ddd, $J = 12,1$, 9,4, 5,1 Hz, 1H), 2,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 371,20, encontrado 372,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Se prepararon los siguientes azepanos de acuerdo con Esquema sintético 12. Preparación de amida de acuerdo con Esquema sintético 26



3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-metoxibenzoato de (+/-)-metilo (209) I-111

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,82 (dd, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 45,8$ Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 44,7$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 2,39 (dt, $J = 14,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,95 - 1,71 (m, 3H), 1,71 - 1,44 (m, 2H), 1,45-1,16 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 370,20, encontrado 371,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,78 minutos.

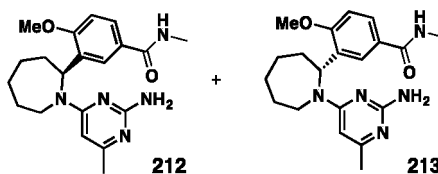


(+/-)-3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida (210) I-115

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,31 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,15 - 6,93 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,01 - 1,68 (m, 4H), 1,63-1,20 (m, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 383,23, encontrado 384,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.

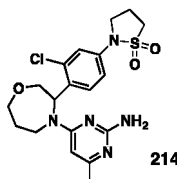
**(+/-)-3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-metoxi-*N*-metilbenzamida (211) I-114**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 27,7 Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,5, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 369,22, encontrado 370,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

**(*S*)-3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-metoxi-*N*-metilbenzamida (212) I-149; (*R*)-3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-4-metoxi-*N*-metilbenzamida (213) I-148**

(*S*)-3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-*N*-metil-benzamida (**212**); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 27,7 Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,5, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 369,21646, encontrado 370,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos. **I-149**

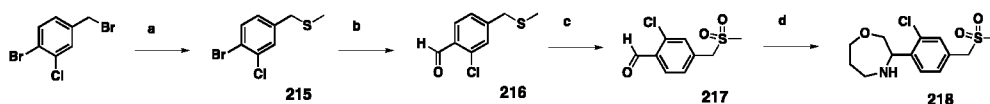
(*R*)-3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-4-metoxi-*N*-metil-benzamida (**213**); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 27,7 Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,5, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 369,22, encontrado 370,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos. **I-148**

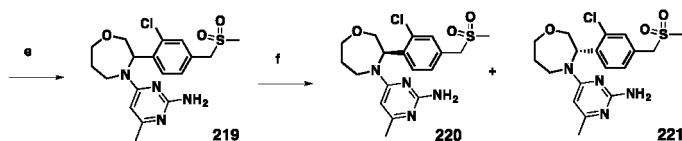
**(+/-)-4-[3-[2-cloro-4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (214) I-193**

Se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 3H), 3,70 - 3,50 (m, 2H), 3,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (tt, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 437,1, encontrado 438,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Ejemplo 27

Esquema sintético 27: (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (219) I-208





(a) NaSMe, MeOH, 0 °C a TA; (b) nBuLi, THF, -78 °C, después DMF; (c) mCPBA, CH₂Cl₂; (d) i) tamices mol de 4 Å, 3-((tributylestannil)metoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; ii) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 135 °C; (f) cromatografía SFC quiral.

Formación de (4-bromo-3-clorobencil)(metil)sulfano (215)

El 1-bromo-4-(bromometil)-2-cloro-benceno (120 g, 422 mmol) se disolvió en MeOH (1 l) en un matraz de fondo redondo de 2 l con un agitador superior, sonda de temperatura y un embudo de adición de 500 ml. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de salmuera. La solución de NaSMe (235 g de 15 % p/p, 503 mmol) se añadió gota a gota a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. Precipitó un sólido de color blanco. La solución se agitó durante el fin de semana. La reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 1-bromo-2-cloro-4-(metilsulfanilmetil)benceno (105 g, 99 %) en forma de un aceite transparente ligeramente púrpura. La RMN ¹H mostró que el aceite era un producto puro y consistente con lotes anteriores: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 1,99 (s, 2H) ppm.

Formación de 2-cloro-4-((metiltio)metil)benzaldehído (216)

El 1-bromo-2-cloro-4-(metilsulfanilmetil)benceno, **215**, (2,9 g, 11,4 mmol) se disolvió en THF (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética. La solución amarilla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. El nBuLi (6,6 ml de solución 1,9 M, 12,5 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -60 °C. La reacción inicialmente se volvió de color naranja rojizo durante la adición de nBuLi pero cambió a un color pardo después de agitar durante 15 minutos. La DMF (1,2 ml, 15,5 mmol) se añadió mediante una jeringa a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -60 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con MTBE. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 2,2 g del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente isocrático de diclorometano al 50 %/heptano. Las fracciones que contenían el pico más grande se combinaron y evaporaron al vacío para producir 2-cloro-4-(metilsulfanilmetil)benzaldehído (1,95 g, 85 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. RMN ¹H fue consistente con el producto: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 10,45 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,02 (s, 3H) ppm.

Formación de 2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)benzaldehído (217)

El 2-cloro-4-(metilsulfanilmetil)benzaldehído 2-cloro-4-(metilsulfanilmetil) benzaldehído, **216**, (8,75 g, 43,60 mmol) se disolvió en diclorometano (400 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió el mCPBA (22,2 g, 89,97 mmol) disolviéndolo completamente. Después de 15 minutos, precipitó un sólido de color blanco. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El tapón se eluyó con EtOAc al 25 %/diclorometano y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzaldehído (9,1 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H fue consistente con el producto: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 10,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,86 (s, 4H) ppm.

Formación de 3-(2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,4-oxazepano (218)

Una mezcla de 3-(tributylestannilmetoxi)propan-1-amina (3,4 g, 8,9 mmol), 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzaldehído, **217**, (2,0 g, 8,6 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en diclorometano (40 ml) se agitó durante 20 horas. La mezcla se filtró. En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (10,0 ml) se añadió 2,6-lutidina (1,1 ml, 9,5 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (3,3 g, 9,1 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de imina filtrada se añadió en una porción al segundo matraz de una sola vez. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche, se filtró y luego se trató con 100 ml de una mezcla 2:1 de solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una columna ISCO de 80 gramos eluyendo con 0-15 % de

metanol/diclorometano para proporcionar 1,1 gramos del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. Se requirió una segunda purificación por cromatografía en gel de sílice usando una columna ISCO de 40 gramos eluyendo con metanol al 0-8 %/diclorometano para proporcionar 690 mg del producto deseado puro en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,85 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (dd, *J* = 12,4, 9,1 Hz, 3H), 3,24 (dt, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,06 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,00 (cd, *J* = 6,4, 4,9 Hz, 2H), 1,81 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 303,8, encontrado 304,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,48 minutos.

10 Formación de 4-(3-(2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (219)

Una solución de 3-[2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil]-1,4-oxazepano, **218**, (1,02 g, 3,37 mmol) y 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,58 g, 4,05 mmol) en *n*-BuOH (15 ml) se agitó durante una noche en un tubo cerrado herméticamente a 135 °C, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 830 mg del producto deseado: IEN-EM *m/z* calc. 410,1, encontrado 411,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

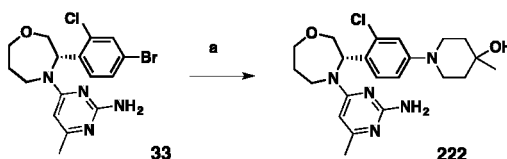
20 La mezcla racémica se sometió a purificación SFC: columna AD-H 20x250 mm usando MeOH al 40 % (amoníaco 5 mM) CO₂ al 60 % método isocrático. Las fracciones puras se concentraron a sequedad y se pasaron a través de un lecho de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones se concentraron y se liofilizaron.

25 Pico A: (*R*)-4-[3-[2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**220**) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,46 (s, 3H), 4,59 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,13 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 13,6, 10,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,55 (ddd, *J* = 12,0, 9,8, 4,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 410,1, encontrado 411,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos. I-223

30 Pico B: (*S*)-4-[3-[2-cloro-4-((metilsulfonil)metil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**221**); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (s, 3H), 4,59 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,14 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 13,5, 10,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,55 (ddd, *J* = 12,0, 9,9, 4,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 410,1, encontrado 411,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos; Rotación óptica: +47,7° (3,1 mg en 1 ml de MeOH). I-224

Ejemplo 28

40 Esquema sintético 28: (*S*)-1-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-4-metilpiperidin-4-ol (**222**) I-242



(a) 4-metilpiperidin-4-ol, NaOtBu, 2,6-lutidina, tBuXPhos palladacicle G3

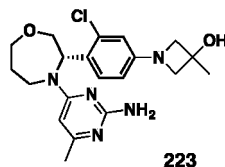
45 Formación de 1-[4-[(3*S*)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-clorofenil]-4-metil-piperidin-4-ol (**222**)

50 Una solución de (*S*)-4-[(3*S*)-3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **33**, (3,1 g, 7,8 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol (3,5 g, 30,4 mmol) y NaOtBu (3,0 g, 31,2 mmol) en 2,6-lutidina (40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tBuXPhos palladacicle G3 (0,9 g, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-15 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color pardo claro. Una segunda purificación usando cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice en columna C18-acuosa de 275 g eluyendo con MeCN al 5-60 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajeron dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para proporcionar 850 mg del producto: se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86

(d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,4, 10,0$ Hz, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,31 - 3,08 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,75 (dp, $J = 12,3, 4,5$ Hz, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 4H), 1,13 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 431,2, encontrado 432,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

5

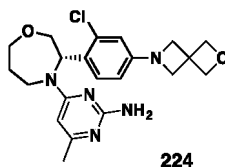
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 28:



10 **(S)-1-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-3-metilazetidin-3-ol (223) I-261**

Se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,24 (d, $J = 22,4$ Hz, 2H), 4,66 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,87 (dt, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,55 (ddd, $J = 12,4, 9,6, 5,0$ Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (tt, $J = 8,3, 3,6$ Hz, 2H), 1,43 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 403,2, encontrado 404,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.

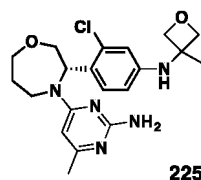
15



20 **4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (224) I-259**

Se calentó (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 11,6$ Hz, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,68 (s, 4H), 4,02 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,4, 10,1$ Hz, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 2H), 2,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,74 (dd, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 3H), 1,25 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 415,2, encontrado 416,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.

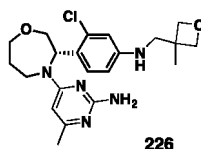
25



30 **4-[(3S)-3-[2-cloro-4-[(3-metiloxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (225) I-266**

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,27-4,97 (s, 2H), 4,73 (dd, $J = 5,9, 2,3$ Hz, 2H), 4,53 (dd, $J = 5,9, 1,8$ Hz, 2H), 4,19 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 13,6, 10,5$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,61 (s, 3H). IEN-EM m/z calc. 403,1775, encontrado 404,25 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

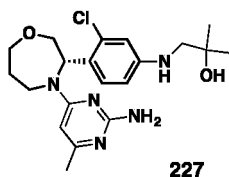
35



40 **4-[(3S)-3-[2-cloro-4-[(3-metiloxetan-3-il)metilamino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (226) I-240**

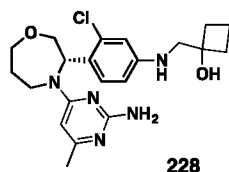
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 5,75-4,80 (m, 3H), 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,19 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 13,6, 10,5$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 13,7, 10,7$ Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 1,71 (m, 2H), 1,36 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 417,2, encontrado 418,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

45



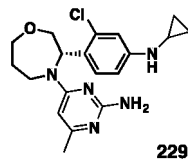
1-[4-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-anilino]-2-metil-propan-2-ol (227) I-247

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,19 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,52 (m, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,70 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 405,2, encontrado 406,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.



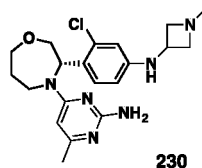
1-[[4-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-anilino]metil]-ciclobutanol (228) I-263

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,07 (s a, 2H), 4,19 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,59 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 6H), 1,96 - 1,70 (m, 3H), 1,64-1,56 (m, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 417,2, encontrado 418,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,72 minutos.



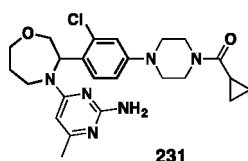
4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(ciclopropilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (229) I-248

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,35-4,80 (s a, 2H), 4,19 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 24,2, 17,3, 11,3 Hz, 4H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,95 - 1,72 (m, 3H), 0,73 - 0,65 (m, 2H), 0,42 (td, *J* = 6,6, 4,4 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 373,2, encontrado 374,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,65 minutos.



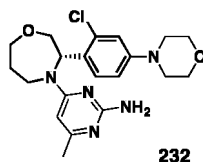
4-[(3S)-3-[2-cloro-4-[(1-metilazetidín-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (230) I-246

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,18 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (dd, *J* = 13,6, 10,5 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96-1,73 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 402,2, encontrado 403,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.



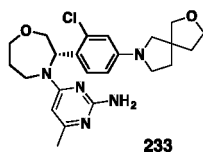
(+/-)-[4-[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-clorofenil]piperazin-1-il]-ciclopropilmetanona (231) I-273

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (dd, $J = 13,5$, 5,0 Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,01 - 3,05 (m, 11H), 2,15 (s, 3H), 1,92 - 1,62 (m, 3H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,91-0,65 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 470,2, encontrado 471,2 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 2,72 minutos.



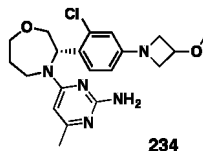
4-[(3S)-3-(2-cloro-4-morfolin-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (232) I-216

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 13,4$, 5,1 Hz, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 5H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 4H), 2,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,76 (dt, $J = 8,3$, 4,1 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 403,2, encontrado 404,0 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,7 minutos.



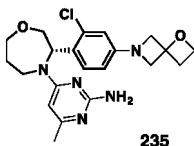
4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (233) I-219

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 8,7$, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,69 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 13,4$, 5,0 Hz, 1H), 3,87 (dt, $J = 12,0$, 3,9 Hz, 1H), 3,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J = 13,4$, 10,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 3H), 3,29 (dddd, $J = 9,6$, 7,3, 4,9, 2,4 Hz, 2H), 3,20 (c, $J = 3,0$, 2,3 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 4H), 1,76 (tt, $J = 8,3$, 4,4 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 443,2, encontrado 444,0 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,74 minutos.



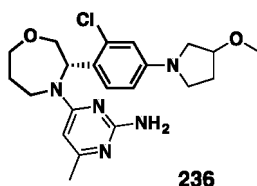
4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(3-metoxiazetidín-1-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (234) I-217

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,29 (d, $J = 33,3$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,29 (tt, $J = 6,2$, 4,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 3H), 3,87 (dt, $J = 12,0$, 4,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,48 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 1,99 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 1,81-1,67 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 403,2, encontrado 404,0 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,74 minutos.



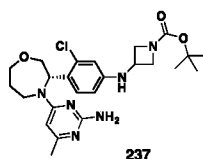
4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (235) I-260

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,34 (dt, $J = 8,5$, 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,65 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,43 (td, $J = 7,5$, 1,5 Hz, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 2,83 (td, $J = 7,5$, 1,6 Hz, 2H), 2,02 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,76 (h, $J = 5,1$, 4,4 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 415,2, encontrado 416,0 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,74 minutos.



4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (236) I-218 (mezcla de 2 diastereómeros)

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,6$, 2,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,27 (d, $J = 35,5$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 13,4$, 10,1 Hz, 1H), 3,55 (cd, $J = 12,0$, 10,9, 3,8 Hz, 2H), 3,39 (ddd, $J = 10,7$, 5,3, 2,5 Hz, 1H), 3,28-3,16 (m, 6H), 2,09-2,02 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 1,81-1,69 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 417,2, encontrado 418,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,78 minutos.

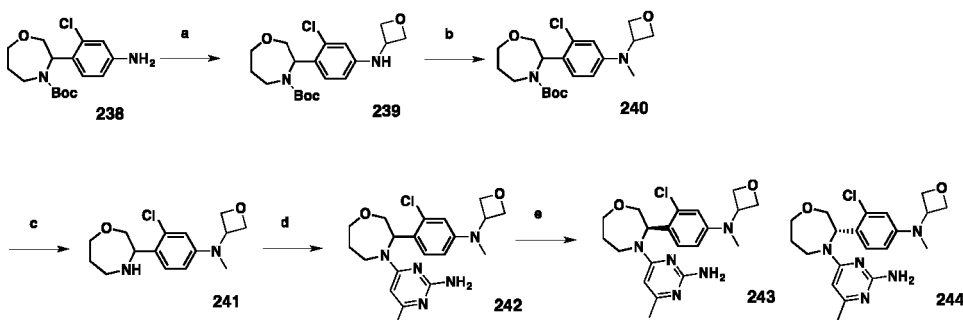


3-[4-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-anilino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (237) I-256

RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,28 - 4,90 (m, 3H), 4,30 - 4,14 (m, 4H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 5H), 2,07 (s, 3H), 1,94-1,73 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); IEN-EM m/z calc. 488,2, encontrado 489,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,69 minutos.

Ejemplo 29

Esquema sintético 29: (+/-)-4-[3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-186



(a) oxetan-3-ona, Na(OAc) $_3$ BH, AcOH, CH $_2$ Cl $_2$; (b) NaH, yoduro de metilo, DMF; (c) TFA, CH $_2$ Cl $_2$; (d) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 130 $^{\circ}\text{C}$; (e) separación SFC quiral

Formación de 3-(2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo (239)

A una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de terc-butilo, **238**, (0,67 g, 2,04 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió oxetan-3-ona (0,22 g, 3,05 mmol), después AcOH (0,15 ml, 2,65 mmol). Después de 3 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,65 g, 3,05 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 4 horas, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y el filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 12 g; EtOAc al 20-100 % en heptano) seguido de una segunda purificación por cromatografía en columna (columna C18 AQ de 40 g; TFA al 0,1 %-agua/TFA al 0,1 %-MeCN). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y después se diluyeron con MeOH y se retiraron por filtración de 300 mg (39 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,82 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,51 (dd, $J = 12,8$, 6,4 Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,17 (s, 9H); IEN-EM m/z calc. 382,2, encontrado 383,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,81 minutos.

Formación de 3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo (240)

A una solución de 3-[2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo, **239**, (0,117 g, 0,306 mmol) en DMF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió NaH (0,021 g de 60 % p/p, 0,525 mmol). Después de 20 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,070 ml, 1,124 mmol) a la mezcla de reacción, que después se agitó a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, se añadieron NaH adicional (0,060 g) y yoduro de metilo (0,100 ml) a la mezcla. Se añadió agua y después se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g; gradiente de EtOAc al 20-100 %/heptanos) para proporcionar 101 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro: IEN-EM *m/z* calc. 396,2, encontrado 397,34 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,87 minutos.

Formación de *N*-[3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]-*N*-metil-oxetan-3-amina (241)

A una solución de 3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo, **240**, (0,10 g, 0,25 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con metanol y después se pasó a través de un cartucho de bicarbonato SPE (5 g/60 ml) y se concentró para dar 71 mg de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 296,1, encontrado 297,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos.

Formación de (+/-)-4-[3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (242) I-186

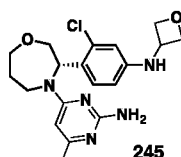
Una mezcla de *N*-[3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]-*N*-metil-oxetan-3-amina, **241**, (0,07 g, 0,24 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,03 g, 0,22 mmol) en *n*BuOH (2 ml) se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna C18 AQ de 50 g; TFA al 0,1 %-agua/TFA al 0,1 %-MeCN). Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 500 mg/6 ml) y se concentraron al vacío. Se añadió éter y se concentró de nuevo para dar 42 mg del producto en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,45-5,26 (s a, 1H), 5,05-4,88 (s a, 1H), 4,78-4,70 (m, 3H), 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 403,2, encontrado 404,4 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral: columna AD-H 20x250 mm usando MeOH al 40 % (amoníaco 5 mM) CO₂ al 60 % método isocrático.

Pico A: (*R*)-4-[3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**243**); +99 % ee; RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,45-5,26 (s a, 1H), 5,05-4,88 (s a, 1H), 4,78-4,70 (m, 3H), 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 403,2, encontrado 404,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-189**

Pico B: (*S*)-4-[3-[2-cloro-4-[metil(oxetan-3-il)amino]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (**244**); 99,4 % ee; RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (s a, 2H), 5,45-5,26 (s a, 1H), 5,05-4,88 (s a, 1H), 4,78-4,70 (m, 3H), 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 403,2, encontrado 404,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-190**

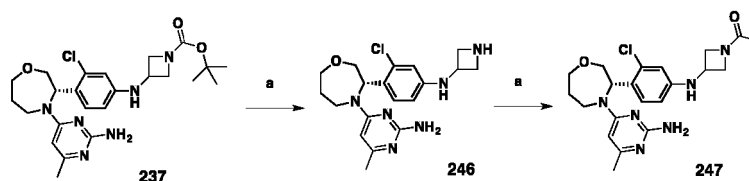
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 29:

**4-[(3S)-3-[2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (245) I-215**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,88 (td, *J* = 6,3, 2,3 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,55 - 4,33 (m, 3H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,03 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 - 3,26 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,73 (s, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 389,2, encontrado 390,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos; Rotación óptica: +32,4 (MeOH).

Ejemplo 30

Esquema sintético 30: (S)-1-(3-((4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)amino)azetidín-1-il)etan-1-ona (247) I-262



(a) TFA, CH₂Cl₂; (b) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 130 °C.

Formación de 4-[(3S)-3-[4-(azetidín-3-ilamino)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (246) I-257

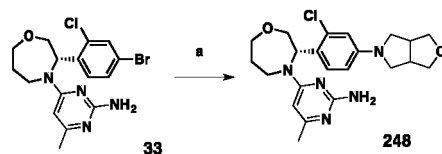
A una solución de 3-[4-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-anilino]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, **237**, (0,118 g, 0,239 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró parcialmente al vacío. Se añadió HCl 1 M (2 ml) y la mezcla se lavó dos veces con diclorometano. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 M (5 ml) y después se extrajo con diclorometano. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las capas se separaron a través de un separador de fase de nuevo y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar 51 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,08 (s a, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,45 (m, 5H), 2,06 (s, 3H), 1,94-1,68 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 388,2, encontrado 389,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Formación de 1-[3-[4-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-anilino]azetidín-1-il]etanona (247)

A una suspensión de 4-[(3S)-3-[4-(azetidín-3-ilamino)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **246**, (0,040 g, 0,088 mmol) en diclorometano (4 ml) y THF (1 ml), se le añadió trietilamina (0,025 ml, 0,176 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,007 ml, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió cloruro de acetilo adicional (0,002 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se filtró y se lavó con una cantidad mínima de diclorometano. El sólido de color blanco se secó para proporcionar 25 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 4,0, 2,4 Hz, 1H), 6,51 - 6,44 (m, 1H), 5,55 (s a, 1H), 4,93 (s a, 2H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 3H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,79 - 3,53 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,95-1,70 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 430,2, encontrado 431,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

Ejemplo 31

Esquema sintético 31: 4-[(3S)-3-[4-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (248) I-220



(a) CuI, (3a*S*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol, K₂CO₃, *N,N*-dimetilglicina

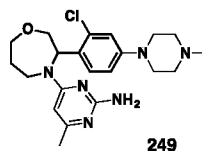
Formación de 4-[(3S)-3-[4-(1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (248)

Un tubo de Schlenk se cargó con 4-[(3S)-3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **33**, (0,30 g, 0,75 mmol), (3a*S*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol (0,36 g, 3,19 mmol), *N,N*-dimetilglicina (0,05 g, 0,4364 mmol), CuI (0,10 g, 0,50 mmol), K₂CO₃ (0,63 g, 4,53 mmol) y DMSO (4 ml) en ese orden y ciclos de vacío/nitrógeno cinco veces. El matraz se calentó a 90 °C. Después de 24 horas, se añadió MeOH al 10 % en EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró (DMSO todavía presente). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna GOLD ISCO de 80 g; gradiente de MeOH al 0-10 %/diclorometano) y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El producto se sometió a una segunda purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO C18 acuosa de 80 g eluyendo con TFA al 0,1 %-agua/TFA al 0,1 %-MeCN): RMN

^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,70-4,70 (m, 3H), 4,20 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 3H), 3,75-7,53 (m, 5H), 3,38 (dd, J = 8,8; 7,1 Hz, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 429,2, encontrado 430,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

5

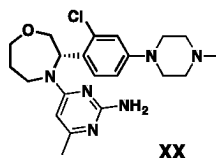
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 31:



10 **(+/-)-4-[3-[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (249) I-225**

Se calentó (360K) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,87 (dt, J = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 13,4, 10,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,46 - 2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (tt, J = 7,9, 3,9 Hz, 2H). IEN-EM m/z calc. 416,2, encontrado 417,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

15

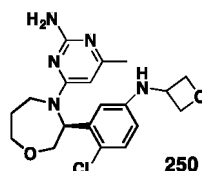


20 **(S)-4-[3-[2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (249) I-275**

RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 4H), 2,43 - 2,33 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 1H); IEN-EM m/z calc. 416,21, encontrado 417,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,51 minutos.

25

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 31 con la excepción que se usó *N*-metilglicina en lugar de *N,N*-dimetilglicina:

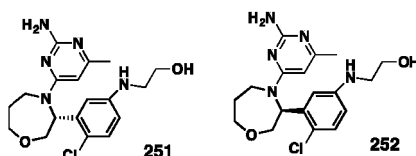


30

4-[(3S)-3-[2-cloro-5-(oxetan-3-ilamino)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (250) I-258

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,16 (dd, J = 25,4, 8,6 Hz, 1H), 6,53 - 6,35 (m, 2H), 6,05 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 0H), 5,67 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 2H), 4,50 (ddt, J = 21,1, 11,9, 4,5 Hz, 2H), 4,40 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,56 (m, 4H), 2,44 - 2,15 (m, 3H), 1,92 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 389,16187, encontrado 390,13 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos; $[\alpha]_D^{25}$ = + 60,6° (c = 1, MeOH).

35



40

2-[3-[(3R)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-anilino]etanol (251) I-252 y 2-[3-[(3S)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-anilino]etanol (252) I-253

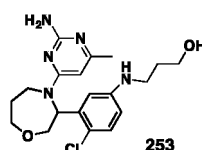
(mezcla racémica): RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,21 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 6,79 - 6,51 (m, 2H), 6,06 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 0,5H), 5,76 - 5,58 (m, 1H), 5,32 - 5,09 (m, 1,5H), 4,46 - 4,15 (m, 2H), 4,12 - 3,87 (m, 2H), 3,86 - 3,54 (m, 5H), 3,20 (dt, J = 17,0, 5,7 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,05-1,81 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 377,2, encontrado 378,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-237**

45

Condiciones de SFC: Columna: AD-H, 20x250 mm; Fase móvil: MeOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 %; Flujo: 80 ml/min; Concentraciones: ~50 mg/ ml (MeOH)

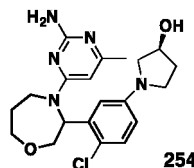
Pico A: ee: 99,2 %; $[\alpha]_D = -190,45^\circ$ (c=0,5, MeOH); 2-[3-[(3*R*)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-anilino]etanol (**251**): RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,63 - 6,46 (m, 2H), 5,54 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,28 (dd, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,53 (m, 4H), 3,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,90 (a, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 377,2, encontrado 378,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-252**

Pico B: ee 99 %; $[\alpha]_D = +172,58^\circ$ (c=0,5, MeOH); 2-[3-[(3*S*)-4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-anilino]etanol (**252**): RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 - 6,46 (m, 2H), 5,48 (s a, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,27 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,52 (m, 4H), 3,13 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,97-1,71 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 377,2, encontrado 378,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-253**



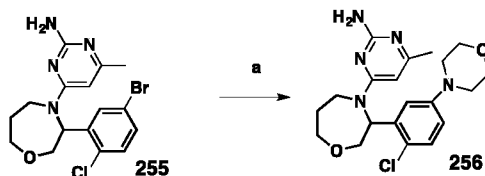
(+/-)-3-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-anilino]propan-1-ol (253) I-249

RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,8, 5,2 Hz, 0,5H), 5,68 (s, 1H), 5,31 - 5,12 (m, 1,5H), 4,32 (ddd, *J* = 27,7, 13,8, 5,1 Hz, 2H), 4,09 - 3,52 (m, 7H), 2,35 (s, 1,5H), 2,21 (s, 1,5H), 2,04-1,65 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 391,2, encontrado 392,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.



(3*S*)-1-[3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-fenil]pirrolidin-3-ol (254) I-234

RMN ¹H (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,33 - 7,11 (m, 2H), 6,59 - 6,25 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,36 - 5,11 (m, 2H), 4,57 - 4,17 (m, 2H), 4,13 - 3,58 (m, 5H), 3,51 - 2,97 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13-1,79 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 403,2, encontrado 404,21 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.



(a) tBuXPhos Pd G3, morfolina, dioxano, *tert*-BuOH, Cs₂CO₃, 75 °C

Formación de 4-[3-(5-bromo-2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina (255)

El Intermedio, **255**, se preparó de acuerdo con el Esquema sintético 2, usando intermedio 3-(5-bromo-2-clorofenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo, **157**.

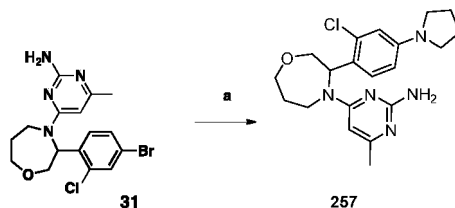
Formación de (+/-)-4-[3-(2-cloro-5-morfolin-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (256) I-195

Un matraz de 250 ml se cargó con 4-[3-(5-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **255**, (0,30 g, 0,75 mmol), morfolina (0,20 ml, 2,29 mmol), dioxano (7 ml) y *tert*-BuOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó para dar una solución transparente. Después, la solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfonilo-paladio;di-*tert*-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (0,03 g, 0,04 mmol) (tBuXPhos Pd G3), después se continuó burbujando nitrógeno durante 5 minutos. Se puso Cs₂CO₃ (0,59 g, 1,81 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y después se calentó a 75 °C. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y

se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 40 gramos eluyendo con un gradiente lineal de EtOAc al 0-100 %/heptanos para proporcionar 17 mg del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 18,3, 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (ddd, $J = 16,6, 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 26,7, 3,0$ Hz, 0.5H), 6,48 (s, 1H), 6,10 (dd, $J = 9,5, 5,1$ Hz, 0.5H), 5,68 (s, 1H), 5,39 - 5,10 (m, 2H), 4,42 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 3,59 (m, 11H), 3,09 (t, $J = 4,9$ Hz, 6H), 2,28 (dd, $J = 40,8, 0,8$ Hz, 5H), 2,09-1,84 (m, 4H); IEN-EM m/z calc. 403,2, encontrado 404,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

Ejemplo 32

Esquema sintético 32: (+/-)-4-[3-(2-cloro-4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (257) I-227



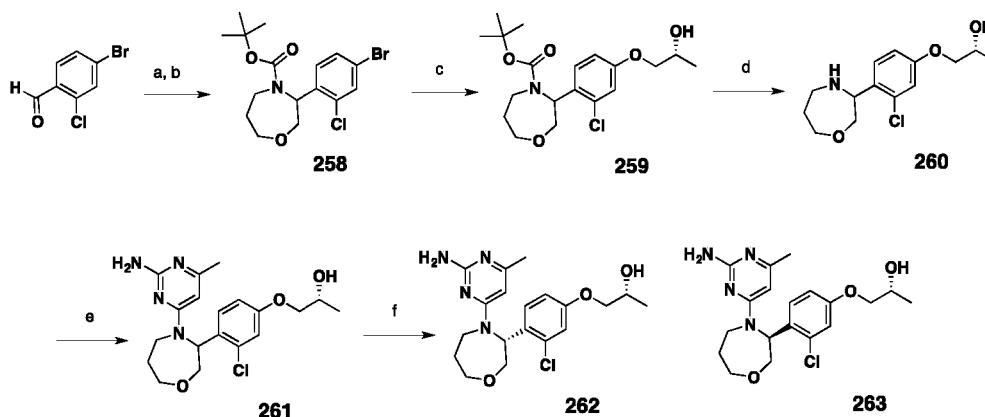
(a) $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$, dibromoníquel; 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano, pirrolidina, DABCO, dimetilacetamida, reactor de flujo, 30 °C

Formación de (+/-)-4-[3-(2-cloro-4-pirrolidin-1-il-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (257) I-227

Una solución de 4-[3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **31**, (0,050 g, 0,120 mmol), pirrolidina (0,015 ml, 0,180 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) (0,025 g, 0,223 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se burbujó con una corriente de nitrógeno. Al el vial de reacción, se le añadió $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (0,3 mg) en dimetilacetamida (0,1 ml) y dibromoníquel; 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (2,2 mg, 0,006 mmol) en dimetilacetamida (0,1 ml). La reacción se realizó en un reactor de flujo Vapourtec, con 0,2 ml/min a 30 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante 4 g de cartucho de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 %/diclorometano para proporcionar 2 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,30 (dd, $J = 13,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,34 - 3,16 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 4H), 1,80 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H); IEN-EM m/z calc. 387,2, encontrado 388,1 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 3,13 minutos.

Ejemplo 33

Esquema sintético 33: (+/-)-1-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenoxi)propan-2-ol (261) I-232



(a) 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina tamices mol. de 4 Å, CH_2Cl_2 ; después 2,6-lutidina, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, hexafluoroisopropanol, CH_2Cl_2 ; (b) BoC_2O , Et_3N , THF; (c) di-*tert*-butilXPhos, Cs_2CO_3 , (2*R*)-propano-1,2-diol, 100 °C; (d) TFA, CH_2Cl_2 ; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, $n\text{BuOH}$, 120 °C; (f) separación quiral SFC

Formación de 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo (258)

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-benzaldehído (10,0 g, 45,6 mmol), 3-(tributylestanilmetoxi)-propan-1-amina (17,2 g, 45,6 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (5,2 g) en diclorometano (180 ml) se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas, se filtró y se diluyó con más cantidad de diclorometano (540 ml). A un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (180 ml), se le añadió 2,6-lutidina (5,3 ml, 45,6 mmol) seguido de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (16,5 g, 45,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se añadió la solución de imina preparada anteriormente en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se trató con una mezcla 2:1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico e hidróxido de amonio al 10 %. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de un separador de fase y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-75 %/heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 6,2 g de 3-(4-bromo-2-clorofenil)-1,4-oxazepano en forma de un aceite de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,82 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 12,4, 9,0 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,04 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,98 (cd, J = 6,4, 5,0 Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 289,0, encontrado 290,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención 0,6 minutos.

A una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano (1,97 g, 6,78 mmol) y trietilamina (1,04 ml, 7,46 mmol) en THF (40 ml), se le añadió Boc anhídrido (1,67 g, 7,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 2,28 g del producto deseado, **258**, en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,63 (dt, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 3,63 - 3,44 (m, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,25 (s, 7H); IEN-EM m/z calc. 389,0, encontrado 390,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,69 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-4-((*R*)-2-hidroxiopropoxi)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**259**)

Se pusieron 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **258**, (1,13 g, 2,89 mmol) y Cs_2CO_3 (1,40 g, 4,30 mmol) en un vial de microondas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tolueno (3,0 ml) y (2*R*)-propano-1,2-diol (1,10 ml, 14,98 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió di-*terc*-butil-[6-metoxi-3-metil-2-(2,4,6-triisopropilfenil)-fenil]fosfano:metanosulfonato paladio (2⁺);2-fenilnilina (di-*terc*Bu-XPhos) (0,12 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 100 °C. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fase y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Acetato de etilo/Heptanos) para proporcionar 820 mg del producto deseado: IEN-EM m/z calc. 385,2, encontrado 386,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,85 minutos.

Formación de (2*R*)-1-(3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenoxi)propan-2-ol (**260**)

Se disolvió 3-[2-cloro-4-[(2*R*)-2-hidroxiopropoxi]fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **259**, (0,82 g, 2,13 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. Se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. Las fases se separaron en un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: Acetato de etilo/Heptanos) para proporcionar 330 mg del producto deseado: IEN-EM m/z calc. 285,1, encontrado 286,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos.

Formación de (2*R*)-1-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenoxi)propan-2-ol (**261**)

Se disolvieron 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,83 mmol) y (2*R*)-1-[3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenoxi]propan-2-ol, **260**, (0,33 g, 0,83 mmol) en 1-butanol (2,4 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 130 °C. Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol/diclorometano). Se realizó una segunda purificación usando una columna ISCO amino-gel de sílice (Eluyente: Acetato de etilo/Heptanos) para proporcionar 270 mg del producto deseado como mezcla de 2 diastereómeros: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,24-7,10 (m, 1H), 7,01 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,75 - 3,54 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (dddd, J = 35,0, 32,2, 11,8, 9,7 Hz, 2H), 1,24 (dd, J = 6,4, 2,5 Hz, 3H); IEN-EM m/z calc. 392,2, encontrado 393,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

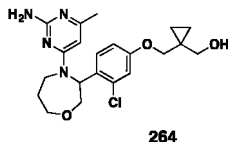
Separación quiral SFC: Columna: AD-H, 20x250 mm; Fase móvil: MeOH al 40 % (amoniac 5 mM), CO_2 al 60 %; Flujo: 80 ml/min; Concentraciones: ~50 mg/ml (MeOH)

Pico A: (*R*)-1-(4-((*R*)-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenoxi)-propan-2-ol (**262**) rotación óptica 5,0 mg en 0,5 ml de MeOH = -17,20°; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 2H), 3,85 (ddd, J = 16,2, 9,7, 5,4 Hz, 2H), 3,77 - 3,53 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, J = 29,4 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H); IEN-EM m/z calc. 392,2, encontrado 393,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos. **I-264**

Pico B: (*R*)-1-(4-((*S*)-4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenoxi)-propan-2-ol (**263**): rotación óptica 4,8 mg en 0,5 ml de MeOH = -22,76°; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 2H), 3,85 (ddd, J = 16,2, 9,6, 5,4 Hz, 2H),

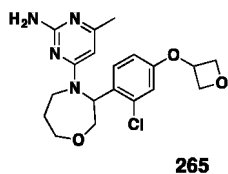
3,76 - 3,52 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,86 (d, $J = 33,1$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 392,2, encontrado 393,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos. **I-265**

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 33:



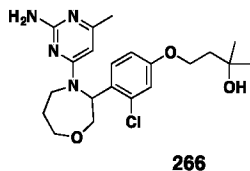
(+/-)-[1-[[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi]metil]-ciclopropil]metanol (264) I-233

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,05 - 3,45 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 0,58 (dt, $J = 5,2, 1,9$ Hz, 4H); IEN-EM m/z calc. 418,2, encontrado 419,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.



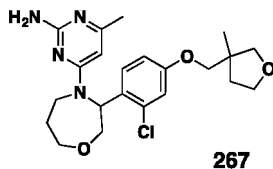
(+/-)-4-[3-[2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (265) I-231

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 5,32 - 5,16 (m, 1H), 5,04 - 4,90 (m, 2H), 4,71 - 4,50 (m, 2H), 4,22 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 34,4$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 390,1, encontrado 391,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.



(+/-)-4-[4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi]-2-metil-butan-2-ol (266) I-230

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 1H), 3,67 (ddd, $J = 45,9, 13,8, 10,6$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,00 - 1,71 (m, 3H), 1,26 (s, 6H); IEN-EM m/z calc. 420,2, encontrado 421,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

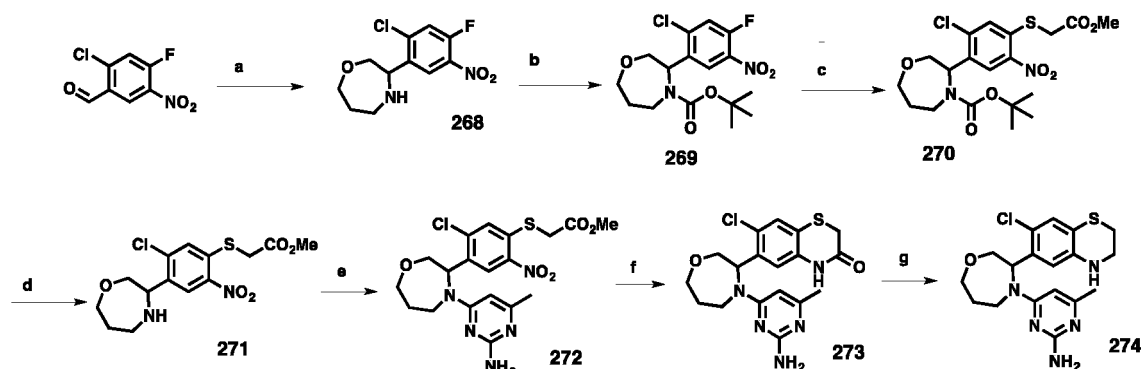


(+/-)-4-[3-[2-cloro-4-[(3-metiltetrahidrofurano-3-il)metoxi]fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (267) I-229

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 13,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,93 - 3,54 (m, 8H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,66 (m, 4H), 1,23 (s, 3H); IEN-EM m/z calc. 432,2, encontrado 433,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Ejemplo 34

Esquema sintético 34: (+/-)-6-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-7-cloro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (273) I-268 y (+/-)-4-(3-(7-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (274) I-274



- 5 (a) 3-(tributylestanil)metoxi)propan-1-amina, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; después 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; b) BoC₂O, CH₂Cl₂; c) 2-sulfanilacetato de metilo, K₂CO₃, DMF, 50 °C; d) TFA, CH₂Cl₂; e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 120 °C; f) hierro, ácido acético, 60 °C; g) LiAlH₄, THF, 60 °C.

Formación de 3-(2-cloro-4-fluoro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano (268)

10 A una solución de 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzaldehído (2,0 g, 9,8 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadieron 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina (3,8 g, 9,9 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (1,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se filtró a través de una capa corta de Celite y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar la imina en bruto.

15 A una solución separada de 2,6-lutidina (1,4 ml, 12,1 mmol) en hexafluoroisopropanol (50 ml), se le añadió Cu(OTf)₂ (4,3 g, 11,9 mmol) (1,20 equiv., se precalentó a 110 °C durante 1 h a alto vacío) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de la imina en diclorometano (160 ml) se añadió en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se interrumpió a temperatura ambiente con una mezcla de solución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 ml) e hidróxido de amonio acuoso al 10 % (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-6 %/diclorometano) proporcionó 420 mg del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21-8,04 (m, 1H), 7,36 - 7,05 (m, 1H), 4,03 (ddd, J = 15,7, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,47 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,13-1,51 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 274,1, encontrado 275,2 (M+1); Tiempo de retención: 0,84 minutos.

Formación de 3-(2-cloro-4-fluoro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (269)

30 Se añadió 3-(2-cloro-4-fluoro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano, **268**, (0,42 g, 1,53 mmol) en diclorometano (5 ml) Boc₂O (0,50 g, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 10-100 %/Heptanos) para proporcionar 350 mg del producto deseado en forma de un sólido cristalino de color amarillo: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J = 33,9, 10,1, 4,4 Hz, 1H), 4,55 - 3,94 (m, 3H), 3,68 - 3,23 (m, 3H), 2,17 - 1,72 (m, 2H), 1,34 (d, J = 59,9 Hz, 9H); IEN-EM m/z calc. 374,1, encontrada 375,2; Tiempo de retención: 0,93 minutos.

Formación de 3-[2-cloro-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)sulfanil-5-nitro-fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (270)

40 Se disolvió 3-(2-cloro-4-fluoro-5-nitro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **269**, (0,31 g, 0,83 mmol) y K₂CO₃ (0,24 g, 1,77 mmol) en DMF (2 ml) en un vial pequeño. Se añadió 2-sulfanilacetato de metilo (0,09 ml, 0,95 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la retirada de DMF al vacío, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (5 ml). La capa orgánica se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 380 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: IEN-EM m/z calc. 460,1, encontrada 461,10; Tiempo de retención: 0,92 minutos.

Formación de 2-((5-cloro-2-nitro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenil)tio)acetato de metilo (271)

50 Se añadió 3-[2-cloro-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)sulfanil-5-nitro-fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **270**, (50 mg, 0,1085 mmol) en diclorometano (1,5 ml) ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,25 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La CLEM indicó que no había más material de partida presente. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto (sal de TFA) se usó directamente sin purificación adicional.

Formación de 2-((4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-5-cloro-2-nitrofenil)tio)acetato de

metilo (272)

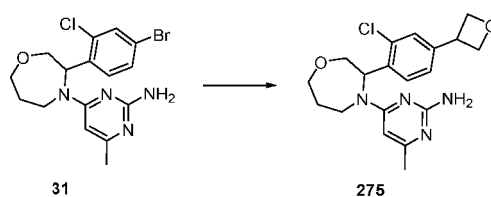
En un vial de microondas, se calentaron 2-[5-cloro-2-nitro-4-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]sulfanilacetato de metilo (sal trifluoroacetato), **271**, (0,05 g) y 4-cloro-6- metil-pirimidin-2-amina (0,03 g, 0,17 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) a 120 °C durante una noche. La CLEM indicó la desaparición del material de partida. Se obtuvieron productos tanto de éster metílico como de éster *n*-bu. Se retiró el *n*-BuOH para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo y se usó directamente sin más purificación.

Formación de 6-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-7-cloro-4*H*-1,4-benzotiazin-3-ona (273) I-268

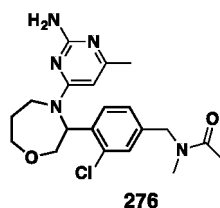
3-[2-Cloro-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)sulfanil-5-nitro-fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **272**, (0,05 g, 0,11 mmol) y hierro (0,06 g, 1,07 mmol) en un vial se añadió ácido acético (2 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. Se retiró ácido acético y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 12 g, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar 24 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 52,9 Hz, 2H), 5,87 (d, *J* = 52,3 Hz, 1H), 5,50-4,71 (m, 2H), 4,26 (dd, *J* = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,92 (m, 1H), 3,72 - 3,37 (m, 3H), 3,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 4H), 1,81 (s, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 405,1, encontrado 406,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

Formación de 4-[3-(7-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-il)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (274) I-274

A temperatura ambiente, se añadió 6-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-7-cloro-4*H*-1,4-benzotiazin-3-ona, **273**, (0,02 g, 0,05 mmol) en THF (2,0 ml) a una solución de LiAlH₄ (0,05 ml de solución 2 M en THF, 0,10 mmol). La solución turbia se agitó durante una noche. Se añadió una solución adicional de LiAlH₄ (0,10 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua enfriada con hielo (0,25 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió diclorometano (10 ml). El sólido de color blanco resultante se filtró y se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 4 g, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar 7,5 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,49 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,61 - 3,35 (m, 6H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,11 (s, 4H), 1,74 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 391,1, encontrado 392,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

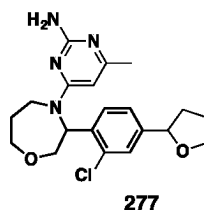
Ejemplo 35**Esquema sintético 35: (+/-)-4-[3-[2-cloro-4-(oxetan-3-il)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (275) I-255**

Un tubo Pirex se cargó con 3-bromooxetano (0,025 g, 0,180 mmol), NiCl₂glyma(0,003 g, 0,014 mmol), 1,10-fenantrolina (0,005 g, 0,028 mmol), NaBF₄ (0,007 g, 0,065 mmol), manganeso (0,013 g, 0,240 mmol). El tubo se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla se le añadieron MeOH (0,5 ml), 4-etilpiridina (0,007 g, 0,060 mmol) y 4-[3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **31**, (0,050 g, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 4 g eluyendo con MeOH al 0-10 %. El producto recuperado tiene impurezas menores de desbromación. El producto se purificó de nuevo mediante cromatografía HPLC de fase inversa para proporcionar 9,0 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 8,3, 6,1, 0,9 Hz, 2H), 4,74 (ddd, *J* = 6,8, 6,1, 0,9 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 374,2, encontrado 375,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,63 minutos.



(+/-)-N-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorobencil)-N-metilacetamida (276) I-254

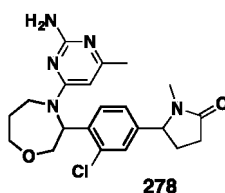
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,17 (m, 2H), 7,13 - 6,99 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,79 - 4,56 (m, 3H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,34 (ddd, *J* = 13,6, 5,0, 3,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,47 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 13,1 Hz, 7H); IEN-EM *m/z* calc. 403,2, encontrado 404,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,55 minutos.



10

(+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(tetrahidrofurano-2-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (277) I-235

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,35 (ddd, *J* = 13,6, 5,1, 2,1 Hz, 1H), 4,10 (dtd, *J* = 8,7, 6,8, 2,2 Hz, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,70 - 3,46 (m, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (ttt, *J* = 8,1, 6,7, 6,2, 5,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 388,2, encontrado 389,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 3,09 minutos.



20 **(+/-)-5-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-ona (278) I-239**

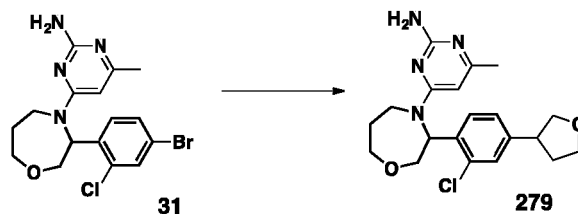
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 1H), 5,68 (s, 5H), 4,60 - 4,26 (m, 2H), 4,21 - 4,02 (m, 1H), 3,65 (dd, *J* = 26,2, 13,5 Hz, 4H), 3,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,64 - 2,34 (m, 2H), 2,35-1,76 (m, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 415,2, encontrado 416,27 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

25

Ejemplo 36

Esquema sintético 36: (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(tetrahidrofurano-3-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (279) I-238

30

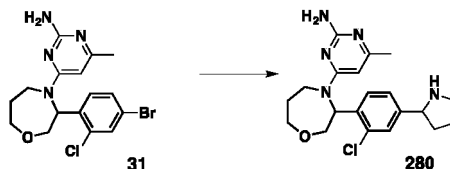


- 35 Un tubo pyrex se cargó con 3-bromotetrahidrofurano (0,027 g, 0,179 mmol) dicloroníquel;1,2-dimetoxietano (0,003 g, 0,014 mmol), 1,10-fenantrolina (0,005 g, 0,028 mmol), BF₄ (sal de sodio) (0,007 g, 0,064 mmol), manganeso (0,013 g, 0,237 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla se le añadieron MeOH (4 ml), 4-etilpiridina (0,007 g, 0,061 mmol) y seguido de 4-[3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metilpirimidin-2-amina, **31**, (0,050 g, 0,121 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 g eluyendo con MeOH al 0-10 %.
- 40 El producto recuperado se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa. Para proporcionar 6,7 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11

(d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,51 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (c, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,73 (ddd, $J = 8,7, 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 3H), 3,37 (p, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 388,2, encontrado 389,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 3,06 minutos.

5 Ejemplo 37

Esquema sintético 37: (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-2-amina (280) I-267

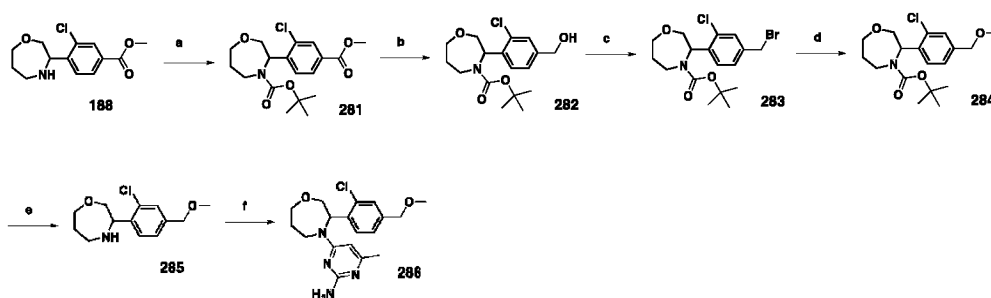


Un vial pyrex se cargó con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,029 g, 0,121 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (0,125 ml de 0,1 M, 0,013 mmol) en DMSO (1 ml). El tubo se sonicó durante 5 minutos hasta que se disolvieron los materiales. En un vial de reacción cargado con 4-[3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, **31**, (0,050 g, 0,121 mmol), $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (0,0013 g, 0,0012 mmol), pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,050 ml, 0,285 mmol), acetato de quinuclidin-3-ilo (0,270 ml de solución 0,5 M, 0,135 mmol) en DMSO (0,40 ml) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (0,125 ml de solución 0,1 M en DMSO, 0,013 mmol). El tubo se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió H_2O (0,090 ml, 4,996 mmol). El tubo de reacción se expuso a una luz LED de color azul y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 4 g eluyendo con MeOH al 0-10 %/diclorometano para proporcionar la mayoría del producto deseado puro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del producto anterior disuelta en diclorometano (1 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,500 ml, 6,490 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se sometió directamente a purificación HPLC de fase inversa para proporcionar 16 mg del producto deseado en forma de una sal TFA. El producto se convirtió en base libre pasándolo a través de un cartucho de PE PL-HCO₃ MPS y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5,6 mg del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 4,59 (s, 3H), 4,35 (ddd, $J = 13,6, 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 3,69 - 3,49 (m, 4H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 6H), 2,30-2,09 (m, 4H); IEN-EM m/z calc. 387,2, encontrado 388,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos.

Ejemplo 38

Esquema sintético 38: (+/-)-4-(3-(2-cloro-4-(metoximetil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (286) I-205



(a) BoC_2O , Et_3N , THF; (b) NaBH_4 , EtOH; (c) NBS, Ph_3P , CH_2Cl_2 ; (d) NaOMe, MeOH, 70 °C; (e) HCl, dioxano; (f) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 120 °C.

Formación de 3-(2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*tert*--butilo (281)

A una solución de 3-cloro-4-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo, **188**, (5,69 g, 21,10 mmol) y trietilamina (3,25 ml, 23,32 mmol) en THF (80 ml), se le añadió Boc anhídrido (5,07 g, 23,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se diluyó con HCl 1 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 6,27 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,56 (dd, $J = 10,6, 4,6$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 15,0, 5,5$ Hz, 1H), 4,31 -

4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 - 3,33 (m, 3H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 1,85 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 1,22 (s, 10H).

Formación de 3-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo (282)

- 5 A una solución de 3-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **281**, (6,25 g, 16,05 mmol) en EtOH (80 ml), se le añadió NaBH_4 (6,07 g, 160,4 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después cuidadosamente se inactivó con HCl 1 M acuoso a pH ~ 1. El producto se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-65 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4,94 g del producto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 5,52 (dd, $J = 10,8, 4,7$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 4,54 (dd, $J = 15,1, 5,3$ Hz, 1H), 4,12 (ddd, $J = 28,6, 13,6, 4,6$ Hz, 2H), 3,57-3,28 (m, 3H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,24 (s, 9H); IEN-EM m/z calc. 341,2, encontrado 342,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,96 minutos.

15 Formación de 3-[4-(bromometil)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo (283)

- A una solución de 3-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **282**, (4,94 g, 13,73 mmol) y trifenilfosfina (4,35 g, 16,58 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió *N*-bromosuccinimida (3,75 g, 21,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 5,0 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 5,51 (dd, $J = 10,8, 4,7$ Hz, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,35 - 3,98 (m, 2H), 3,48 (dddd, $J = 17,1, 14,3, 11,4, 3,1$ Hz, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 9H); IEN-EM m/z calc. 403,1, encontrado 404,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos.

Formación de 3-[2-cloro-4-(metoximetil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo (284)

- 30 Una suspensión de 3-[4-(bromometil)-2-cloro-fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo, **283**, (0,37 g, 0,88 mmol) se agitó en metóxido sódico (3 ml de solución al 25 % p/v en MeOH, 14 mmol) a 70 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 161 mg de aceite incoloro: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 5,52 (dd, $J = 10,9, 4,7$ Hz, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,98 (qdd, $J = 11,2, 5,8, 2,2$ Hz, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,47 - 1,24 (m, 9H); IEN-EM m/z calc. 355,2, encontrado 356,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de (+/-)-3-[2-cloro-4-(metoximetil)fenil]-1,4-oxazepano (285)

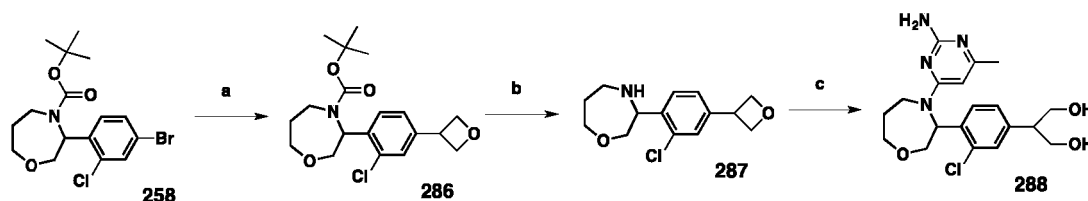
- 40 Una solución de 3-[2-cloro-4-(metoximetil)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo, **284**, (0,16 g, 0,45 mmol) en HCl (3,0 ml de 4 M, 12,00 mmol) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar 132 mg del producto deseado como una sal HCl y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN-EM m/z calc. 255,1, encontrado 256,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

45 Formación de (+/-)-4-[3-[2-cloro-4-(metoximetil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (286) I-205

- Una mezcla de (+/-)-3-[2-cloro-4-(metoximetil)fenil]-1,4-oxazepano-HCl, **285**, (0,13 g, 0,45 mmol), 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,70 mmol) y trietilamina (0,19 ml, 1,36 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se aisló y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para proporcionar 18 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,63 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,11 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (p, $J = 4,1$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 362,2, encontrado 363,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,7 minutos.

Ejemplo 39

- 60 **Esquema sintético 39: (+/-)-2-(4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)propano-1,3-diol (288) I-236**



(a) $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$, NiCl_2 glima, TTMMS, Na_2CO_3 , DME, luz LED de color azul; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, $n\text{BuOH}$, 130°C

Formación de 3-(2-cloro-4-(oxetan-3-il)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*terc*-butilo (286)

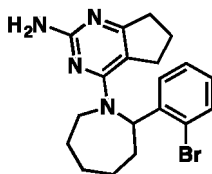
A un vial de reacción, se le añadieron NiCl_2 glima (0,003 g, 0,014 mmol), 4-*terc*-butil-2-(4-*terc*-butil-2-piridil)piridina (0,004 g, 0,015 mmol) y DME (1 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos hasta que el sólido se disolvió en DME (1 ml). En otro vial se añadió 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **258**, (0,200 g, 0,510 mmol), 3-bromooxetano (0,110 g, 0,800 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (0,003 g, 0,0034 mmol), TTMSS (0,170 ml, 0,550 mmol) y Na_2CO_3 (0,062 g, 0,590 mmol) y DME (2 ml). A la mezcla se le añadió una solución de NiCl_2 glima y se agitó durante 18 h frente a una lámpara LED de color azul. La mezcla se diluyó con H_2O , se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-50 %/heptano para proporcionar 80 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 5,47 - 5,27 (m, 1H), 4,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,16 - 3,76 (m, 3H), 3,49 - 3,12 (m, 4H), 1,74 (d, $J = 46,8$ Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Formación de 3-(2-cloro-4-(oxetan-3-il)fenil)-1,4-oxazepano (287)

A una solución de 3-[2-cloro-4-(oxetan-3-il)fenil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo, **286**, (0,080 g, 0,220 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. La sal TFA en bruto se convirtió en su forma original pasándola a través de un cartucho PL-HCO₃ MP SPE con MeOH como disolvente. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN-EM m/z calc. 267,1 encontrado 268,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

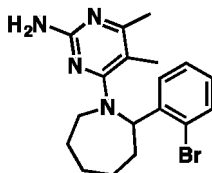
Formación de (+/-)-2-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-clorofenil)propano-1,3-diol (288) I-236

Una mezcla de 3-[2-cloro-4-(oxetan-3-il)fenil]-1,4-oxazepano, **287**, (0,050 g, 0,190 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,035 g, 0,240 mmol) en $n\text{-BuOH}$ (5 ml) se calentó durante una noche a 130°C . La CL-EM mostró un producto de apertura del anillo de oxeteno. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 4 g eluyendo con MeOH al 0-10 %/diclorometano para proporcionar 11,4 mg del producto deseado: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (s, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,35 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 12,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 4H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,13 - 2,89 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,83 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 1,38-1,14 (m, 1H); IEN-EM m/z calc. 392,2, encontrado 393,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 2,82 minutos. Los siguientes análogos estaban de acuerdo con el Esquema sintético 3:



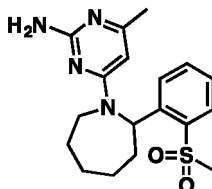
(+/-)-4-(2-(2-bromofenil)azepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina I-7

RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 65,1$ Hz, 3H), 5,61 (d, $J = 166,6$ Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,20-1,31 (m, 12H); IEN-EM m/z calc. 272,16, encontrado 272,92 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 minutos.

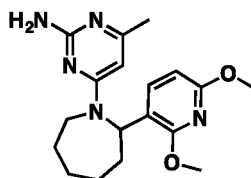


(+/-)-4-(2-(2-bromofenil)azepan-1-il)-5,6-dimetilpirimidin-2-amina I-8

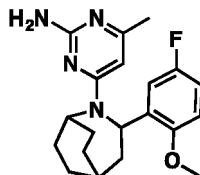
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,15 (dd, *J* = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,90 - 3,51 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (dd, *J* = 33,6, 27,8 Hz, 5H), 1,59-1,37 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 375,0, encontrado 375,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,95 minutos.

**4-metil-6-(2-(2-(metilsulfonil)fenil)azepan-1-il)pirimidin-2-amina I-38**

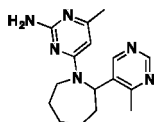
alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,05 - 5,80 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,56 - 5,29 (m, 2H), 4,14 - 3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 2H), 1,81 - 1,54 (m, 2H), 1,56 - 1,11 (m, 4H).

**4-[2-(2,6-dimetoxi-3-piridil)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina, I-73**

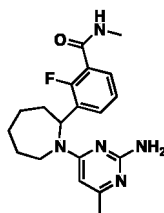
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (a, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,66 (a, 1H), 4,73 (a, 1H), 4,02 - 3,72 (m, 6H), 3,68 - 3,01 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98-0,93 (m, 8H); IEN-EM *m/z* calc. 343,20, encontrado 344,35 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,72 minutos.

**4-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-azabicyclo[3.2.2]nonan-2-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-76**

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,99 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,53 - 5,33 (m, 2H), 5,26 - 5,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,73-1,42 (m, 7H); IEN-EM *m/z* calc. 356,20, encontrado 357,25 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

**(+/-)-4-metil-6-[2-(4-metilpirimidin-5-il)azepan-1-il]pirimidin-2-amina I-42**

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,33 (m, 3H), 4,10 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 15,0, 11,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,56-1,28 (m, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 298,19, encontrado 299,19 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

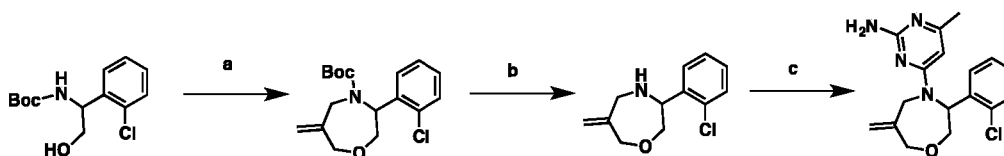


3-(1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)azepan-2-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida I-54

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,71 (m, 4H), 1,67 - 1,23 (m, 3H). IEN-EM *m/z* calc. 357,1965, encontrado 358,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

10 Ejemplo 40

Esquema sintético 40: (+/-)-4-(3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-75



- 15 (a) 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, Lil, NaH, DMF, ta, después 50 °C; (b) TFA, CH₂Cl₂; (c) NH₄OH, CH₃CN, 70 °C

Formación de 3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-terc-butilo

- 20 A una solución de *N*-[1-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 18,40 mmol), 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (2,60 g, 20,80 mmol) y yoduro de litio (0,11 g, 0,84 mmol) en DMF (200 ml), se le añadió un equivalente de NaH en pociones (0,75 g, 18,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añadió el 2º equivalente de NaH (0,75 g, 18,62 mmol). Después de 24 horas, se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna ISCO de 80 g usando 0-30 % (EtOAc/heptanos): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,25 (m, 4H), 5,50 - 5,19 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,72 - 4,23 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,09 - 3,74 (m, 3H), 1,54 - 1,02 (m, 9H).

30 Formación de (+/-)-3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepano

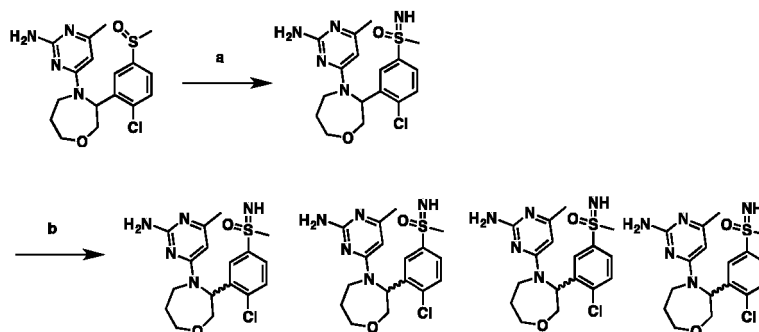
- A una solución de 3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,76 g, 2,23 mmol) en diclorometano (8 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fase y el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 485 mg del producto en forma de un aceite de color amarillo.

Formación de (+/-)-4-(3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-75

- 40 A una solución de 3-(2-clorofenil)-6-metileno-1,4-oxazepano en (0,49 g, 2,17 mmol) en NMP (6 ml), se le añadió 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,38 g, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 100 g y el material en bruto se purificó por fase inversa eluyendo con un gradiente de TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío se diluyeron con diclorometano, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se pasó a través de un separador de fase. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 575 mg de sólido de color naranja: Se calentó RMN ¹H (360K) (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,05 (d, *J* = 51,9 Hz, 2H), 4,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 16,0 Hz,

50 Ejemplo 41

Esquema sintético 41: (+/-)-(3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil)(imino)(metil)-λ⁶-sulfanona (I-156)



5

(a) PhI(OAc)₂, (NH₄)₂CO₃; MeOH; (b) separación quiral SFC**Formación de (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-clorofenil(imino)(metil)-λ⁶-sulfanona I-156**

10

Se combinaron 4-[3-(2-cloro-5-metilsulfinil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (0,25 g, 0,59 mmol), carbamato de amonio (0,18 g, 2,34 mmol) y (diacetoxiyo)bencono (0,57 g, 1,78 mmol) en un matraz de fondo redondo seguido de la adición de MeOH (4 ml) y se continuó agitando durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice con una columna ISCO c18-aq de 50 g ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron al vacío y el residuo se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se pasó a través de un separador de fase y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 27 mg del producto racémico deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: Se calentó RMN (360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 14,2, 8,3 Hz, 1H), 6,35 - 5,32 (m, 4H), 4,91 - 4,41 (m, 1H), 4,18 - 3,50 (m, 5H), 3,06 - 3,00 (m, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,87 - 1,64 (m, 2H).

20

La mezcla racémica se sometió a separación SFC quiral

25

Pico A, 2,9 mg (89,8 % ee). 4-[3-[2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (2,9 mg, 5 %): IEN-EM *m/z* calc. 395,12, encontrado 396,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos. **I-164**

30

Pico B, 4,3 mg (97,4 % ee). 4-[3-[2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (4,3 mg, 7 %): IEN-EM *m/z* calc. 395,12, encontrado 396,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos. **I-165**

Pico C, 3,2 mg (98 % ee). 4-[3-[2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (3,2 mg, 5 %): IEN-EM *m/z* calc. 395,12, encontrado 396,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos. **I-166**

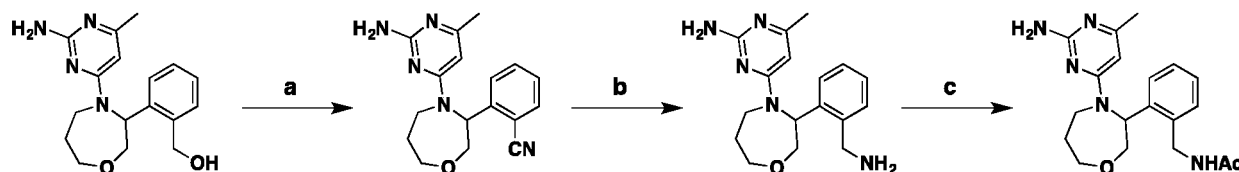
35

Pico D, 4,7 mg (98 % ee). 4-[3-[2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (4,7 mg, 8 %): IEN-EM *m/z* calc. 395,12, encontrado 396,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos. **I-167**

Ejemplo 42

40

Esquema sintético 42: (+/-)-2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]benzonitrilo, (+/-)-4-[3-[2-(aminometil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina y (+/-)-N-[[2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]fenil]metil]acetamida



45

(a) MnO₂, MgSO₄, amoniac, THF; (b) LiAlH₄, THF; (c) Ac₂O, NEt₃, DCM.**Formación de (+/-)-2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]benzonitrilo I-89**

50

A una solución de [2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]fenil]metanol (0,16 g, 0,52 mmol) en THF (3 ml), se le añadió amoniac (2 ml de solución 2 M, 4,00 mmol), después MgSO₄ anhidro (1,07 g, 8,89 mmol) y finalmente

MnO₂ (135 µl, 7,78 mmol). A la mañana siguiente, se añadieron 1 g más de MgSO₄, 1 g más de MnO₂ y amoníaco (4 ml de 2 M, 8,000 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de MeOH al 10 % en EtOAc y se concentró al vacío. Se añadió éter y 160 mg del producto deseado se retiraron por filtración: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,55 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 15,3, 12,7 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 14,6, 12,1 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 309,16, encontrado 310,22 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

10 Formación de (+/-)-4-[3-[2-(aminometil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-94

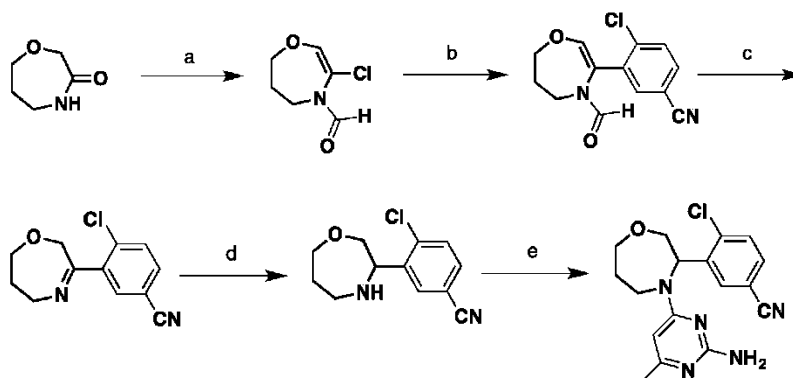
A una solución de 2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]benzonitrilo (0,055 g, 0,177 mmol) en THF (3 ml) con enfriamiento en baño de hielo, se le añadió LiAlH₄ (0,034 g, 0,873 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Adición cuidadosa gota a gota de agua y después se añadió diclorometano. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y se concentraron al vacío. El residuo se cargó directamente sobre una columna ISCO de ISCO c18-aq de 30 g y se purificó por fase inversa ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH y se pasó a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 500 mg/6 ml) y se concentraron al vacío para dar un aceite de color rosa. Se añadió éter y la mezcla se sonicó y 43 mg del producto deseado se retiraron por filtración: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (tt, *J* = 7,4, 5,9 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,47 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 3H), 3,75 (dd, *J* = 13,5, 9,7 Hz, 1H), 3,59 (ddd, *J* = 16,7, 14,1, 7,3 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (s, 4H); IEN-EM *m/z* calc. 313,19, encontrado 314,23 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,48 minutos.

Formación de (+/-)-N-[[2-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]fenil]metil]acetamida I-95

A una solución de 4-[3-[2-(aminometil)fenil]-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (0,015 g, 0,049 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió trietilamina (0,035 ml, 0,251 mmol), después anhídrido acético (0,006 ml, 0,064 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío para dar 2,8 mg del producto deseado: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,48-5,44 (m, 1H), 4,76 (dd, *J* = 15,2, 5,8 Hz, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,76 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 355,20, encontrado 356,28 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Ejemplo 43

Esquema sintético 43: (+/-)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-benzonitrilo. I-65



(a) DMF, POCl₃; (b) ácido 2-cloro-5-cianofenilo borónico, PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, DMF, 70 °C; (c) nBuLi, 2-MeTHF, -78 °C; (d) NaBH₄, 2-MeTHF, MeOH; (e) 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina, NMP, 160 °C.

50 Formación de 3-cloro-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído

Un matraz de fondo redondo de 2 l y 3 bocas equipado con un agitador superior, sonda de temperatura, embudo de adición, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con DMF (150 ml, 1,94 mol) en diclorometano (300 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (90 ml, 0,97 mol) en diclorometano (100 ml) durante 30 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de 6 °C. La

mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. Se añadió 1,4-oxazepan-3-ona (50 g, 0,43 mol) en diclorometano (300 ml) durante 40 minutos, se observó exotermia, se mantuvo la temperatura interna ~40 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 90 minutos, momento en el cual la TLC (metanol al 10 % en diclorometano) y el análisis de CLEM revelaron el consumo del material de partida, pico principal $T_r = 0,51$ minutos (M+H)⁺ 189/191 que corresponde al intermedio de amidina. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo triturado (1,2 l) y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante 1 hora más. Se separó la capa acuosa, se basificó con K₂CO₃ sólido hasta pH 9, se dejó a temperatura ambiente, se agitó a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna isco de 330 g de gradiente lineal, 20 CV, acetato de etilo al 0 % → 50 %/heptano-que contenía Et₃N al 1 %), para proporcionar 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (40 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro transparente que contenía trazas de DMF

Formación de 4-cloro-3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo

Se cargó un vial de 20 ml con un tapón de alivio de presión en atmósfera de nitrógeno con ácido (2-cloro-5-cianofenil)borónico (2,98 g, 16,43 mmol), 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (2,00 g, 11,76 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,40 g, 0,58 mmol), DMF (9 ml) y trietilamina (5,0 ml, 35,9 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadieron agua y salmuera y EtOAc y después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 3), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 120 g; EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color verde pálido (1,5 g, 49 %): RMN ¹H (400 MHz, ACN) δ 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 262,05, encontrado 263,08 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,74 minutos.

Formación de 4-cloro-3-(2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo

A una solución de 4-cloro-3-(4-formil-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo (1,5 g, 5,7 mmol) en 2- MeTHF (23 ml) a -78 °C, se le añadió nBuLi (4,7 ml de 1,6 M, 7,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió agua y después se retiró el baño frío. Se extrajo con diclorometano, se separaron las capas con la ayuda de un separador de fase. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las capas se separaron a través de un separador de fase de nuevo y los orgánicos se concentraron para proporcionar el producto deseado (1,34 g, 100 %): IEN-EM *m/z* calc. 234,06, encontrado 235,11 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,74 minutos.

Formación de (+/-)-4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo y (+/-)-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo

A una solución de 4-cloro-3-(2,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)benzonitrilo (1,34 g, 5,71 mmol) en 2-MeTHF (15 ml), se le añadió NaBH₄ (2,16 g, 57,10 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió MeOH (5 ml). Después de 10 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadieron agua y K₂CO₃ sólido en exceso y la mezcla se concentró parcialmente. Se añadió diclorometano y la agitación se continuó durante una noche. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las capas se separaron a través de un separador de fase de nuevo y los orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco de 40 g usando un gradiente de EtOAc al 0-100 %/heptano seguido de MeOH al 0-30 %/diclorometano para proporcionar 283 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 6,2,3,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 1,86 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 236,07, encontrado 237,14 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos.

También se aisló un producto secundario, 3-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo después de la repurificación de algunas de las fracciones: columna de fase inversa ISCO c18-aq de 100 g ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN y las fracciones puras se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 500 mg/6 ml) y se concentró para dar 64 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,69 (dd, *J* = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 12,2, 9,1 Hz, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 1,85 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 202,11, encontrado 203,14 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos.

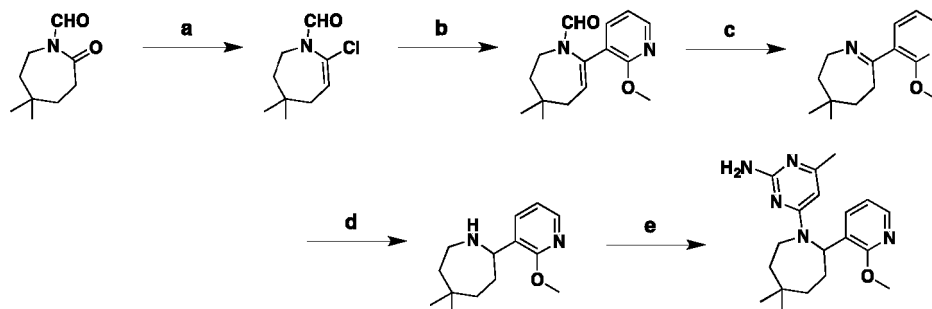
Formación de (+/-)-3-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-benzonitrilo I-65

Una mezcla de 4-cloro-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzonitrilo (0,078 g, 0,333 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,047 g, 0,330 mmol) en NMP (0,60 ml) se calentó a 160 °C en un vial de centelleo sobre un bloque calefactor. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó

por fase inversa ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron parcialmente al vacío. Se añadió NaOH 1 M y la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío. La tritución con éter dio 64 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 - 7,61 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 5,55 (dd, *J* = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 343,12, encontrado 344,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

Ejemplo 44

Esquema sintético 44: (+/-)-4-[2-(2-metoxi-3-piridil)-5,5-dimetil-azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-64



(a) POCl₃, CH₂Cl₂; (b) ácido (2-metoxi-3-piridil)borónico, PdCl₂(PPh₃)₂, Et₃N, DMF; (c) *n*-BuLi, THF, -78 °C; (d) LiBH₄, THF; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C

Formación de (+/-)-7-cloro-4,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepina-1-carbaldehído

Un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitador magnético en una atmósfera de nitrógeno se cargó con DMF (8,2 ml, 106 mmol) en diclorometano (15 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió POCl₃ (5 ml, 53,6 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió 5,5-dimetilazepan-2-ona (2,5 g, 17,7 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo picado (200 ml), y después, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó durante un adicional de 1 h. La capa acuosa se basificó con K₂CO₃ sólido hasta pH 9-10 y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se separaron a través de un separador de fase y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna isco de 80 g (gradiente de EtOAc al 0-40 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 1,56 gramos del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 - 8,04 (m, 1H), 5,92 - 5,77 (m, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,39 (m, 2H), 0,97 - 0,83 (m, 6H).

Formación de (+/-)-7-(2-metoxi-3-piridil)-4,4-dimetil-3,5-dihidro-2H-azepina-1-carbaldehído

Una mezcla de ácido (2-metoxi-3-piridil)borónico (0,86 g, 5,61 mmol), 7-cloro-4,4-dimetil-3,5-dihidro-2H-azepina-1-carbaldehído (0,74 g, 3,74 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (128 mg, 0,182 mmol), DMF (8 ml), NEt₃ (2 ml, 14,4 mmol) se calentó en un vial de 20 ml con un tapón de alivio de presión en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna GOLD de 40 g; EtOAc al 0-75 % en heptano) dio 750 mg del producto deseado en forma de un aceite de color pardo: RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,14 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 5,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,67 - 1,63 (m, 2H), 1,01 (s, 6H). IEN-EM *m/z* calc. 260,15, encontrado 261,18 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,85 minutos.

Formación de 7-(2-metoxi-3-piridil)-4,4-dimetil-2,3,5,6-tetrahidroazepina

A una solución de 7-(2-metoxi-3-piridil)-4,4-dimetil-3,5-dihidro-2H-azepina-1-carbaldehído (0,75 g, 2,88 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, se le añadió en atmósfera de nitrógeno, *n*-BuLi (2,3 ml de solución 1,6 M, 3,68 mmol). Después de 15 minutos, se añadió un adicional de 1 ml de *n*-BuLi. Después de 5 minutos, la reacción se interrumpió con agua y se lavó a temperatura ambiente. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con diclorometano. La concentración al vacío proporcionó 669 mg del producto deseado en forma de un aceite de color pardo: IEN-EM *m/z* calc. 232,16, encontrado 233,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

Formación de 2-(2-metoxi-3-piridil)-5,5-dimetil-azepano

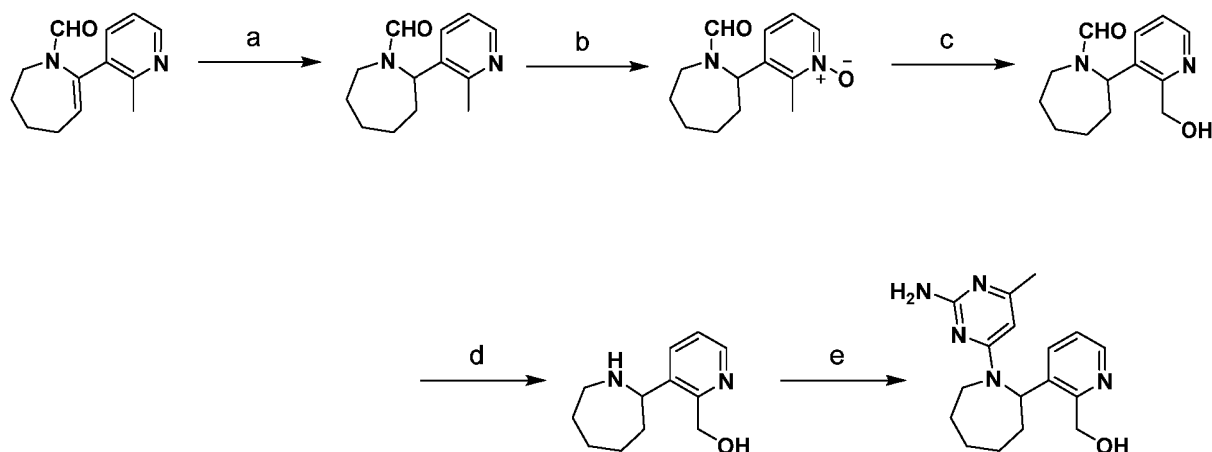
A una solución de 7-(2-metoxi-3-piridil)-4,4-dimetil-2,3,5,6-tetrahidroazepina (300 mg, 1,29 mmol) en THF (3 ml), se le añadió LiBH₄ (250 mg, 11,5 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió HCl 1 M (1 ml) y la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron para dar 72 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,99 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 1,74 (ddd, J = 10,4, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 5H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). IEN-EM *m/z* calc. 234,17, encontrado 235,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos

Formación de 4-[2-(2-metoxi-3-piridil)-5,5-dimetil-azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina

Una mezcla de 2-(2-metoxi-3-piridil)-5,5-dimetil-azepano (0,21 g, 0,88 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,11 g, 0,77 mmol) en NMP (1,3 ml), se calentó en un microondas a 175 °C durante 30 minutos. La purificación se realizó en una columna ISCO c18-aq de 50 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron parcialmente, se añadió algo de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar 18 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,54 - 1,23 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 341,22, encontrado 342,23 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos.

Ejemplo 45

Esquema sintético 45: (+/-)-[3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-2-piridil]metanol I-57



(a) H₂, Pd al 10 %/C, MeOH, EtOAc, AcOH; (b) mCPBA, DCM; (c) TFAA, DCM después Na₂CO₃ ac.; (d) HCl conc., 100 °C; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C

Formación de (+/-)-2-(2-metil-3-piridil)azepano-1-carbaldehído

Una mezcla de 7-(2-metil-3-piridil)-2,3,4,5-tetrahidroazepina-1-carbaldehído (1,60 g, 7,40 mmol), Pd/C (10 % tipo húmedo Degussa, 400 mg), MeOH (10 ml), EtOAc (10 ml) y AcOH (2 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de MeOH y después se concentró al vacío para dar 1,61 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 15,0, 4,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 14,8, 10,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,61 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 4H). IEN-EM *m/z* calc. 218,14, encontrado 219,17 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

Formación de (+/-)-2-(2-metil-3-piridil)azepano-1-carbaldehído

A una solución de 2-(2-metil-3-piridil)azepano-1-carbaldehído (1,61 g, 7,38 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió mCPBA (2,54 g, 14,80 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se retiró por filtración lavándose con algo de diclorometano. Al filtrado se le añadió cuidadosamente bicarbonato sódico ac. sat. Los extractos orgánicos se lavaron un segundo tiempo con bicarbonato sódico ac. sat. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron al vacío para dar 600 mg del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 15,1, 5,3 Hz, 1H), 3,61 -

3,51 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,59 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H); IEN-EM m/z calc. 234,14, encontrado 235,16 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Formación de (+/-)-2-[2-(hidroximetil)-3-piridil]azepano-1-carbaldehído

A una solución de 2-(2-metil-1-oxido-piridin-1-ium-3-il)azepano-1-carbaldehído (0,60 g, 2,56 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió TFAA (0,36 ml, 2,59 mmol) a temperatura ambiente. Después de 7 horas, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 ac. sat. y la agitación se continuó durante una noche. Se añadió agua y diclorometano. Las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las capas se separaron a través de un separador de fase de nuevo y los orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna isco GOLD de 12 g usando MeOH al 0-12,5 %/diclorometano para proporcionar 324 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 7,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 12,4, 7,0$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 12,4, 3,9$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 14,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 15,0, 10,2$ Hz, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,97 - 1,70 (m, 3H), 1,38-1,22 (m, 4H); IEN-EM m/z calc. 234,14, encontrado 235,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,48 minutos.

Formación de (+/-)-[3-(azepan-2-il)-2-piridil]metanol

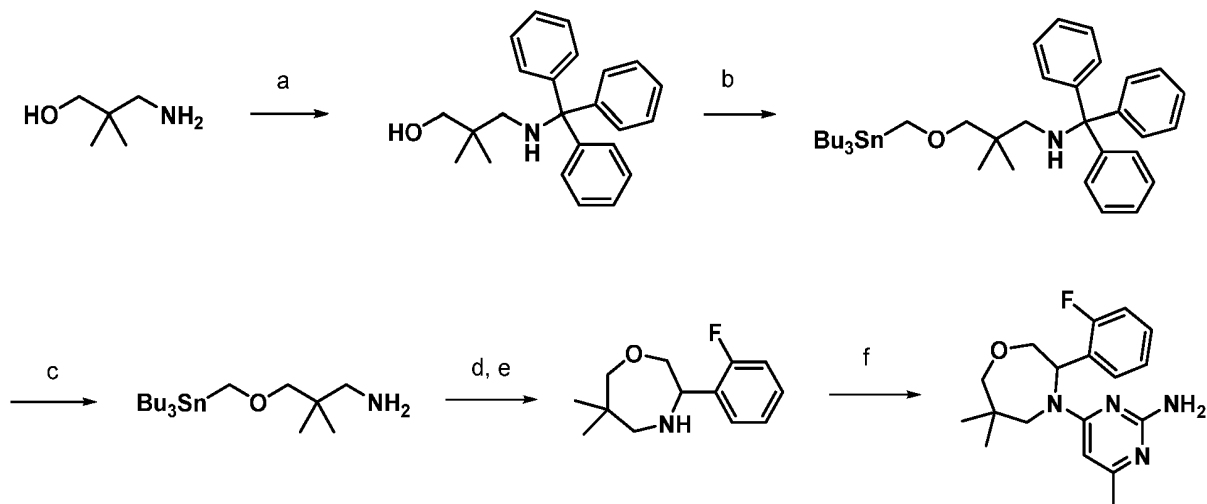
Una mezcla de 2-[2-(hidroximetil)-3-piridil]azepano-1-carbaldehído (0,28 g, 1,20 mmol) y HCl (1,5 ml de 38 %p/v, 15,6 mmol) se calentó a 100 °C durante una noche. La purificación se realizó en una columna ISCO c18-aq de 50 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 5 g/60 ml) y se concentraron para dar 150 mg del producto deseado en forma de un aceite de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 28,7, 12,7$ Hz, 2H), 4,00 (dd, $J = 9,4, 3,5$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 11,6, 6,6$ Hz, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J = 13,9, 6,6, 3,2$ Hz, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,72-1,45 (m, 6H); IEN-EM m/z calc. 206,14, encontrado 207,19 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,25 minutos.

Formación de (+/-)-[3-[1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)azepan-2-il]-2-piridil]metanol

Una mezcla de [3-(azepan-2-il)-2-piridil]metanol (0,15 g, 0,72 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,09 g, 0,66 mmol) se agitó en NMP (1 ml) a 170 °C en un vial de centelleo durante 3 h. La purificación se llevó a cabo en una columna ISCO c18-aq de 50 g de fase inversa, ejecutándose con TFA al 0,1 %/ H_2O y TFA al 0,1 %/ CH_3CN . Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se añadieron HCl (2 ml de 2 M, 4,00 mmol) y MeCN (5 ml) al vacío de nuevo para dar 119 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,46 - 5,36 (m, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,08 (dd, $J = 15,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 15,7, 10,8$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,77 (m, 4H), 1,60-1,25 (m, 3H); IEN-EM m/z calc. 313,19, encontrado 314,23 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

Ejemplo 46

Esquema sintético 46: (+/-)-4-(3-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-49



(a) tritilo cloruro, Et_3N , CH_2Cl_2 ; (b) NaH, DMF, tributil(yodometil)estannano; (c) 2,2,2-trifluoroetanol, AcOH, CH_2Cl_2 ; (d)

2-fluorobenzaldehído; tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; (e) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (f) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C.

Formación de 2,2-dimetil-3-(tritolamino)propan-1-ol

A una solución de 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (5,1 g, 49,2 mmol) y trietilamina (13,5 ml, 96,9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de tritilo (13,6 g, 48,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas con calentamiento gradual a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 50 ml de agua y la capa orgánica se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-25 %/heptanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 14,4 g (85 %) del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,42 (m, 6H), 7,36 - 7,29 (m, 6H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 0,89 (s, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 345,21, encontrado 346,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,82 minutos.

Formación de 2,2-dimetil-3-((tributilestannil)metoxi)-N-tritilpropan-1-amina

Se lavó hidruro sódico (1,0 g, 26,0 mmol, 60 % en aceite mineral) con heptano en atmósfera de nitrógeno, después se suspendió en DMF anhidra (85 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de 2,2-dimetil-3-(tritolamino)propan-1-ol (6,0 g, 17,4 mmol) en DMF (85 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos y después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, y después se añadió gota a gota tributil(yodometil)estannano (8,2 g, 19,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C con calentamiento gradual a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió a 0 °C mediante la adición lenta de 85 ml una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se concentró, se disolvió en 500 ml MTBE y se lavó 3 x 150 ml de agua. La capa orgánica se concentró a sequedad, se cargó en seco sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-35 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 4,55 g (40 %) del producto en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,54 (m, 7H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 7H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 5H), 1,38 - 1,30 (m, 10H), 0,98-0,93 (m, 18H); IEN-EM *m/z* calc. 649,34, encontrado 649,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,95 minutos.

Formación de 2,2-dimetil-3-((tributilestannil)metoxi)propan-1-amina

Se disolvió 2,2-dimetil-3-((tributilestannil)metoxi)-N-tritilpropan-1-amina (4,55 g, 7,02 mmol) en diclorometano (150 ml), 2,2,2-trifluoroetanol (43 ml) y ácido acético (22 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó mediante la adición en porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico durante 90 minutos. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4,7 g de un aceite de color amarillo claro que contenía ppt. de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5 %/diclorometano que contenía trietilamina al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 1,21 g (42 %) del producto en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,36 - 1,28 (m, 6H), 0,95 - 0,87 (m, 15H), 0,86 (s, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 407,22, encontrado 408,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,76 minutos.

Formación de (+/-)-3-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4-oxazepano

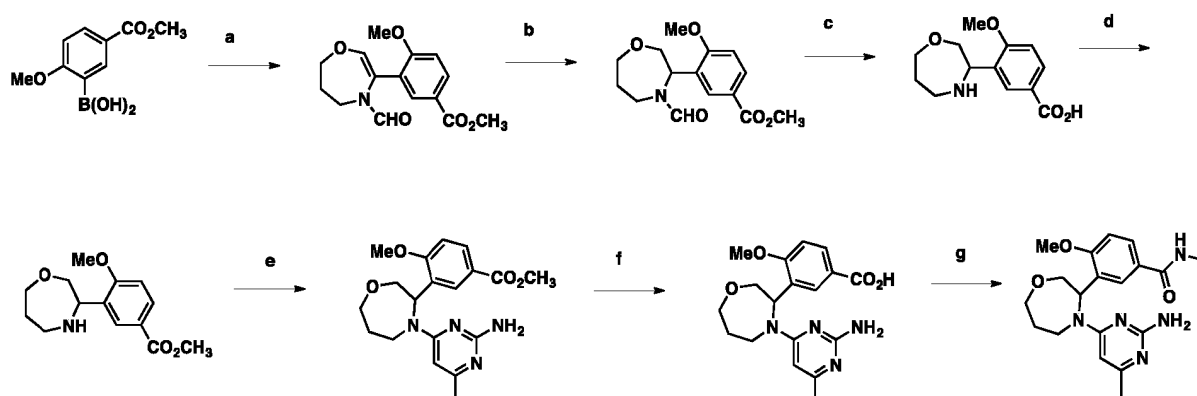
A una solución de 2,2-dimetil-3-((tributilestannil)metoxi)propan-1-amina (1,21 g, 2,979 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml), se le añadió 2-fluorobenzaldehído (0,33 ml, 2,25 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 Å (0,32 g). La mezcla incolora turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró sobre Celite. El lecho del filtro se enjuagó con 55 ml de diclorometano y el filtrado se almacenó en atmósfera de nitrógeno. En un matraz de fondo redondo de 250 ml separado que contenía hexafluoroisopropanol (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió 2,6-lutidina anhidra (0,35 ml, 3,02 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (0,19 g, 2,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió la solución de imina preparada anteriormente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se inactivó con 75 ml de una mezcla acuosa 2:1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico e hidróxido de amonio al 10 %. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se separó. La capa acuosa se extrajo 2 x 75 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-8 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 90 mg (13 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,14 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 10,5, 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 9,9, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (ddd, *J* = 12,0, 4,4, 0,7 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,77 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 0,98 (s, 6H). IEN-EM *m/z* calc. 223,14, encontrado 224,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

Formación de (+/-)-4-(3-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-49

Una mezcla de 3-(2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4-oxazepano (0,09 g, 0,38 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,06 g, 0,38 mmol) en NMP (1,2 ml) se calentó a 150 °C durante 150 minutos en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN al 5-50 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron, se neutralizaron usando una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se liofilizó para dar 12 mg (9 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 -7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,47 - 5,35 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 13,4, 11,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 0,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 6H); IEN-EM *m/z* calc. 330,18, encontrado 331,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,74 minutos.

Ejemplo 47

Esquema sintético 47: (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-*N*-metilbenzamida I-82



(a) 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído, PdCl₂(dppf), DMF, NaHCO₃, H₂O, 80 °C, irradiación por microondas; (b) H₂, Pd/C, MeOH-EtOAc; (c) HCl, MeOH, 100 °C; (d) diazometil(trimetil)silano, tolueno, MeOH; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) LiOH, MeOH, H₂O; (g) MeNH₂, HATU, Et₃N, DMF.

Formación de 3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (2,0 g, 12,4 mmol), ácido (2-metoxi-5-metoxycarbonil-fenil)borónico (2,6 g, 12,4 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,0 g, 1,3 mmol) en DMF (37 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (12 ml) se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con agua, y después la fase orgánica se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-100 % en heptanos seguido de un MeOH al 10 % en diclorometano enjuagado. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,4 g (63 %) del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 6,3, 5,3 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 291,11, encontrado 290,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,9 minutos.

Formación de 3-(4-formil-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de (+/-)-metilo

Una mezcla de 3-(4-formil-4,5,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepin-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo (2,4 g, 8,2 mmol) y Pd/C (1,5 g, 0,7 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y MeOH (25 ml) se agitó durante una noche 0,38 MPa (55 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado secundario se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-100 % en heptanos. Varias fracciones mixtas que contenían el producto deseado se llevaron a la siguiente etapa tal como está: IEN-EM *m/z* calc. 293,13, encontrado 294,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,77 minutos.

Formación de clorhidrato de ácido (+/-)-4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoico

Una solución de 3-(4-formil-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo (2,4 g, 8,2 mmol) en MeOH (40 ml) y HCl concentrado (40 ml de solución 12,1 M, 484,0 mmol) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se concentró a sequedad. El producto se recogió en MeOH y se diluyó en éter dietílico, después se filtró y se secó para dar 2,2 g (84 %) de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,7, 3,3, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,77 - 4,55 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 13,5, 8,9 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (ddd, *J* = 13,4, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 2,83 (ddt, *J* = 47,7, 12,7, 7,3 Hz, 0,5H), 2,31

- 2,05 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 0,5H); IEN-EM m/z calc. 251,12, encontrado 252,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos.

Formación de 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de (+/-)-metilo

A una solución de clorhidrato del ácido 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoico (0,53 g, 1,65 mmol) en tolueno (22 ml) y MeOH (2,5 ml), se le añadió diazometil(trimetil)silano (0,84 ml de solución 2 M, 1,69 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se concentró a sequedad para proporcionar 487 mg de un aceite incoloro: IEN-EM m/z calc. 265,13, encontrado 266,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,57 minutos.

Formación de 3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de (+/-)-metilo

Una mezcla de 4-metoxi-3-(1,4-oxazepan-3-il)benzoato de metilo (0,44 g, 1,65 mmol) y 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,26 g, 1,82 mmol) en NMP (5,5 ml) se agitó durante 4 horas a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-12 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 89 mg (14 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,89 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (dt, *J* = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,80 (dt, *J* = 7,7, 4,2 Hz, 2H). IEN-EM m/z calc. 372,18, encontrado 373,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

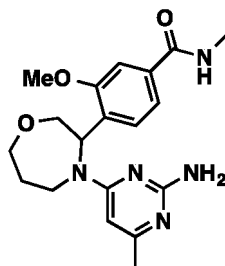
Formación de sal trifluoroacetato del ácido (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoico

A una solución de 3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxibenzoato de metilo (0,090 g, 0,230 mmol) en MeOH (1 ml) y agua (1 ml), se le añadió LiOH (0,025 g, 1,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió HCl 1 M y la mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN al 10-90 % en agua con TFA al 0,1 %. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar 50 mg (58 %) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 4H), 3,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (dt, *J* = 12,2, 7,4 Hz, 1H), 2,33-1,65 (m, 6H); IEN-EM m/z calc. 358,16, encontrado 359,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,6 minutos.

Formación de (+/-)-3-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-4-metoxi-*N*-metilbenzamida I-82

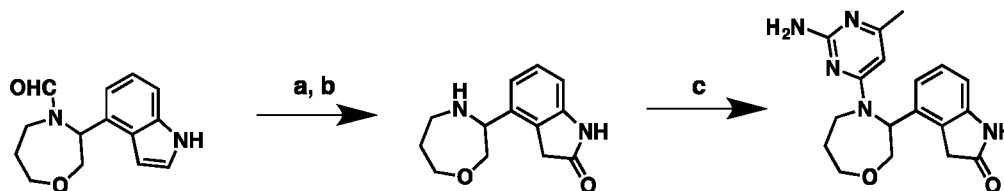
A una solución de ácido 3-[4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-benzoico (sal trifluoroacetato) (0,085 g, 0,180 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió HATU (0,102 g, 0,268 mmol) seguido de Et₃N (0,125 ml, 0,897 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió metilamina (0,700 ml de 2 M, 1,40 mmol) en THF y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 27,7 Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (dd, *J* = 14,5, 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (c, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 369,22, encontrado 370,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 47:



(+/-)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-3-metoxi-*N*-metilbenzamida I-83

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (se calentó 360K) δ 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,81 (dt, *J* = 13,4, 7,9 Hz, 2H), 3,60 (ddd, *J* = 12,1, 9,4, 5,1 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91-1,74 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 371,20, encontrado 372,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Ejemplo 48**Esquema sintético 48: (+/-)-4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)indolin-2-ona I-105**

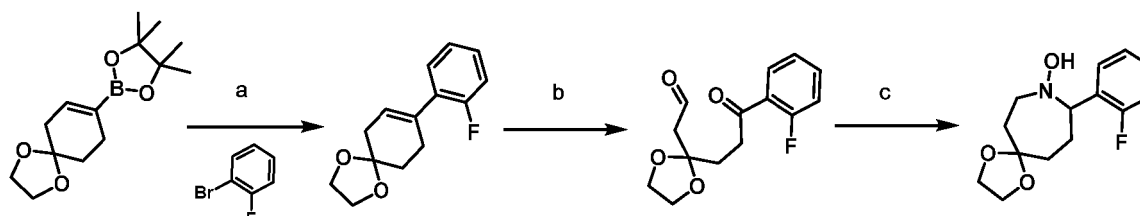
(a) NBS, t-BuOH, CH₂Cl₂; (b) HCl ac. (4 M), dioxano, 110 °C; (c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C.

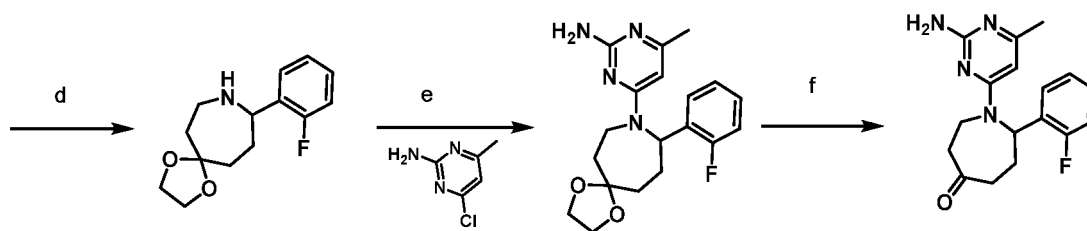
Formación de (+/-)-4-(1,4-oxazepan-3-il)indolin-2-ona

A una suspensión de 3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído (0,22 g, 0,91 mmol) en tBuOH (5 ml), se le añadió NBS (0,18 g, 1,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió diclorometano (5 ml) para ayudar a la solubilidad. Después de 1 hora, se añadió NBS adicional (0,08 g). Después de 1 hora, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos se concentraron. El residuo de color pardo se disolvió en dioxano (4 ml) y se añadió HCl ac. (4 ml, 4 M) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 10 min a 100 °C y después 50 min adicionales a 110 °C. La reacción se concentró parcialmente y después se purificó por cromatografía en columna (columna C18 AQ 50 g; TFA al 0,1 %-agua/TFA al 0,1 %-MeCN). Las fracciones puras se concentraron y después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 5 g/60 ml) y concentraron para dar 72 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89 - 3,65 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,08 (dt, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 2,80 (dt, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 232,12, encontrado 233,26 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,46 minutos.

Formación de (+/-)-4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]indolin-2-ona I-105

Una mezcla de 4-(1,4-oxazepan-3-il)indolin-2-ona (0,07 g, 0,30 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,04 g, 0,28 mmol) se calentó en NMP (1,5 ml) a 150 °C durante una noche en un vial de reacción equipado con un tapón de alivio de presión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna ISCO c18-aq de 50 g y se purificó por fase inversa ejecutándose con TFA al 0,1 %/H₂O y TFA al 0,1 %/CH₃CN. Las fracciones puras se concentraron al vacío y después se disolvieron en MeOH y se pasaron a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 500 mg/6 ml) y se concentraron para dar 74,1 mg del producto deseado: alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,03 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 13,5, 9,6 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 15,5 Hz, 3H), 3,24 (d, J = 22,5 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,66 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 339,17, encontrado 340,25 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,51 minutos.

Ejemplo 49**Esquema sintético 49: (+/-)- 4-(9-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,6]undecan-8-il)-6-metilpirimidin-2-amina y (+/-)- 1-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-7-(2-fluorofenil)azepan-4-ona**



(a) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, NaHCO_3 ac., DME, 80 °C; (b) ozono, CH_2Cl_2 , -78 °C, después Ph_3P ; (c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaCNBH_3 , MeOH; (d) H_2 , Pd/C, MeOH; (e) EtOH, 180 °C; (f) HCl, acetona, 50 °C

Formación de 8-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno

A una solución de 1-bromo-2-fluoro-benceno (0,98 g, 5,64 mmol) y 2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 5,64 mmol) en DME (20 ml), se le añadieron NaHCO_3 (9,4 ml de solución ac. 1,2 M, 11,27 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,43 g, 0,52 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con heptanos/EtOAc (gradiente del 0 % al 40 %) para proporcionar 1,0 g (76 %) del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,16 (m, 2H), 7,14 - 6,90 (m, 2H), 5,87 (cd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 4,05 (s, 4H), 2,66 (tdd, $J = 5,5, 2,6, 1,5$ Hz, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H).

Formación de 2-(2-(3-(2-fluorofenil)-3-oxopropil)-1,3-dioxolan-2-il)acetaldehído

A una solución de 8-(2-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (1,00 g, 4,27 mmol) en diclorometano (30 ml) se burbujeó ozono a -78 °C hasta que la solución permaneció de color azul. Se apagó el generador de ozono y se burbujeó aire a través de la mezcla durante 30 minutos. Después se añadió trifetilfosfina (1,12 g, 4,27 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con EtOAc/heptanos. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,53 (dddd, $J = 8,3, 7,1, 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (ddd, $J = 11,3, 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 3,10 (ddd, $J = 7,6, 6,8, 2,9$ Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 2,23 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 0,9$ Hz, 2H).

Formación de 9-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,6]undecan-8-ol

A una solución de 2-[2-[3-(2-fluorofenil)-3-oxo-propil]-1,3-dioxolan-2-il]acetaldehído (1,00 g, 3,76 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,26 g, 3,76 mmol) y NaHCO_3 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir cianoborohidruro sódico (1,18 g, 18,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de etilendiamina. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con EtOAc/heptanos. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. El producto deseado se usó sin purificación adicional.

Formación de (+/-)-9-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,6]undecano

A una solución de 9-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,6]undecan-8-ol (0,20 g, 0,75 mmol) en MeOH (15 ml), se le añadió Pd al 10 %/C en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se cargó con un globo de hidrógeno y se lavó abundantemente al vacío y se hidrógeno tres veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto deseado se usó sin purificación adicional.

Formación de (+/-)-4-[8-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-9-azaespiro[4,6]undecan-9-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-53

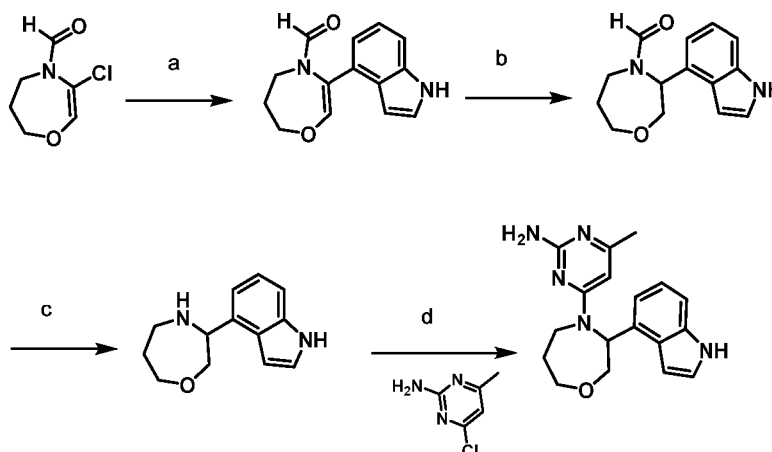
A una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,14 g, 0,95 mmol) y 8-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-9-azaespiro[4,6]undecano (0,24 g, 0,95 mmol) sólidos, en un vial, se le añadió EtOH (2 ml). El vial se puso en una placa y se calentó a 180 °C sin cubrir durante 2 horas. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con DCM, MeOH al 20 %/DCM. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 260,0 mg (72 %) del producto deseado: RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,39 - 7,10 (m, 4H), 6,90 (s, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,74 - 4,38 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,33-1,51 (m, 9H); IEN-EM m/z calc. 358,18, encontrado 359,21 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,66 minutos.

Formación de (+/-)-1-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-7-(2-fluorofenil)azepan-4-ona I-56

A una solución de 4-[8-(2-fluorofenil)-1,4-dioxa-9-azaespiro[4,6]undecan-9-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (0,22 g, 0,59 mmol) en acetona (10 ml), se le HCl ac. (10 ml de 6 M, 59,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (columna ISCO de 40 g) eluyendo con DCM, MeOH al 10 %/DCM. Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 57 mg (28 %) del producto deseado: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,06 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 5,77 (a, 1H), 4,43 (a, 1H), 3,74 (t, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 24,5 Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 314,15, encontrado 315,26 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

Ejemplo 50

Esquema sintético 50: (+/-)-4-(3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina



(a) ácido 1H-indol-4-ilborónico, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Et₃N, DMF, 70 °C; (b) H₂, Pd/C, MeOH; (c) *n*BuLi, THF; (d) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 140 °C

Formación de 3-(1H-indol-4-il)-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído

Se cargó un vial de 40 ml con un tapón de alivio de presión en atmósfera de nitrógeno con 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (3,4 g, 20,0 mmol), ácido 1H-indol-4-ilborónico (3,2 g, 20,0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,55 g, 0,78 mmol) y trietilamina (11 ml, 79 mmol) en DMF (16 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se diluyó en agua y EtOAc y se retiraron por filtración los sólidos de color oscuro. Se añadió salmuera al filtrado y después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 120 g; EtOAc al 20-100 % en heptano) dio la mayor parte del producto deseado puro que se usó sin purificación adicional.

Formación de (+/-)-3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído

Una mezcla de 3-(1H-indol-4-il)-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (4,8 g, 19,8 mmol) y Pd/C (10 % en peso Degussa, 1,6 g) en MeOH (30 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante una noche en el hidrogenador Parr a 0,38 MPa (55 psi) de H₂. Se filtró la mezcla de reacción a través de Florisil con la ayuda de MeOH y después por concentración, precipitó un sólido de color blanco. 1,05 g. Filtrado descartado. El sólido aislado proporcionó 1,05 g (22 % - 2 etapas) del producto deseado: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (rotamérico a TA) 11,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,54 - 6,47 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 13,4, 5,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 244,12, encontrado 245,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos.

Formación de (+/-)-3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído

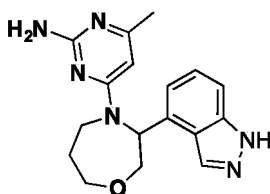
A una solución de 3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepano-4-carbaldehído (0,11 g, 0,44 mmol) en THF (10 ml), se le añadió *n*BuLi (0,82 ml de solución 1,6 M, 1,30 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente debido a problemas de insolubilidad a temperaturas más frías. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se separaron a través de un separador de fase y se concentraron al vacío para proporcionar 90 mg (95 %) del producto deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,55 (ddd, *J* = 3,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,81 (m,

2H), 3,75 (dt, $J = 12,0, 6,7$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 11,9, 9,7$ Hz, 1H), 3,16 (dt, $J = 13,3, 5,0$ Hz, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 1,89 (td, $J = 11,8, 6,4$ Hz, 2H); IEN-EM m/z calc. 216,13, encontrado 217,19 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

Formación de (+/-)-4-(3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-aminal-142

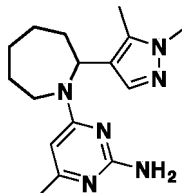
Una mezcla de 3-(1H-indol-4-il)-1,4-oxazepano (0,09 g, 0,42 mmol) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,06 g, 0,40 mmol) se calentó en NMP (1,5 ml) a 140 °C en un vial equipado con un tapón de alivio de presión durante una noche. La reacción en bruto se cargó directamente sobre una columna C18 AQ ISCO de 50 g y se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con TFA al 0,1 %/MeCN y TFA al 0,1 %/agua. Las fracciones puras se concentraron parcialmente, se añadió algo de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano dos veces y se concentró al vacío. Después éter y se concentró al vacío para proporcionar 79 mg (54 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: (se calentó 360K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,23 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Hz, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,57 (ddd, $J = 29,7, 18,9, 8,2$ Hz, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); IEN-EM m/z calc. 323,17, encontrado 324,27 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,56 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon:



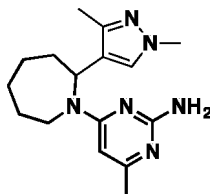
(+/-)-4-(3-(1H-indazol-4-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-112

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (dd, $J = 13,2, 5,3$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 1H); IEN-EM m/z calc. 324,17, encontrado 325,26 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,52 minutos.



(+/-)-4-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-il)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-48

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,81 (dt, $J = 15,9, 6,8$ Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,54 (dt, $J = 13,7, 6,9$ Hz, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 300,21, encontrado 301,26 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

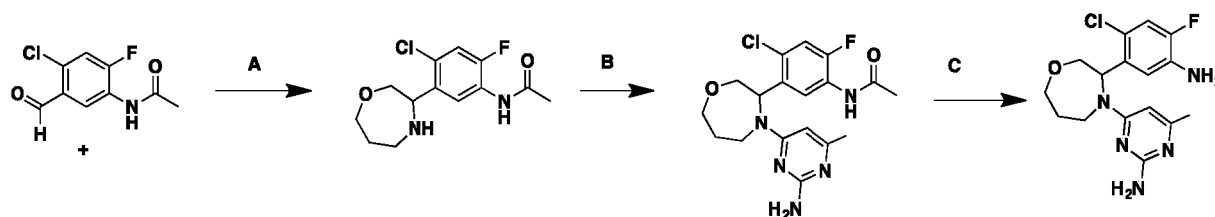


(+/-)-4-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)azepan-1-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-39

alta temperatura (360 K) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,79-1,14 (m, 8H); IEN-EM m/z calc. 300,21, encontrado 301,26 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,54 minutos.

Ejemplo 51

Esquema sintético 51: 4-(3-(5-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina



(a) 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 ; (b) $n\text{BuOH}$, $\mu\omega$ 170 °C, 45 min; C. HCl, MeOH, reflujo

Formación de *N*-[4-cloro-2-fluoro-5-(1,4-oxazepan-3-il)fenil] acetamida

A una solución de *N*-(4-cloro-2-fluoro-5-formil-fenil)acetamida (0,66 g, 3,06 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le añadieron el amino tributilestannano - SnAP reactivo 3-(tributylestanilmetoxi) propan-1-amina (1,20 g, 3,17 mmol) (1,00 equiv.) y tamices moleculares (0,9 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró a través de una capa corta de Celite (enjuague con CH_2Cl_2). El filtrado se usó directamente.

Por separado, a una solución de 2,6-lutidina (440 μl , 3,798 mmol) en HFIP (15 ml) (4 ml/mmol, se secó sobre MgSO_4 anhidro), se le añadió $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1,35 g, 3,73 mmol) (1,20 equiv, precalentó a 110 °C durante 1 h a alto vacío)) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual se formó una suspensión homogénea con algo de sólido de color blanco todavía existente.

Se añadió una solución de la imina en CH_2Cl_2 (40 ml) (160 ml, 16 ml/mmol total) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se convirtió en una solución homogénea transparente. La reacción se interrumpió a temperatura ambiente con una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (40 ml) y NH_4OH ac. al 10 % (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice en Teledyne ISCO (MeOH/ CH_2Cl_2 0- 8 % en 20 min) proporcionó 435 mg del producto deseado en forma de un líquido de color amarillo, después se volvió un sólido al vacío (50 %): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,79 (ddd, J = 12,3, 6,7, 5,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 12,4, 9,3 Hz, 1H), 3,21 (dt, J = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 13,6, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,07 - 1,82 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 286,09, encontrado 287,09 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Formación de *N*-[5-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluoro-fenil]acetamida I-85

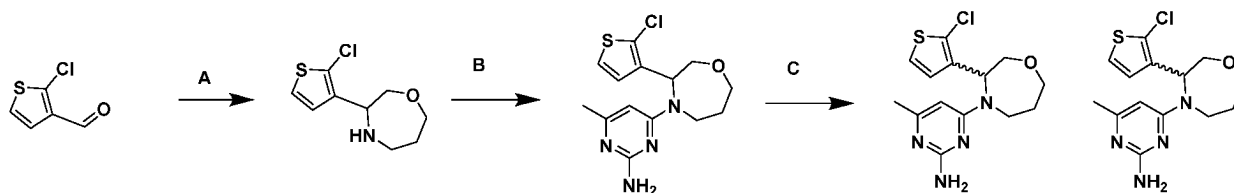
Se irradiaron 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,11 g, 0,77 mmol) y *N*-[4-cloro-2-fluoro-5-(1,4-oxazepan-3-il)fenil]acetamida (0,20 g, 0,70 mmol) en $n\text{BuOH}$ (5 ml) en microondas a 170 °C durante 45 minutos. Se retiró $n\text{BuOH}$ al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: columna ISCO de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en CH_2Cl_2 para proporcionar 186 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. La RMN mostró dos rotámeros. (67 %): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 19,2, 10,3 Hz, 1H), 6,02 - 5,77 (m, 1H), 5,28 - 5,09 (m, 1H), 4,28 (dt, J = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 2H), 3,84 - 3,49 (m, 4H), 2,42 - 2,27 (m, 3H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,03-1,82 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 393,14, encontrado 394,09 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

Formación de 4-[3-(5-amino-2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-269

A una solución de *N*-[5-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-4-cloro-2-fluoro-fenil]acetamida (0,065 g, 0,162 mmol) en metanol (0,25 ml), se le añadió HCl (1 ml de 2 M, 2,000 mmol). La solución se calentó a 100 °C hasta que la CLEM indicó que no había más amina de partida (2h). La mayoría del disolvente se retiró al vacío y la solución restante se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 42 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (73 %): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 4H), 4,30 (dd, J = 13,7, 5,0 Hz, 1H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,82 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,71 - 3,51 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,75 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 351,13, encontrado 352,15 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,61 minutos.

Ejemplo 52

Esquema sintético 52: (+/-)-4-(3-(2-clorotiofen-3-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-163



(a) 3-(tributilestanilmetoxi)propan-1-amina, Cu(OTf)₂, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, HFIP; (b) nBuOH, $\mu\omega$ 170 °C, 45 min; (c) separación HPLC quiral

Formación de 3-(2-clorotiofen-3-il)-1,4-oxazepano

A una solución de 3-(tributilestanilmetoxi)propan-1-amina (reactivo SnAP) (13,0 g, 34,4 mmol) en CH₂Cl₂ (170 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2-clorotiofeno-3-carbaldehído (5,0 g, 34,1 mmol) y tamices moleculares (5,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtraron a través de una capa corta de Celite (enjuague con CH₂Cl₂). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la imina (contiene 10 % de aldehído SM, δ , 9,96). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,85 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,44 (cd, *J* = 9,0, 8,0, 6,1 Hz, 6H), 1,23 (h, *J* = 7,1 Hz, 8H), 0,82 (td, *J* = 8,0, 7,3, 3,7 Hz, 15H).

Por separado, a una solución de 2,6-lutidina (4,8 ml, 41,4 mmol) en hexafluoroisopropanol (150 ml), se le añadió Cu(OTf)₂ (bis(trifluorometilsulfonilo)cobre) (15,0 g, 41,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el cual se formó la mayor parte de una suspensión homogénea con algo de sólido de color blanco todavía existente. Una solución de la imina en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se interrumpió a temperatura ambiente con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado (60 ml) y NH₄OH ac. al 10 % (40 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 0-10 % de MeOH/ CH₂Cl₂) proporcionó 2,4 gramos del producto deseado en forma de un líquido de color pardo claro (32 %); IEN-EM *m/z* calc. 217,03, encontrado 215,13 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,36 minutos.

Formación de 4-[3-(2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,21 g, 1,46 mmol) y 3-(2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano (0,32 g, 1,41 mmol) en *n*-butanol (3 ml) se irradió en un microondas durante 1 hora en un tubo cerrado herméticamente a 170 °C. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 455 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (99 %): RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,34 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,74 - 3,42 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18-1,80 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 324,08, encontrado 325,05 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos; IEN-EM *m/z* calc. 324,08115, encontrado 325,05 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,67 minutos. El compuesto del título se sometió a separación HPLC quiral de enantiómeros:

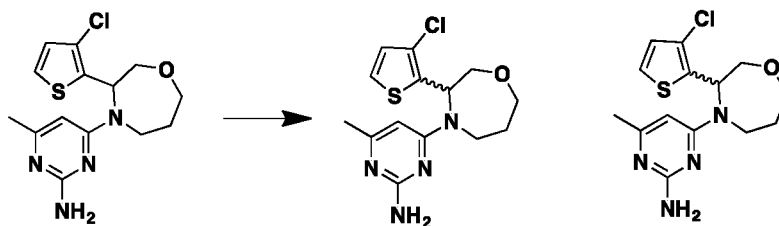
Pico A: I-211

4-[3-(2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (128 mg): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,75-3,57 (m, 1H), 3,57-3,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,52 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 324,08, encontrado 325,15 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos HPLC quiral: >98 % ee, Ac. Método: MeOH al 20 %-EtOH al 30 %-HEX al 50 % en 20 min en columna PAK IC quiral Rotación óptica: *T* = 20,6 °C, 5 mg en 1 ml de CHCl₃, *C*=1, [α] = 0,92°

Pico B: I-212

4-[3-(2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (142 mg): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,52 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 324,08, encontrado 325,15 (*M*+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos; Tiempo de retención: 0,62 minutos HPLC quiral: >98 % ee, Método Ac.: MeOH al 20 %, EtOH al 30 %, HEX al 50 % en 20 min en columna PAK IC quiral Rotación óptica: *T* = 23,2 °C, 5 mg en 1 ml de CHCl₃, *C*=1, [α] = 2,0°

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 52: I-209 e I-210:



Separación SFC de E29862-1390: 4-[3-(3-cloro-2-tienil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (295 mg, 0,9082 mmol) Columna: Cellulose-2, 20x250 mm Fase móvil: MeOH al 40 % (amoníaco 5 mM), CO₂ al 60 % isocrático

Pico A: I-210

4-[3-(3-cloro-2-tienil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (122 mg, 82 %) RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (dddd, J = 14,0, 11,4, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 14,3, 2,5 Hz, 1H). IEN-EM m/z calc. 324,08115, encontrado 325,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,63 minutos

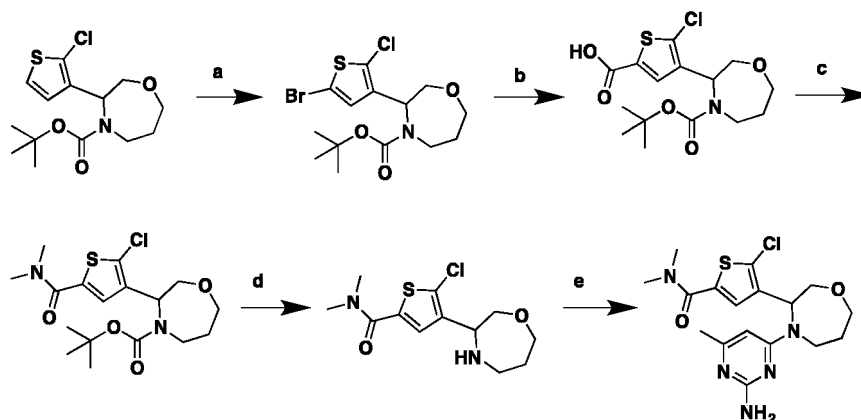
HPLC quiral: >98 % ee, Ac. Método: MeOH al 20 %-EtOH al 30 %-HEX al 50 % en 20 min en columna PAK IC quiral rotación óptica: T = 24,2 °C, 5 mg en 1 ml de CHCl₃, C=1, [α] = 6,8°

Pico B: I-209

4-[3-(3-cloro-2-tienil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (121 mg, 82 %) RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (dddd, J = 14,0, 11,4, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 14,3, 2,5 Hz, 1H). IEN-EM m/z calc. 324,08115, encontrado 325,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 minutos HPLC quiral: >98 % ee, Ac. Método: MeOH al 20 %-EtOH al 30 %-HEX al 50 % en 20 min en columna PAK IC quiral rotación óptica: T = 24,3 °C, 5 mg en 1 ml de CHCl₃, C=1, [α] = -7,4°

Ejemplo 53

Esquema sintético 53: 4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-5-cloro-N,N-dimetil-tiofeno-2-carboxamida I-244



(a) NBS, CH₃CN; (b) nBuLi, CO₂, THF, -78 °C; (c) Me₂NH, iPr₂NEt, T3P, EtOAc; (d) HCl, MeOH, Reflujo; (e) nBuOH, μw, 170 °C, 45 min

Formación de 3-(5-bromo-2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,42 g, 1,30 mmol) en CH₃CN (5 ml), se le añadió NBS (0,25 g, 1,40 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc/Hexano (0-30 %) para proporcionar 495 mg del producto en forma de un aceite de color amarillo transparente (95 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,73 (s, 1H), 5,45 - 5,00 (m, 1H), 4,39 - 3,78 (m, 3H), 3,35 (dt, J = 60,4, 12,8 Hz, 3H), 1,86 (dtdd, J = 13,7, 10,9, 5,0, 2,7 Hz, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,22 (m, 9H) Rotámeros, relación: 1:2,5; IEN-EM m/z calc. 395,00, encontrado 395,75 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,07 minutos.

Formación de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-1,4-oxazepan-3-il)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

5 A una solución fría (-70 °C) de 3-(5-bromo-2-cloro-3-tienil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,186 g, 0,468 mmol) en THF (4 ml), se le añadió gota a gota *n*-BuLi (0,220 ml de 2,5 M, 0,550 mmol). El color de la solución cambió de color amarillo claro a pardo oscuro de inmediato. Después de 15 minutos, se añadió hielo seco CO₂ (0,5 g, 10 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente seguido de tratamiento con solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 160 mg del producto en bruto, (93 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 40,5 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 37,3 Hz, 2H), 3,68 - 2,98 (m, 3H), 1,93 - 1,51 (m, 2H), 1,20 (cd, *J* = 6,9, 6,2, 2,7 Hz, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 361,08, encontrado 362,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,87 minutos.

Formación de 3-[2-cloro-5-(dimetilcarbamol.)-3-tienil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una solución de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonil-1,4-oxazepan-3-il)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (0,150 g, 0,415 mmol) en EtOAc (2 ml), se le añadieron secuencialmente dimetilamina (1,0 ml de 2 M, 2,0 mmol), diisopropil etil amina (0,150 ml, 0,861 mmol) y T3P (0,50 ml de 50 % p/p, 0,84 mmol) en EtOAc. La reacción se agitó durante una noche. La CLEM indicó solo producto. Lavado acuoso con solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 157 mg del producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (97 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, *J* = 37,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 49,8 Hz, 1H), 4,43 - 3,78 (m, 4H), 3,66 - 3,38 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,94 - 1,54 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 9H); IEN-EM *m/z* calc. 388,12, encontrado 389,27 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,85 minutos.

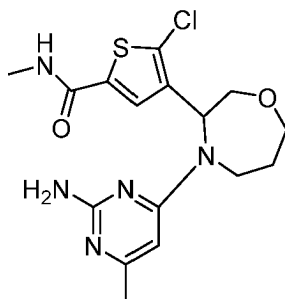
Formación de 5-cloro-*N,N*-dimetil-4-(1,4-oxazepan-3-il)tiofeno-2-carboxamida

25 A una solución de 3-[2-cloro-5-(dimetilcarbamol.)-3-tienil]-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadió HCl (1,0 ml de 4 M, 4,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente los volátiles se retiraron para proporcionar 120 mg del producto deseado en forma de una sal TFA, que se usó sin purificación adicional: IEN-EM *m/z* calc. 288,07, encontrado 289,16 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,53 minutos.

Formación de 4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il]-5-cloro-*N,N*-dimetil-tiofeno-2-carboxamida I-244

35 Una solución de 5-cloro-*N,N*-dimetil-4-(1,4-oxazepan-3-il)tiofeno-2-carboxamida-sal TFA (0,120 g) y 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (0,075 g, 0,522 mmol) en *n*-BuOH (3 ml) se irradió en un reactor de microondas a 170 °C durante 45 minutos. Se retiró *n*BuOH a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna ISCO de 12 g, eluyendo con MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂ para proporcionar 40 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (25 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,19 (dd, *J* = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 13,4, 9,5 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,83 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H); IEN-EM *m/z* calc. 395,11, encontrado 396,16 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,59 minutos.

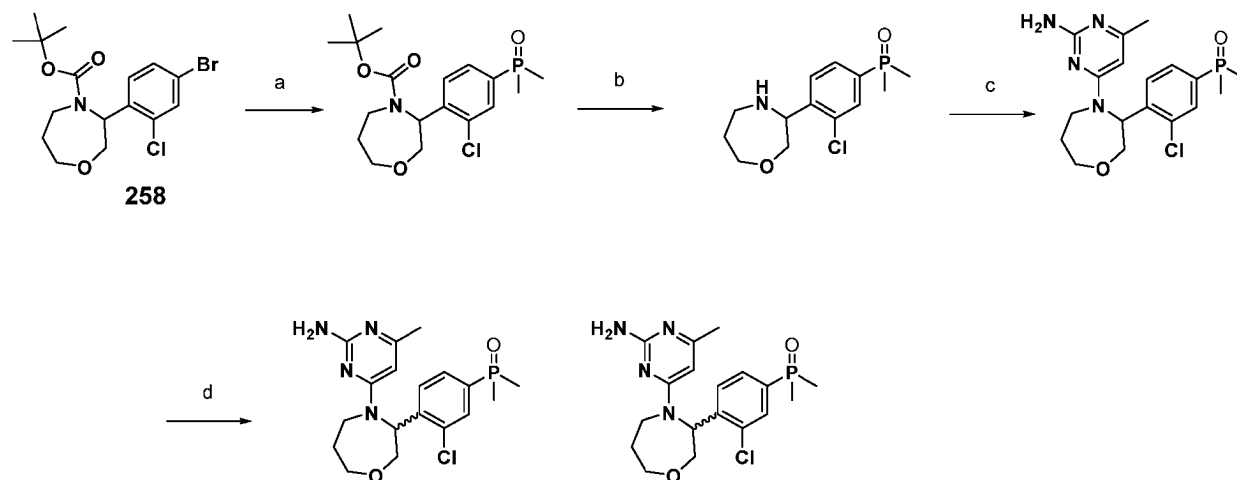
Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 53:

4-(4-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-3-il)-5-cloro-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida I-182

50 RMN ¹H (300 MHz, Metanol-d₄) δ 7,53 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,46-5,88 (s, 1H), 6,02-5,19 (dd, *J* = 9,3, 5,4 Hz, 1H), 4,29-3,60 (m, 6H), 2,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,30 (d, *J* = 24,3 Hz, 3H), 1,56-1,34 (m, 3H).

Ejemplo 54

55 **Esquema sintético 54: (+/-)-4-[3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina I-202**



(a) metilfosfonilmetano, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$, Xantphos, DMF; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 120 °C; (d) separación HPLC quiral

Formación de 3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de (+/-)-*tert*-butilo

Un tubo de Schlenk se cargó con 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo (223 mg, 0,542 mmol), Xantphos (37 mg, 0,065 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12,2 mg, 0,054 mmol), metilfosfonoilmetano (70 mg, 0,897 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1,08 mmol), DMF (3 ml) y ciclos de vacío/nitrógeno tres veces, después se sumergió en un baño caliente a 120 °C durante la noche. Se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción y las capas se separaron con la ayuda de un separador de fase. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM, se separó con la ayuda de un separador de fase y los orgánicos combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-100 %/heptano, después MeOH al 0-10 %/DCM. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 63 mg de 3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pajizo. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,84 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,9, 3,0$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J = 10,7, 4,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,71 - 3,52 (m, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); IEN-EM m/z calc. 387,1, encontrado 388,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención 0,67 minutos.

Formación de (+/-)-3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepano

Se disolvió 3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butilo (63 mg, 0,162 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Después de 15 min, los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de bicarbonato SPE (Agilent Stratospheres 500 mg/6 ml) y se concentró para proporcionar 38 mg del producto deseado en forma de un aceite de color pajizo. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 4,49 (dd, $J = 9,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 12,5, 9,2$ Hz, 1H), 3,25 (dt, $J = 13,9, 5,0$ Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 1,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H). IEN-EM m/z calc. 287,1, encontrado 288,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,46 minutos.

Formación de (+/-)-4-[3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (18,4 mg, 0,128 mmol) y 3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepano (38 mg, 0,132 mmol) en nBuOH (1,3 ml) se calentó a 125 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-30 %/DCM para proporcionar 14 mg de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,00-4,90 (s a, 3H), 4,35 (dd, $J = 13,7, 5,0$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 13,7, 10,3$ Hz, 2H), 3,68 (dd, $J = 18,9, 8,2$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). IEN-EM m/z calc. 394,1, encontrado 395,4 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,51 minutos.

Separación HPLC quiral: Columna: AD-H, 20x250 mm; Fase móvil: Hexanos al 70 %, EtOH al 30 %/MeOH (Dietilamina al 0,2 %); Flujo: 20 ml/min; Concentraciones: ~15 mg/ ml (MeOH). Estereoquímica absoluta de cada pico sin asignar.

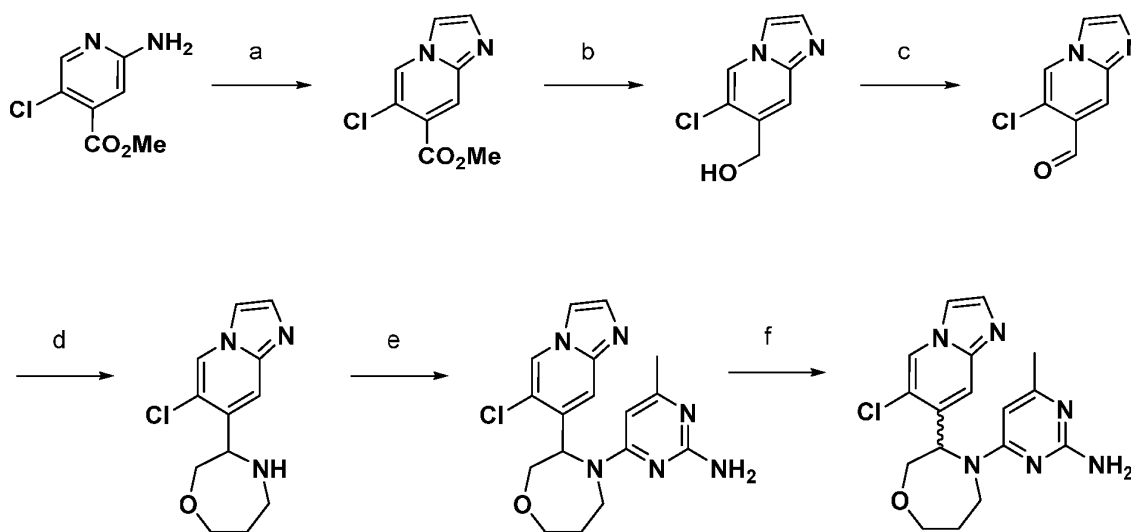
Pico A: 4-[3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina; +99 % ee; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (dd, $J = 11,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,9, 2,9$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,14 (dd, $J = 13,4, 5,0$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,56 (dd, $J = 14,6, 12,2$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). IEN-EM m/z calc. 394,1, encontrado

395,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos. **I-213**

Pico B: 4-[3-(2-cloro-4-dimetilfosforil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina; +99 % ee; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (dd, *J* = 11,3, 1,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 2,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,56 (dd, *J* = 14,6, 12,2 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). IEN-EM *m/z* calc. 394,1, encontrado 395,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 minutos. **I-214**

Ejemplo 55

Esquema sintético 55: 4-(3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina



(a) 2-cloroacetaldehído, EtOH; (b) DIBAL-H, DCM, THF; (c) MnO₂, DCM, 2-MeTHF, acetona; (d) 3-(tributylestannil)metoxi)propan-1-amina tamices mol. de 4 Å, CH₂Cl₂; después 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C; (f) separación HPLC quiral

Formación de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-amino-5-cloro-piridin-4-carboxilato de metilo (7,15 g, 38,3 mmol), 2-cloroacetaldehído (7,3 ml, 115 mmol) y EtOH (60 ml) se calentó a reflujo. Después de 3 h, se añadió un adicional de 3 ml de cloroacetaldehído y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró parcialmente. Se añadieron agua y NaOH 6 M y la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando 8 g de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color grisáceo pardo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). IEN-EM *m/z* calc. 210,0, encontrado 211,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,48 minutos.

Formación de (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol

A una solución de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (8 g, 37,98 mmol) en DCM (60 ml) y THF (100 ml, para ayudar la solubilidad), se le añadió a DIBAL-H (1 M, 45,6 mmol) a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante una noche. Se añadieron otros 15 ml de DIBAL-H enfriando con baño de hielo. Después de 2 h a la misma temperatura, Se añadió sal Rochelle (1,5 M, 200 ml) y la agitación se continuó durante un adicional de 2 h. Se retiraron 3,7 g del producto deseado por filtración en forma de un sólido de color blanco después de lavarse con agua: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 5,6, 1,3 Hz, 2H). IEN-EM *m/z* calc. 182,0, encontrado 183,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,44 minutos.

Formación de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carbaldehído

A una suspensión de (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol (3,7 g, 20,3 mmol) en DCM (60 ml), 2-MeTHF (50 ml) y acetona (50 ml), se le añadió MnO₂ activado (10 g, 115 mmol). Después de tres días a 50 °C, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con la ayuda de EtOAc y se concentró. Se añadió EtOAc, la mezcla se soncó y 2,93 g del producto deseado se retiraron por filtración en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H). IEN-EM *m/z* calc.

180,0, encontrado 181,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,45 minutos.

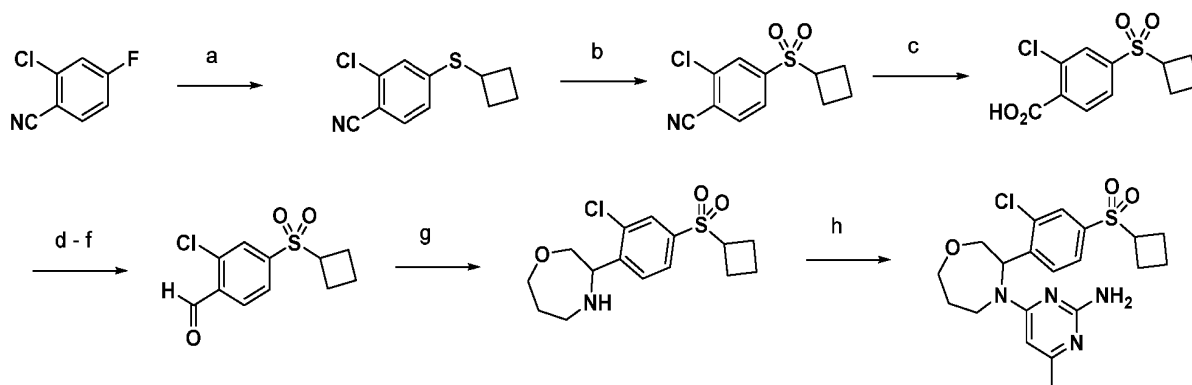
Formación de 3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4-oxazepano y 4-(3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (I-191)

La formación del producto del sistema de anillo de oxazepano seguido de la adición a 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina se llevó a cabo de la misma manera que se muestra en el Esquema sintético 55 para producir 4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina **I-191**.

Separación HPLC quiral: Columna: AD-H, 20x250 mm; Fase móvil: Hexanos al 70 %, EtOH al 30 %/MeOH (Dietilamina al 0,2 %); Flujo: 20 ml/min; Concentraciones: ~15 mg/ml (MeOH) proporcionó el enantiómero individual (**I-221**): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,45 (s, 3H), 4,51 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,73 (ddd, J = 15,2, 9,5, 3,5 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J = 12,1, 9,7, 4,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H); IEN-EM m/z calc. 358,1, encontrado 359,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,45 minutos.

Ejemplo 56

Esquema sintético 56: 4-(3-(2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-222



(a) ciclobutanotiol, Et₃N, CH₃CN, 60 °C; (b) Oxone, MeOH, H₂O; (c) NaOH, H₂O, después HCl; (d) TMS-diazometano, tolueno, metanol; (e) NaBH₄, MeOH; (f) Peryodinano de Dess-Martin, diclorometano; (g) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributylestannil)metoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; después 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (h) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, NMP, 150 °C;

Formación de 2-cloro-4-(ciclobutiltio)benzonitrilo

Una mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 6,43 mmol), ciclobutanotiol (1,15 g, 13,04 mmol) y trietilamina (1,79 ml, 12,84 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad, se cargó en seco sobre gel de sílice suelto y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar 1,0 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (dc, J = 9,5, 7,1, 6,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 4H).

Formación de 2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)benzonitrilo

A una solución de 2-cloro-4-(ciclobutiltio)benzonitrilo (2,8 g, 11,9 mmol) en MeOH (150 ml), se le añadió una solución de Oxone (14,6 g, 23,8 mmol) en agua (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El precipitado de color blanco resultante se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 1,07 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,83 (pd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 2,66 - 2,50 (m, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 2H).

Formación de ácido 2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)benzoico

Una solución de gránulos de 2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)benzonitrilo (1,14 g, 4,46 mmol) y NaOH (0,40 g, 10,00 mmol) en agua (30 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~ 3 usando

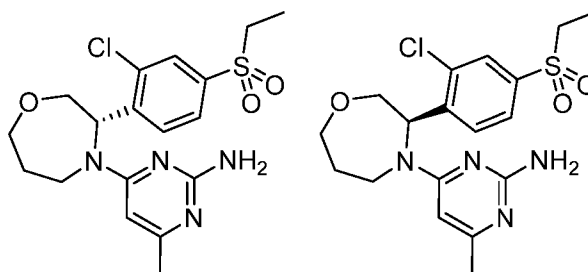
HCl (10 ml de 6 M, 60 mmol). El precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío durante una noche para proporcionar 1,21 g del producto deseado en forma de un polvo de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 2H).

Formación de 4-(3-(2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina

La conversión de ácido 2-cloro-4-(ciclobutilsulfonil)benzoico al compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento enumerado en el Esquema sintético 8: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,69 - 5,51 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,12 (dc, *J* = 12,3, 7,8, 6,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 3,57 (c, *J* = 10,1, 8,6 Hz, 1H), 2,34 (p, *J* = 9,6, 9,0 Hz, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 1,93 - 1,87 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H); IEN-EM *m/z* calc. 436,1, encontrado 437,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,68 minutos.

Los siguientes análogos se prepararon de acuerdo con el Esquema sintético 56:

4-(3-(2-cloro-4-(etilsulfonil)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina I-183 y I-317



Pico A: 4-[3-(2-cloro-4-etilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J* = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,30 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (dc, *J* = 11,0, 6,7, 5,4 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 410,12, encontrado 411,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

Pico B: 4-[3-(2-cloro-4-etilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J* = 11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,75 (ddd, *J* = 18,4, 14,4, 8,0 Hz, 2H), 3,57 (dt, *J* = 12,1, 7,2 Hz, 1H), 3,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (dc, *J* = 7,2, 4,2 Hz, 2H), 1,12 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 3H); IEN-EM *m/z* calc. 410,12, encontrado 411,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,64 minutos.

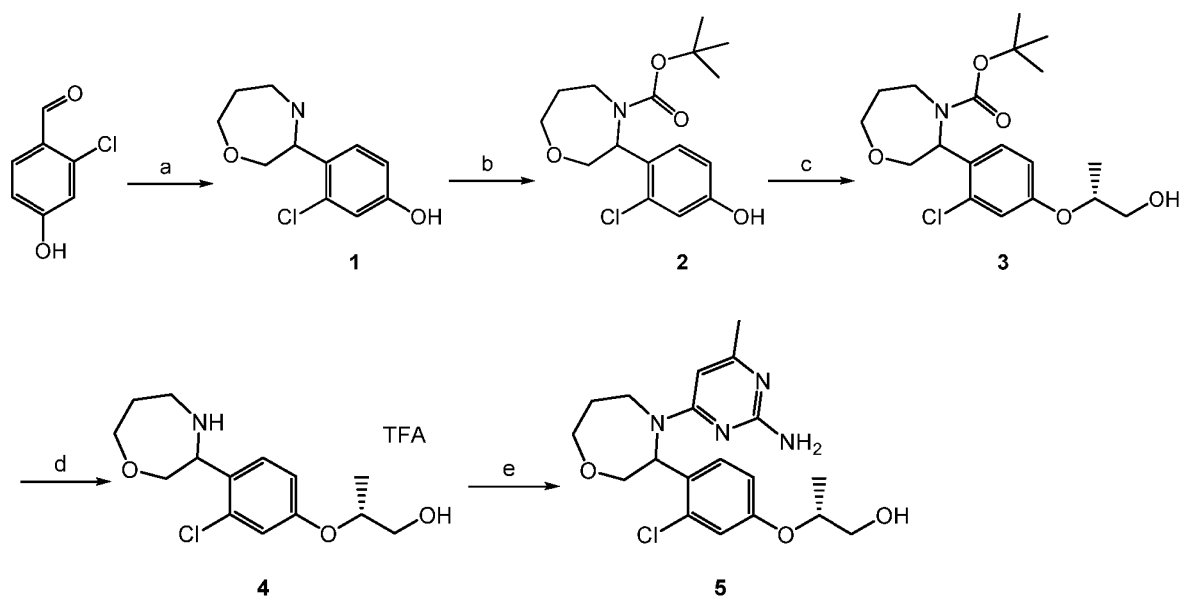
Ejemplo 57

La RMN ¹H se registró en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, usando una señal residual de disolvente deuterado como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm en relación con la señal del disolvente residual (δ = 2,49 ppm para RMN ¹H en DMSO-d₆). Los datos de RMN ¹H se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como se indica a continuación: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

El análisis CLEM se realizó en las siguientes condiciones:

Método: A: TFA al 0,1 % en H₂O, B: TFA al 0,1 % en ACN:
 Tiempo de ejecución: 6,5 min
 Caudal: 1,0 ml/min
 Gradiente: B al 5-95 % en 4,5 min, longitud de onda 254 y 215 nm.
 Columna: Waters Sunfire C18, 3,0x50 mm, 3,5 um, modo positivo
 Barrido de masa: 100-900 Da

Esquema 1: Síntesis del Compuesto C-60



- 5 Reactivos: a) i) tamices mol. de 4 Å, 3-((tributylestanilmetoxi)propan-1-amina, CH₂Cl₂; ii) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; b) decarbonato de di-*tert*-butilo, TEA, DCM; c) (r)-(-)-2-cloropropan-1-ol, KOH, DMF; d) TFA, DCM; e) 2-amino-4-chloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 135 °C.

Formación de 3-cloro-4-[1,4]oxazepan-3-il-fenol (1)

- 10 Una mezcla de 3-(tributylestanilmetoxi)propan-1-amina (2,42 g, 6,4 mmol), 2-cloro-4-hidroxi-benzaldehído (1,0 g, 6,4 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en diclorometano (10 ml) se agitó durante 20 horas. La mezcla se filtró. En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (20,0 ml) se añadió 2,6-lutidina (0,9 ml, 7,6 mmol) seguido de Cu(OTf)₂ (2,78 g, 7,6 mmol) y diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de imina filtrada se añadió en una porción al segundo matraz de una sola vez. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche, se filtró y luego se trató con 100 ml de una mezcla 2:1 de solución acuosa saturada de NaHCO₃ e hidróxido de amonio al 10 %. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema Biotage, columna de 100 g usando MeOH al 2-15 %:DCM para proporcionar 1000 mg (rendimiento del 55 %) del producto en forma de un aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺: 228.

Formación de éster *tert*-butilico del ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-[1,4]oxazepano-4-carboxílico (2)

- 25 A una solución agitada de 3-cloro-4-[1,4]oxazepan-3-il-fenol (1,6 g; 7,03 mmol; 1,00 equiv.) en DCM (15,00 ml; 234,01 mmol; 33,30 equiv.), se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,68 g; 7,73 mmol; 1,10 equiv.) y TEA (2,94 ml; 21,08 mmol; 3,00 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se secó para proporcionar el compuesto del título (2,3 g; Rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M-Boc)⁺: 228.

Formación de éster *tert*-butilico del ácido 3-[2-cloro-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-[1,4]oxazepano-4-carboxílico (3)

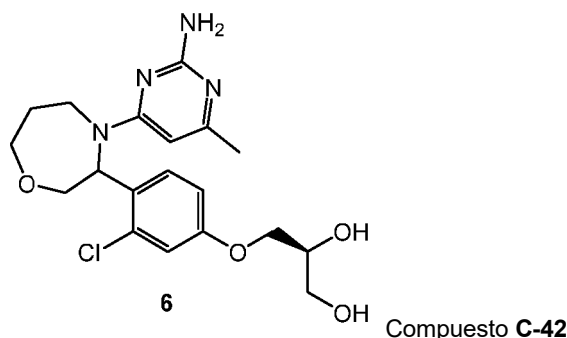
- 35 A una solución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-[1,4]oxazepano-4-carboxílico (50,00 mg; 0,15 mmol; 1,00 equiv.) en DMF (1,50 ml; 19,45 mmol; 127,54 equiv.) en un vial de microondas, se le añadió hidróxido potásico (34,23 mg; 0,61 mmol; 4,00 equiv.) y. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La reacción se interrumpió usando agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró al vacío y la mezcla en bruto se purificó usando un sistema Biotage, columna de 10 g usando AcOEt al 5-50 %:PS para proporcionar 55 mg (rendimiento del 93 %) del compuesto del título. CL-EM (M-Boc)⁺: 286.

Formación de (R)-2-(3-Cloro-4-[1,4]oxazepan-3-il-fenoxi)-propan-1-ol (4)

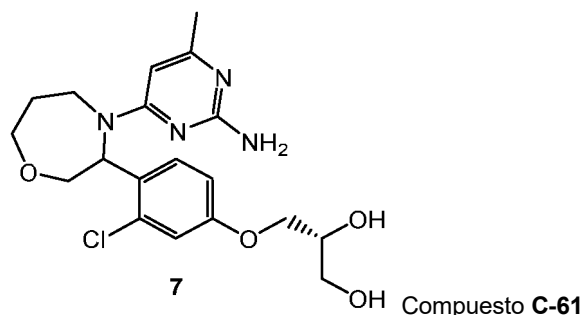
- 45 A una solución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 3-[2-cloro-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etoxi)-fenil]-[1,4]oxazepano-4-carboxílico (55,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 equiv.) en DCM (2,00 ml; 31,20 mmol; 218,91 equiv.) a ta, se le añadió TFA (0,50 ml; 6,53 mmol; 45,81 equiv.). La reacción continuó durante 30 min. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se secó para proporcionar el compuesto del título (40 mg; Rendimiento: 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (M-Boc)⁺: 286.

Formación de (R)-2-14-[4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propan-1-ol (5) Compuesto C-60

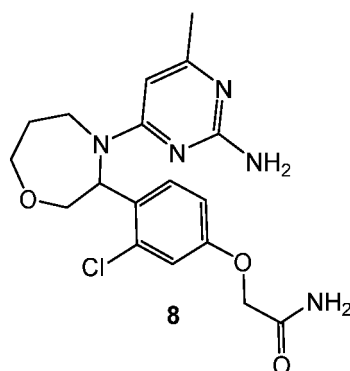
A una solución agitada de (R)-2-(3-Cloro-4-[1,4]oxazepan-3-il-fenoxi)-propan-1-ol (15,00 mg; 0,05 mmol; 1,00 equiv.) en 1-butanol (1,50 ml), se le añadieron 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (15,07 mg; 0,10 mmol; 2,00 equiv.) y TEA (0,02 ml; 0,16 mmol; 3,00 equiv.). La reacción se calentó a 135 °C durante una noche. Se registró la CLEM al día siguiente para confirmar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó tal cual en el sistema de preparación Intershim usando condiciones básicas, acetonitrilo al 10-90 %:H₂O para proporcionar 3,7 mg (rendimiento del 18 %) del producto del título. CL-EM (M+H)⁺: 393. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 11,6, 5,6 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 13,4, 10,6 Hz, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,37 (s, 5H, se superpone con el pico de H₂O), 1,98 (s, 3H), 1,73 (s, 2H).

Compuestos preparados de manera similar al Compuesto C-60:**Formación de (S)-3-{4-[4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol (6) Compuesto C-42**

Se proporcionó (S)-3-{4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco (51 mg, rendimiento del 63 %). CL-EM (M+H)⁺: 409. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 3H), 4,92 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 6,4, 4,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,79 - 3,58 (m, 3H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (s, 2H).

**Formación de (R)-3-{4-[4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol (7) Compuesto C-61**

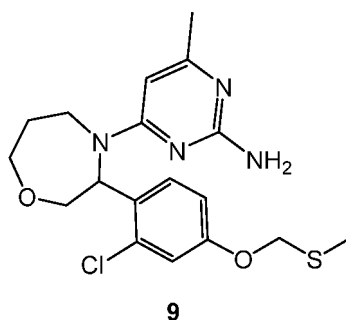
Se proporcionó (R)-3-{4-[4-(2-a-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 11 %). CL-EM (M+H)⁺: 409. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 3H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,79 - 3,58 (m, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (d, J = 9,9 Hz, 2H).



Compuesto C-53

Formación de 2-{4-[4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-acetamida (8)
 Compuesto C-53

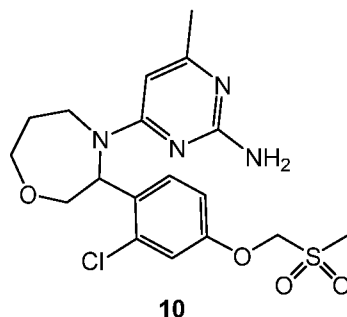
Se proporcionó 2-{4-[4-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-acetamida en forma de un sólido de color blanco (2,8 mg, rendimiento del 4,8 %). CL-EM (M+H)⁺: 392. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,49 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,22-5,19 (s a, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (dd, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 13,7, 10,1 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H).



Compuesto C-105

Formación de 4-[3-(2-Cloro-4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (9)
 Compuesto C-105

Se proporcionó 4-[3-(2-cloro-4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, rendimiento del 6,1 %). CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,02 - 5,32 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,26 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 13,6, 10,5 Hz, 1H), 3,63 (td, *J* = 12,2, 3,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (ddd, *J* = 11,2, 5,2, 2,5 Hz, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 1H).



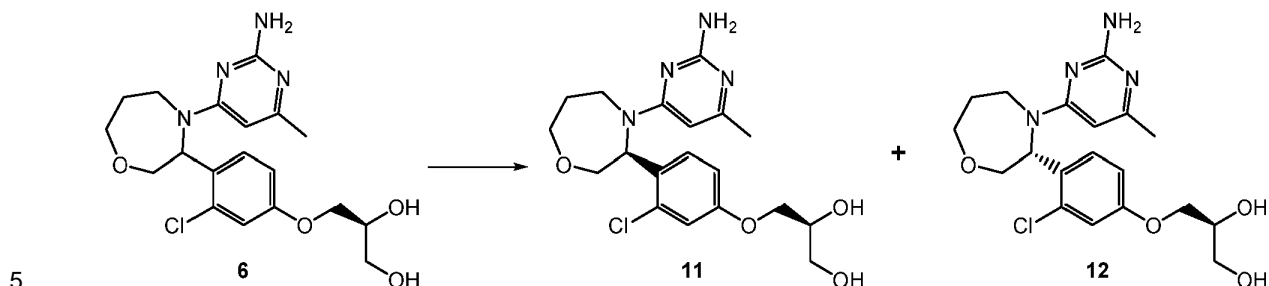
Compuesto C-120

Formación de 4-[3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (10)
 Compuesto C-120

Se proporcionó 4-[3-(2-cloro-4-metanosulfonilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, rendimiento del 13 %). CL-EM (M+H)⁺: 427. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,00 - 5,29 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (dd, *J* = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,12-3,95

(m, 1H), 3,82-3,54 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98- 1,87 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H).

Purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales: Compuestos C-64 y C-65

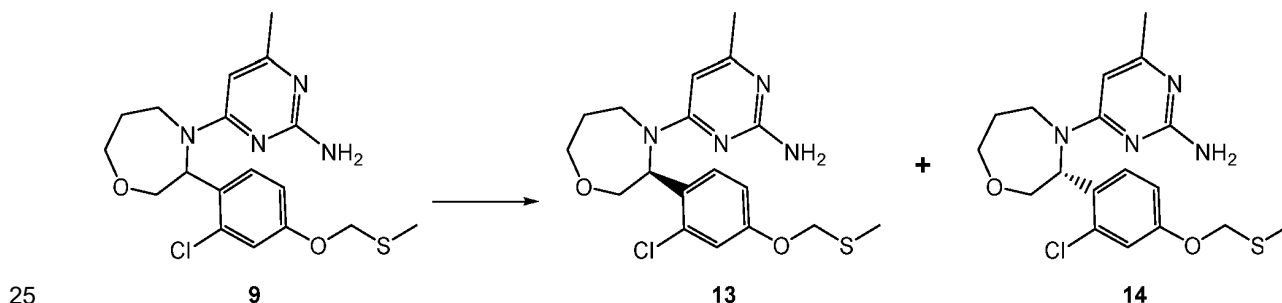


(S)-3-{4-[(S)-4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol (11)
Compuesto C-64

10 La mezcla racémica (6) se sometió a purificación SFC: columna AD-H 10x250 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min. CL-EM (M+H)⁺: 409. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,83 (s, 3H), 4,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,81 - 3,61 (m, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,73 (s, 2H). Tiempo de retención: 3,58 minutos.

15 **(S)-3-{4-[(R)-4-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-[1,4]oxazepan-3-il]-3-cloro-fenoxi}-propano-1,2-diol (12)**
Compuesto C-65

20 La mezcla racémica (6) se sometió a purificación SFC: columna AD-H 10x250 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min. CL-EM (M+H)⁺: 409. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,05 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,99 (dt, $J = 10,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,73 (s, 2H). Tiempo de retención: 4,16 minutos.

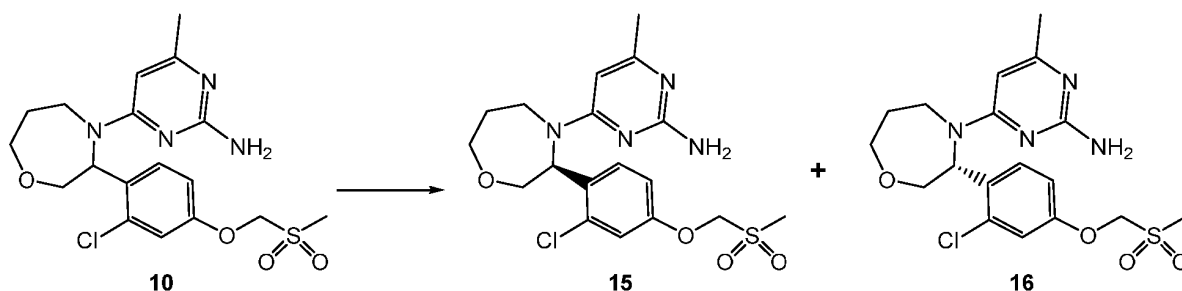


4-[(S)-3-(2-Cloro-4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (13) Compuesto C-121

30 La mezcla racémica (9) se sometió a purificación SFC: columna IA-H 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-50 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,07 - 5,43 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 13,9, 10,5$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H).
35 Tiempo de retención: 3,20 minutos.

4-[(R)-3-(2-Cloro-4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (14) Compuesto C-122

40 La mezcla racémica (9) se sometió a purificación SFC: columna IA-H 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-50 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 1H), 6,09 - 5,22 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 12,9, 4,4$ Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 12,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H). Tiempo de retención: 3,34 minutos.
45



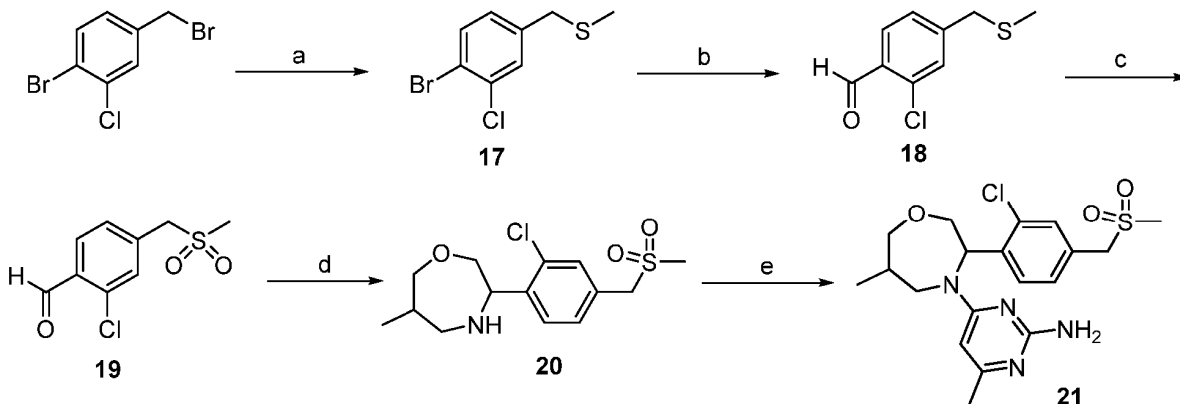
4-[(S)-3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (15) Compuesto C-153

La mezcla racémica (10) se sometió a purificación SFC: columna IA-H 4,6x250 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 427. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,83 (s a, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,52 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H). Tiempo de retención: 4,72 minutos.

4-[(R)-3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetoxi-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (16) Compuesto C-154

La mezcla racémica (10) se sometió a purificación SFC: columna IA-H 4,6x250 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 427. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 6,06 - 5,64 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,07 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,77 - 3,43 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H). Tiempo de retención: 5,38 minutos.

Esquema 2: Síntesis del Compuesto C-63



Reactivos: (a) NaSMc, MeOH, 0 °C a TA; (b) nBuLi, THF, -78 °C, después DMF; (c) mCPBA, CH₂Cl₂; (d) i) tamices mol de 4 Å, 2-Metil-3-tributylestannanilmetoxi-propilamina, CH₂Cl₂; ii) 2,6-lutidina, Cu(OTf)₂, hexafluoroisopropanol, CH₂Cl₂; (e) 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina, nBuOH, 135 °C.

Formación de (4-bromo-3-clorobencil)(metil)sulfano (17)

El 1-bromo-4-(bromometil)-2-cloro-benceno (3,5 g, 12,3 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un agitador superior, sonda de temperatura y un embudo de adición de 25 ml. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de salmuera. La solución de NaSMc (2,1 g, 29,5 mmol en 5 ml de MeOH) se añadió gota a gota a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. Precipitó un sólido de color blanco. La solución se ejecutó durante 24 h a ta. La reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 1-bromo-2-cloro-4-(metilsulfanilmetil)benceno (2,8 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 1,99 (s, 2H) ppm.

Formación de 2-Cloro-4-metilsulfanilmetil-benzaldehído (18)

A una solución agitada de 1-bromo-2-cloro-4-metilsulfanilmetil-benceno (4800,00 mg; 19,08 mmol; 1,00 equiv.) en THF (130,00 ml) a -78 °C, se le añadió n-butilitio (8,40 ml; 20,99 mmol; 1,10 equiv.). La reacción se agitó durante 30 min

seguido de la adición de DMF (2,00 ml). La agitación continuó durante la adición durante 15 min a -78 °C seguido de agitación a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con MTBE. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto se purificó usando un sistema Biotage, columna de 100 g usando diclorometano al 10-50 %/hexano. Se

Formación de 2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-benzaldehído (19)

A una solución agitada de 2-cloro-4-metilsulfanilmetil-benzaldehído (2000,00 mg; 9,97 mmol; 1,00 equiv.) en DCM (80,00 ml), se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3783,47 mg; 21,92 mmol; 2,20 equiv.) a ta. Después de 15 min, precipitó un sólido de color blanco. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La mezcla en bruto se purificó usando un sistema Biotage, columna de 100 g usando AcOEt al 5-40 %:DCM. Se obtuvieron 2000 mg (rendimiento del 78 %) del producto. CL-EM (M+H)⁺: 233.

Formación de 3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6-metil-[1,4]oxazepano (20)

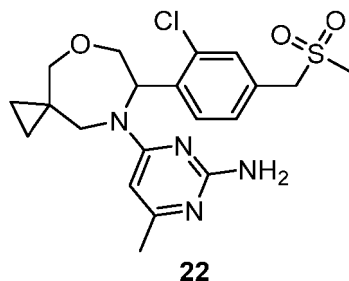
Esta es una reacción de 2 etapas. Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-4-metanosulfonilmetil-benzaldehído (75 mg; 0,32 mmol; 1,00 equiv.), 2-metil-3-tributylestannanilmetoxi-propilamina (126 mg; 0,32 mmol; 1,00 equiv.) y tamices moleculares de 4 angstrom en DCM (1 ml) se agitó durante 20 horas. La mezcla se filtró y se llevó a la siguiente reacción. Etapa 2: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de cobre (II) (139,50 mg; 0,39 mmol; 1,50 equiv.) en 1,1,1,3,3,3- hexafluoro-2-propanol (4 ml) a ta, se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,04 ml; 0,39 mmol; 1,50 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas seguido de la adición de [1-(2-cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-met-(E)-ilideno]-(3- tributylestannanilmetoxi-propil)-amina (195 mg; 0,32 mmol; 1,00 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se trató con una solución de NH₄OH ac. al 12 % y salmuera (1:1) y se agitó vigorosamente durante 15 min a ta. Las capas se separan y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por un sistema Biotage, columna de 330 g usando AcOEt al 10-40 %:DCM seguido de MeOH al 5-20 %:DCM. Se aislaron 75 mg (rendimiento del 51 %) del compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺: 318.

Formación de 4-[3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6-metil-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (21) Compuesto C-63

A una mezcla de 3-(2-cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6-metil-[1,4]oxazepano (75,00 mg; 0,24 mmol; 1,00 equiv.) y 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina (67,76 mg; 0,47 mmol; 2,00 equiv.), se le añadió 1-butanol (2,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 16 horas.

Se registró la CLEM al día siguiente para confirmar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó tal cual en el sistema de preparación Intershim usando condiciones básicas, Acetonitrilo al 10-90 %:H₂O para proporcionar 44 mg (rendimiento del 44 %) del producto deseado. CL-EM (M+H)⁺: 425. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Compuestos preparados de manera similar al (21):

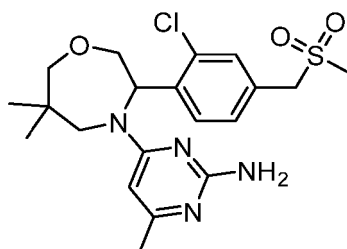


Compuesto C-62

Formación de 4-[7-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-5-oxa-8-aza-espiro[2,6]non-8-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (22) Compuesto C-62

Se proporcionó 4-[7-(2-cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-5-oxa-8-aza-espiro[2,6]non-8-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 30 %). CL-EM (M+H)⁺: 437. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,56 - 4,38 (m, 3H), 4,10 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,4, 10,3 Hz, 2H), 3,09 (d, J =

12,1 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 0,89 (d, J = 22,3 Hz, 1H), 0,57 (dt, J = 9,3, 4,7 Hz, 1H), 0,39 (ddt, J = 33,0, 9,5, 4,8 Hz, 2H).

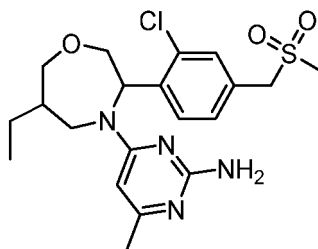
**23**Compuesto **C-73**

5

Formación de 4-[3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6,6-dimetil-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (23) Compuesto C-73

10

Se proporcionó 4-[3-(2-cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6,6-dimetil-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (50 mg, rendimiento del 50 %). CL-EM (M+H)⁺: 439. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 13,5, 11,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H, se superpone con el pico de H₂O), 2,75 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 0,88 (d, J = 4,3 Hz, 6H).

**24**Compuesto **C-74**

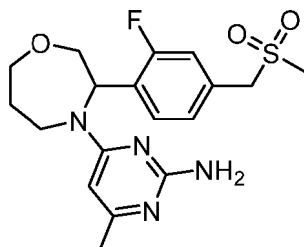
15

Formación de 4-[3-(2-Cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6-etil-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (24) Compuesto C-74

20

Se proporcionó 4-[3-(2-cloro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-6-etil-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento del 40 %). CL-EM (M+H)⁺: 439. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 13,6, 10,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 12,1, 2,8 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 2,7 Hz, 3H, se superpone con el pico de H₂O), 2,75 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,40 (tq, J = 12,7, 7,4, 6,5 Hz, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

25

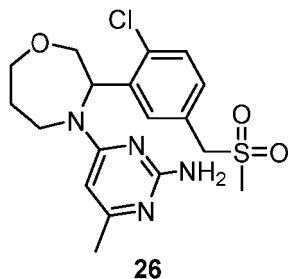
**25**Compuesto **C-11**

30

Formación de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (25) Compuesto C-11

Se proporcionó 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 44 %). CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-

7,18 (m, 3H), 5,97 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,52 (td, $J = 11,7, 3,9$ Hz, 1H), 3,32 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,92 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,77 - 1,69 (m, 2H).



5

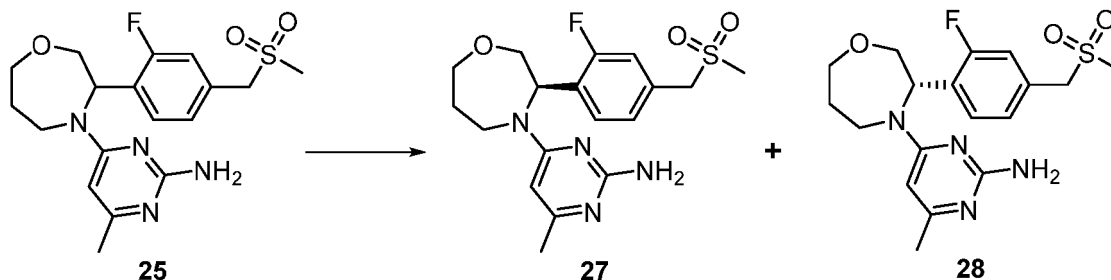
Compuesto C-12

Formación de 4-[3-(2-Cloro-5-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (26)
Compuesto C-12

10 Se proporcionó 4-[3-(2-cloro-5-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco (55 mg, rendimiento del 54 %). CL-EM (M+H)⁺: 411. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 144,9$ Hz, 3H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 13,4, 5,0$ Hz, 1H), 3,92 (dt, $J = 12,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,33 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,83 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (c, $J = 3,7$ Hz, 2H).

15

Purificación SFC quiral para obtener los enantiómeros individuales: Compuestos C-49 y C-50

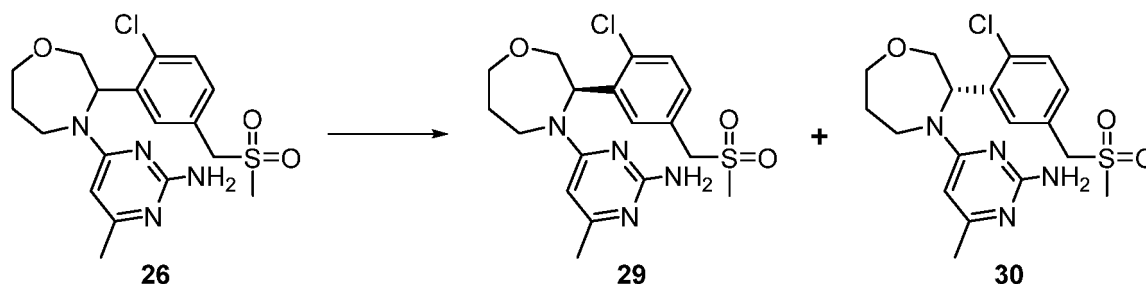


20 **Formación de 4-[(R)-3-(2-Fluoro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (27)** Compuesto C-49

La mezcla racémica (**25**) se sometió a purificación SFC: columna IC 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,18 (m, 3H), 5,97 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,52 (td, $J = 11,7, 3,9$ Hz, 1H), 3,32 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,92 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,77 - 1,69 (m, 2H). Tiempo de retención: 5,06 minutos.

30 **Formación de 4-[(S)-3-(2-Fluoro-4-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (27)** Compuesto C-50

La mezcla racémica (**25**) se sometió a purificación SFC: columna IC 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 395. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,18 (m, 3H), 5,97 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,52 (td, $J = 11,7, 3,9$ Hz, 1H), 3,32 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,92 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,77 - 1,69 (m, 2H). Tiempo de retención: 5,50 minutos.



4-[(R)-3-(2-Cloro-5-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (29) Compuesto C-51

La mezcla racémica (**26**) se sometió a purificación SFC: columna OD-H 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 411. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 144,9 Hz, 3H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,33 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,83 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (c, J = 3,7 Hz, 2H). Tiempo de retención: 2,37 minutos.

4-[(R)-3-(2-Cloro-5-metanosulfonilmetil-fenil)-[1,4]oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-ilamina (30) Compuesto C-52

La mezcla racémica (**26**) se sometió a purificación SFC: columna OD-H 4,6x100 mm usando método de gradiente de MeOH al 5-60 % (DMEA al 0,5 %) durante 5 min seguido de método isocrático de MeOH al 50 % (DMEA al 0,5 %) durante 3 min. CL-EM (M+H)⁺: 411. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 144,9 Hz, 3H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 12,2, 3,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,33 (s, 2H, se superpone con el pico de H₂O), 2,83 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (c, J = 3,7 Hz, 2H). Tiempo de retención: 2,77 minutos.

Ejemplo 58

Ensayo indicador en Colo 205

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento se seleccionaron usando el procedimiento de ensayo para determinar la actividad de transcripción de indicador mediada por β-catenina-TCF que se describe a continuación.

En células con señalización WNT activada, se ha descubierto que la inducción de estrés al RE por el mecanismo de estos compuestos da como resultado una reducción rápida en la actividad de este gen indicador y que la actividad en el ensayo se correlaciona con la actividad de estos compuestos como inductores de estrés al RE y UPR, y todas las demás medidas de actividad específica de estos compuestos, incluyendo la liberación de calcio, viabilidad y desplazamiento de la versión radiomarcada de estos compuestos de su sitio de unión específico en las células.

Las líneas celulares indicadoras se generaron mediante la transfección estable de células de líneas celulares cancerosas (por ejemplo, cáncer de colon) con una construcción plasmídica indicadora (de SABiosciences, una empresa de QIAGEN) que incluye el promotor TCF/LEF que impulsa la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga. Se realizaron construcciones indicadoras con TCF/LEF en las que el promotor TCF/LEF, un promotor con un número óptimo de sitios de unión a TCF/LEF diseñado por SABiosciences, estaba unido cadena arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Esta construcción también podría incluir un gen de resistencia a puromicina como marcador seleccionable. Esta construcción también podría usarse para transfectar de manera estable células Colo 205, una línea celular de cáncer de colon que tiene un gen APC mutado que provoca una β-catenina constitutivamente activa. Se generó una línea celular de control usando otra construcción plasmídica que contenía el gen de luciferasa bajo el control de un promotor basal de CMV que no se activa con β-catenina.

Las células Colo 205 cultivadas con una construcción indicadora transfectada de forma estable se sembraron en placa a aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas multipocillo de 384 pocillos durante veinticuatro horas. A continuación, se añadieron los compuestos de prueba a los pocillos en diluciones en serie de 2 veces utilizando una concentración máxima de veinte micromolar. Una serie de pocillos de control para cada tipo celular recibió solamente disolvente compuesto. Cinco horas después de la adición del compuesto, se sometió a ensayo la actividad indicadora de la luciferasa, mediante la adición del reactivo de luminiscencia SteadyGlo (Promega). La actividad de luminiscencia indicadora se midió utilizando un lector de placas Pherastar (BMG Labtech). Las lecturas se normalizaron a las células tratadas con DMSO solamente, y después se usaron las actividades normalizadas en los cálculos de CI₅₀. Los datos del ensayo indicador en Colo 205 se resumen en la **tabla 3**: A < 0,3 μM; 0,3 μM ≤ B < 1,0 μM; 1,0 μM ≤ C < 5,0 μM; D ≥ 5,0 μM.

Ensayo indicador en HepG2 XBP1

Las células de hepatoma HepG2 se transdujeron con un retrovirus que codifica el ADNc para (u) XBP1 sin corte y empalme, que contiene un intrón sin procesar, fusionado al ADNc para luciferasa de luciérnaga. Tras la inducción de estrés al RE, el intrón sin procesar de XBP1(u) se corta y empalma por la endonucleasa IRE1alfa activa. El uno o más XBP1 con cortados y empalmados resultantes ahora está en marco con luciferasa que provoca la producción de proteína luciferasa activa, dando como resultado bioluminiscencia.

Se sembraron en placas células HepG2 XBP1(u)-Luc. Las células Colo 205 cultivadas con una construcción indicadora transfectada de forma estable se sembraron en placa a aproximadamente 30.000 células por pocillo en placas multipocillo de 96 pocillos durante veinticuatro horas. A continuación, se añadieron los compuestos de prueba a los pocillos en diluciones en serie de 3 veces utilizando una concentración máxima de veintisiete micromolar. Una serie de pocillos de control para cada tipo celular recibió solamente disolvente compuesto. Seis horas después de la adición del compuesto, se sometió a ensayo la actividad indicadora de la luciferasa, mediante la adición del reactivo de luminiscencia SteadyGlo (Promega). La actividad de luminiscencia indicadora se midió utilizando un lector de placas Pherastar (BMG Labtech). Las lecturas se normalizaron a las células tratadas con DMSO solamente, y después se usaron las actividades normalizadas en los cálculos de CI50. Los datos del ensayo indicador en HepG2 XBP1 se resumen en las **tablas 3-5**: $A < 0,6 \mu\text{M}$; $0,6 \mu\text{M} \leq B < 2,0 \mu\text{M}$; $2,0 \mu\text{M} \leq C < 5,0 \mu\text{M}$; $D \geq 5,0 \mu\text{M}$.

Ensayo de flujo de calcio

Los compuestos descritos en el presente documento indujeron estrés en el RE provocando un flujo de calcio intracelular. El flujo de calcio se midió en células Colo-205 usando el kit de ensayo FLIPR® Calcium 5 según el protocolo del fabricante (Molecular Devices, número de cat. R8186) en un sistema FLIPR3 (Molecular Devices). El flujo de calcio se mide durante 36 minutos. Los datos del ensayo de flujo de calcio en Colo-205 se resumen en la **tabla 3**: $A < 0,6 \mu\text{M}$; $0,6 \mu\text{M} \leq B < 2,0 \mu\text{M}$; $2,0 \mu\text{M} \leq C < 10,0 \mu\text{M}$; $D \geq 10,0 \mu\text{M}$.

Métodos de cultivo celular

Las células se retiraron del almacenamiento en nitrógeno líquido, se descongelaron y se dejaron crecer en medios de crecimiento apropiados. Una vez que habían crecido, las células se sembraron en placas tratadas con cultivo de tejidos de 384 pocillos a razón de 500 células por pocillo. Después de 24 horas, las células se trataron durante 0 horas o se trataron durante 96 horas con un compuesto de prueba (a las concentraciones de 100 nM y 2 μM). Al final de las 0 horas o de las 96 horas, el estado de las células se analizó usando ATPLite (Perkin Elmer) para evaluar la respuesta biológica de las células al compuesto de prueba. Los datos de CI50 en NCI-H929 (células de mieloma múltiple) y DU4475 (células de cáncer de mama) se resumen en las **tablas 4 y 5**: $A < 1 \mu\text{M}$; $1 \mu\text{M} \leq B < 10,0 \mu\text{M}$; $10,0 \mu\text{M} \leq C < 25,0 \mu\text{M}$; $D \geq 25,0 \mu\text{M}$.

Tabla 3

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-3	A		A
I-4	B		C
I-5	B		
I-243	A		A
I-6	B		C
I-11	A		C
I-14	A		A
I-16	B	B	C
I-17	B	B	A
I-19	A		
I-20	B	B	B

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-21	B	B	C
I-22	B	A	B
I-23	B		D
I-25	A		B
I-27	A	A	
I-31	A		
I-32	A		
I-36	B		
I-37	B	A	
I-40	A	A	A
I-45	B		B
I-47	B	B	
I-50	B		B
I-51	B	A	A
I-55	B	A	
I-59	B	A	
I-62	B	A	
I-63	B		
I-66	C		
I-68	B	A	A
I-69	B		A
I-70	B	A	
I-71	A	A	
I-72	B		
I-74	A	A	
I-79	A	A	
I-82	B	B	
I-84	A		
I-85	B		B
I-87	A		
I-88	B		
I-90	B		
I-92	A	A	A
I-93	B		
I-97	B		
I-98	B		A
I-99	A		

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-101	A		
I-106	A		
I-107	A		
I-108	A		
I-110	B		
I-111	B		
I-113	B		
I-114	B		
I-115	B		
I-117	B		
I-118	B		
I-119	B		
I-122	B		
I-123	B		
I-124	A		B
I-126	B		
I-127	A		
I-129	B		
I-132	B		
I-133	B		
I-134	B		
I-135	B		
I-138	A		
I-139	B		
I-140	A		
I-141	A		
I-144	B		
I-146	B		
I-147	A		
I-148	A		
I-150	B	A	C
I-151	B		
I-153	B		
I-157	B		
I-158	B		
I-159	A		
I-161	A		A

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-162	A	A	A
I-168	B		
I-170	A	A	
I-171	C	A	B
I-172	B	A	C
I-173	B	A	B
I-174	B		B
I-175	A	A	A
I-176	B	A	B
I-177	A	A	A
I-178	A	A	A
I-179	A	A	A
I-181	A	A	A
I-183	B	A	A
I-184	B	A	C
I-185	B	A	C
I-186	A	A	A
I-188	A	A	B
I-190	A	A	A
I-191	B	A	B
I-192	B	A	A
I-193	A	A	A
I-195	A	A	A
I-197	B	A	A
I-199	B	A	B
I-201	B	A	A
I-202	B	B	D
I-204	A	A	A
I-205	B	A	A
I-207	A	A	A
I-208	A	A	A
I-214	B	A	C
I-215	A	A	A
I-216	A	A	A
I-217	A	A	A
I-218	A	A	A
I-219	B	A	A

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-220	A	A	A
I-221	A	A	A
I-222	B	A	B
I-224	A	A	A
I-225	B		B
I-226	B	A	A
I-227	B		B
I-228	B		A
I-229	B		A
I-230	B		A
I-231	A		A
I-232	A		A
I-233	A		B
I-234	B		A
I-235	A		A
I-236	A		A
I-237	A		A
I-238	A		A
I-239	B		A
I-240	A		A
I-241	A		A
I-242	A		A
I-245	B		A
I-246	A		A
I-247	A		A
I-248	A		A
I-249	A		A
I-250	A		A
I-251	A		B
I-253	A		A
I-254	A		A
I-255	A		B
I-256	A		A
I-257	B		A
I-258	A		A
I-259	A		A
I-260	A		A

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-261	A		A
I-262	A		A
I-263	A		A
I-265	A		A
I-266	A		A
I-267	A		A
I-268	A		A
I-271	B		A
I-272	B		B
I-273	A		A
I-274	B		D
I-275	B		A
I-277	A		A
I-278	A		A
I-279	A		A
I-280	B		A
I-281	B		B
I-282	B		B
I-284	B		
I-285	B		C
I-286	B		
I-287	B		D
I-288	A	A	C
I-289	B	A	
I-290	B		
I-291	B		
I-292	B		
I-293	B		
I-294	B		
I-295	B	A	B
I-297	B	A	A
I-298	A	A	C
I-299	B	A	B
I-300	B	A	B
I-301	A		
I-302	A		A
I-303	B	A	A

(continuación)

N.º de compuesto	CI50 de Colo205	Ensayo de flujo de calcio en Colo 205 Ensayo de Ca FLIPR3 en Boston de 384p CE50 de Colo	CE50 de XBP1-luc HepG2 1
I-304	B	A	B
I-305	B	A	A
I-306	B	A	A
I-307	A		A
I-308	A		A
I-309	A	A	A

Tabla 4.

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	DU4475 (CI50)
C-1	A	A	A
C-2	B	B	B
C-3	B	B	B
C-4	B	B	B
C-5	A	A	A
C-6	B	B	A
C-7	B	B	B
C-8	B		
C-9	B		
C-10	c		
C-11	B	A	A
C-12	B	B	A
C-13	A	B	A
C-14	B	B	A
C-15	B	A	A
C-16	A	A	A
C-17		D	D
C-18	C	B	B
C-19	B	B	A
C-20	A	A	A
C-21	A	A	A
C-22		D	D
C-23	A	A	A
C-24	A	B	A
C-25	A		
C-26	B		

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	DU4475 (CI50)
C-27	B		
C-28	B		
C-29	A		
C-30	B	B	B
C-31	A	B	A
C-32	A	A	A
C-33		B	B
C-34	D	B	B
C-35	A	A	A
C-36	A	A	A
C-37		A	A
C-38	C	B	B
C-39	B	B	A
C-40	A	B	A
C-41	A	C	A
C-42	B	A	A
C-43	A		
C-44	B		
C-45	B		
C-46	C		
C-47	B		
C-48	B		
C-49			
C-50	A		
C-51			
C-52	B		
C-53	A		
C-54	A		
C-55	B		
C-56	C		
C-57	B		
C-58			
C-59	A		
C-60	B		
C-61	A		
C-62	D		
C-63	D		

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	DU4475 (CI50)
C-64	C		
C-65			
C-66			
C-67	D		
C-68	A		
C-69			
C-70	A		
C-71	D		
C-72	A		
C-73			
C-74			
C-75	A		
C-76	A		
C-77	B		
C-78	A		
C-79	D		
C-80	A		
C-81	D		
C-82	B		
C-83			
C-84			
C-85	A		
C-86	D		
C-87	B		
C-88	C		
C-89	B		
C-90	A		
C-91	B		
C-92			
C-93	A		
C-94	A		
C-95	A		
C-96	B		
C-97	B		
C-98	A		
C-99	B		
C-100	c		

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	DU4475 (CI50)
C-101	B		
C-102	B		
C-103	A		
C-104	D		
C-105	A		
C-106			
C-107			
C-108			
C-109			
C-110	D		
C-111			
C-112	B		
C-113	A		
C-114	D		
C-115	A		
C-116			
C-117	A		
C-118			
C-119	A		
C-120	A		
C-121	D		
C-122	A		
C-123	B		
C-124	A		
C-125	B		
C-126	B		
C-127	C		
C-128	B		
C-129	D		
C-130	B		
C-131	B		
C-132			
C-133			
C-134	A		
C-135			
C-136	D		
C-137			

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	DU4475 (CI50)
C-138			
C-139	D		
C-140			
C-141	A		
C-142			
C-143	B		
C-144	B		
C-145			
C-146	A		
C-147			
C-148			
C-149	C		
C-150	B		
C-151	A	A	A
C-152	A	A	A
C-153	A	A	A
C-154	A	A	A
C-155		D	D

Tabla 5.

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)
D-1	B	D	D-98	A	
D-2	A	A	D-99	A	
D-3	B	D	D-100	B	
D-4	A	D	D-101	A	
D-5	B	B	D-102	D	
D-6	B	B	D-103	C	
D-7	B	A	D-104	A	A
D-8	B	D	D-105	A	
D-9	A	A	D-106	A	
D-10	A	A	D-107	B	
D-11	C	C	D-108	C	
D-12	B	B	D-109	A	
D-13	B	D	D-110	A	A
D-14	A	A	D-111	A	A
D-15			D-112	A	

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)
D-16	B		D-113	B	
D-17	B	B	D-114	D	
D-18	B	B	D-115	B	
D-19	B	B	D-116	A	A
D-20	A	A	D-117	A	A
D-21	A	B	D-118	B	
D-22	A	A	D-119	A	A
D-23	A	D	D-120	A	
D-24	A	D	D-121	D	
D-25	A	D	D-122	A	
D-26	A	A	D-123	C	
D-27	A	C	D-124	A	
D-28	A	A	D-125	A	
D-29	A	D	D-126	A	
D-30	A	A	D-127	A	
D-31	A	A	D-128	B	
D-32	B		D-129	D	
D-33	C	D	D-130	D	
D-34	A	A	D-131	D	
D-35	C	C	D-132	A	
D-36	A	A	D-133	A	
D-37	B	D	D-134	D	
D-38	A	A	D-135	D	
D-39	B	B	D-136	A	
D-40	A	A	D-137	A	
D-41	A	A	D-138	D	
D-42	B	B	D-139	B	
D-43	B	B	D-140	D	
D-44	B		D-141	D	B
D-45	A	A	D-142	D	A
D-46	A	A	D-143	D	D
D-47	B		D-144	D	D
D-48	B		D-145	D	D
D-49	A	A	D-146	D	D
D-50	A	A	D-147		
D-51	A	A	D-148		
D-52	A	A	D-149		

(continuación)

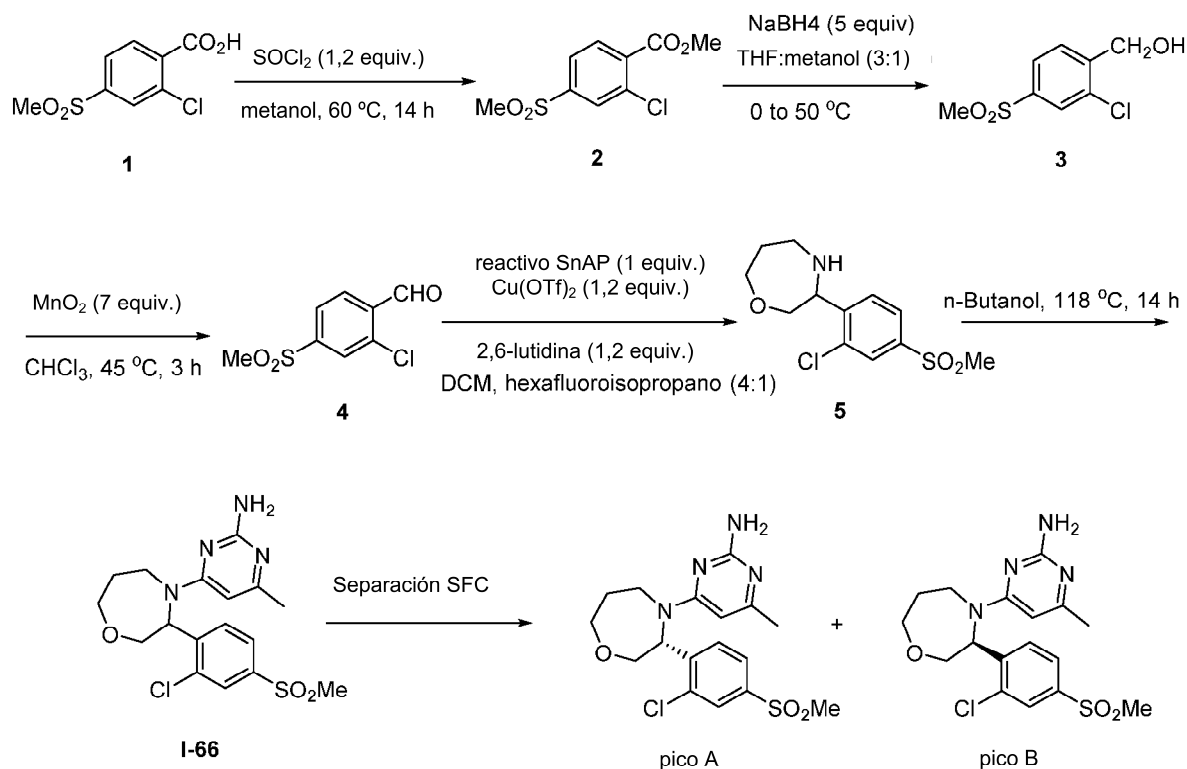
N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)
D-53	C		D-150		
D-54	A	B	D-151		
D-55	A	A	D-152	D	D
D-56	D	C	D-153	D	D
D-57	A	A	D-154	D	D
D-58	A	A	D-155	D	D
D-59	A	A	D-156	D	
D-60	A	B	D-157	D	D
D-61	A	B	D-158	D	D
D-62	C		D-159	D	D
D-63	A	A	D-160	D	
D-64	B	B	D-161	D	
D-65	A	A	D-162	D	
D-66	C		D-163	D	
D-67	B		D-164	D	
D-68	A	A	D-165	D	
D-69	B		D-166	D	
D-70	C		D-167	D	
D-71	A	A	D-168	D	
D-72	B		D-169	D	
D-73	B		D-170	D	
D-74	A		D-171	D	
D-75	A		D-172	D	
D-76	A		D-173	D	
D-77	B		D-174	D	
D-78	A	A	D-175	D	
D-79	B		D-176	D	
D-80	A	A	D-177	D	
D-81	A	A	D-178	D	
D-82	B		D-179	D	
D-83	A		D-180	D	
D-84	B		D-181	D	
D-85	B		D-182	D	
D-86	A	A	D-183	D	
D-87	D		D-184	D	
D-88	C		D-185	D	
D-89	C		D-186	D	

(continuación)

N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)	N.º de compuesto	XBP1 (CI50)	H929 (CI50)
D-90	A		D-187	D	
D-91	A		D-188	D	
D-92	B		D-189	D	
D-93	A		D-190	D	
D-94	C		D-191	D	
D-95	B		D-192		
D-96	B		D-193		
D-97	A				

Ejemplo 59

Síntesis de (+/-)- 4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (I-66) y (R)-4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (I-67) y (S)- 4-(3-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-oxazepan-4-il)-6-metilpirimidin-2-amina (I-68)

**10 Formación de 2-cloro-4-metilsulfonyl-benzoato de metilo**

Se cargó ácido 2-cloro-4-metilsulfonylbenzoico (100 g, 426,2 mmol) en metanol (1,5 l) en un matraz RB de 3 bocas de 5 l con agitador superior, sonda de temperatura, condensador de reflujo y embudo adicional, se agitó durante 10 minutos y después se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió cloruro de tionilo (40 ml, 548,4 mmol) durante 20 minutos, se dejó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calentó a 60 °C, se agitó a esta temperatura durante 12 h (durante la noche), momento en el que el análisis de CLEM y HPLC reveló el consumo del material de partida.

La HPLC muestra el tiempo de retención máximo del material de partida 1 a 1,23 minutos, el tiempo de retención máximo del producto deseado 2 a 2,37 minutos.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, el material en bruto se

repartió entre acetato de etilo (1 l) y una solución acuosa sat. de NaHCO_3 (500 ml), se agitó durante 20 minutos y después se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-cloro-4-metilsulfonil-benzoato de metilo (106 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 La RMN ^1H se ajustó a la estructura.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

Formación de (2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)metanol

10 Se cargó 2-cloro-4-metilsulfonil-benzoato de metilo (110 g, 437,9 mmol) en un matraz RB de 3 bocas de 5 l con agitador superior, sonda de temperatura y condensador de reflujo en una mezcla de THF (1,3 l) y metanol (450 ml). Se agitó durante 10 minutos y después se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió NaBH_4 (85 g, 2,247 mol) en cuatro porciones durante 30 minutos. Después de que se retiró el baño de enfriamiento adicional y se dejó a temperatura ambiente (exotermia observada, $T_{\text{máx}}$ 50 °C), se agitó a esta temperatura (40 a 50 °C) durante 4 h, momento en el cual el análisis por TLC y HPLC reveló el consumo del material de partida.

15 La HPLC muestra el tiempo de retención máximo del material de partida 1 a 2,47 minutos, el tiempo de retención máximo del producto deseado 3 a 1,48 minutos. La TLC (acetato de etilo al 50 % en heptano) muestra Fr del material de partida = 0,5 y Fr del producto = 0,4.

20 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con la adición lenta de metanol (100 ml), seguido de una solución acuosa de HCl 1 N (~1 l) hasta un pH de ~7 a 8. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (~300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)metanol (90 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN ^1H se ajustó a la estructura.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

30 Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de 2-cloro-4-metilsulfonil-benzaldehído

35 Se cargó (2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)metanol (96 g, 435,0 mmol) en CHCl_3 (2,5 l) un matraz RB de 3 bocas de 5 l con agitador superior, sonda de temperatura y condensador de reflujo, se agitó durante 15 minutos y después se añadió dióxido de manganeso (250 g, 2,876 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 45 °C (exotermia $T_{\text{máx}}$ 50 °C), se agitó a esta temperatura durante 3 h, momento en el que el análisis por TLC reveló el consumo del material de partida. La TLC (EtOAc al 50 %/heptano) no muestra más material de partida (Fr = 0,2).

40 La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho se lavó con DCM (3 x 100 ml), los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para producir 2-cloro-4-metilsulfonil-benzaldehído (82,5 g, 86 %) en forma de un sólido blanco. La RMN ^1H se ajustó a la estructura.

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,54 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 8,1, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H).

Formación de 2-cloro-metilsulfonilfeniloxazepano

50 A una solución de 3-(tributilestanilmetoxi)propan-1-amina (70 g, 185,1 mmol) en diclorometano anhidro (1,4 l), se le añadió 2-cloro-4-metilsulfonil-benzaldehído (40 g, 182,9 mmol) seguido de tamices moleculares de 4 angstrom (130 g). La mezcla se agitó durante 12 h momento en el que la RMN ^1H de la alícuota reveló el consumo de los materiales de partida.

55 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,2, 1,8, 0,7 Hz, 1H), 3,89-3,63 (m, 4H), 3,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,96 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,70 - 1,39 (m, 8H), 1,40 - 1,19 (m, 6H), 0,98 - 0,77 (m, 15H).

60 La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho se lavó con diclorometano (1,5 l). En un matraz separado que contenía hexafluoroisopropanol (700 ml), se le añadió 2,6-lutidina (25 ml, 215,8 mmol) seguido de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (70 g, 193,5 mmol) [$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ se secó a presión reducida durante 8 h a 100 °C]. La suspensión de color azul se agitó durante 1 h, después se añadió en una porción la solución de imina (producto 3) preparada anteriormente. La mezcla de reacción de color verde se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

65 La CLEM muestra un pequeño pico correspondiente al producto deseado - T_r = 0,48 minutos (M+H) 289,95. La mezcla 2:1 se diluyó con 1,7 l de solución acuosa saturada de NaHCO_3 e hidróxido de amonio al 10 %. Después de agitar

durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 200 ml), salmuera (~200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo se diluyó con acetonitrilo (600 ml), se lavó con heptano (4 x 100 ml) para retirar las impurezas de estano. La fase de acetonitrilo (capa inferior) se evaporó a presión reducida para producir un sólido de color amarillo que se trituró con MTBE (400 ml), se filtró a través de un embudo fritado medio, se enjuagó con MTBE (100 ml) para producir el producto deseado 4 (28 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. La RMN ^1H y la CLEM se ajustan a la estructura.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 2H), 1,98 - 1,71 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 289,05396, encontrado 290,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,49 minutos.

El filtrado se concentró a presión reducida para producir un aceite de color marrón claro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g de gradiente lineal de columna isco, 20 CV, 0 % $\rightarrow$ 100 % de acetato de etilo que contiene Et_3N al 1 %/ CH_2Cl_2), fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se concentraron a presión reducida, seguido de trituración con MTBE (~100 ml) para proporcionar el producto deseado 4 (5,8 g) en forma de un sólido de color amarillo. La RMN ^1H se ajustó a la estructura.

Formación de I-66

Se cargó 3-(2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepano (28 g, 92,76 mmol) en un matraz RB de 2 l y 3 bocas con agitador superior, sonda de temperatura, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. -BuOH (550 ml), se agitó durante 15 minutos y después se añadió 4-cloro-6-metil-pirimidin-2-amina (17 g, 118,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 118 °C, se agitó a esta temperatura durante 14 h (durante una noche), momento en el cual el análisis HPLC y CLEM reveló el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (precipitación observada), se diluyó con MTBE (500 ml). se agitó durante 30 minutos, se formó un precipitado de color blanco que se filtró a través de un embudo fritado medio, se enjuagó con MTBE (2 x 100 ml).

El precipitado (sal HCl del producto 3) se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y solución acuosa sat. de NaHCO_3 (~700 ml), agitada durante 30 minutos (pH ~8), se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (~100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por trituración con acetato de etilo al 10 % en MTBE (500 ml) para proporcionar 4-[3-(2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (32 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN ^1H y la CLEM se ajustan a la estructura.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 9,7, 4,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H). IEN-EM m/z calc. 396,1023, encontrado 397,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos.

Formación de I-67 y I-68

Se separó I-66 (66 g, 166,3 mmol) a través de SFC usando una columna AD-H con MeOH al 30 % y amoníaco al 0,2 %.

El pico B obtenido por SFC es el enantiómero deseado (conformador S) que se disolvió en CH_2Cl_2 (1 l), se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (2 x 200 ml), agua (50 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de un lecho de gel de sílice (~80 g), el lecho se lavó con DCM (60 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un material amorfo ~32 g, que se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se concentró a presión reducida. Este material se trituró con MTBE (2 x 200 ml) para producir un sólido de color blanco, seguido de azeotropía con acetato de etilo (200 ml) y una mezcla 1:1 de acetato de etilo y heptano (2 x 200 ml), se secó en estufa de vacío a 50 °C durante 14 h para producir el producto deseado que contenía acetato de etilo solvente residual ~4,6 % por moles, que se secó adicionalmente en un horno de vacío a 70 °C durante 14 h para proporcionar 4-[(3S)-3-(2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (28,7 g, 85 %) ~2,6 % por moles de acetato de etilo residual.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,66 - 5,55 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,52 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H).

IEN-EM m/z calc. 396,1023, encontrado 397,15 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos

- XRPD confirma que el material es cristalino.

- DSC muestra un punto de fusión de 194 °C.

- La estructura cristalina de rayos X de molécula pequeña para el pico B confirma que este es un conformador S.

$[\alpha]_D^{23}$ = 29,47 (c = 1,1, MeOH) durante 99,4 % ee (pico B)

Pico A (R-conformero)

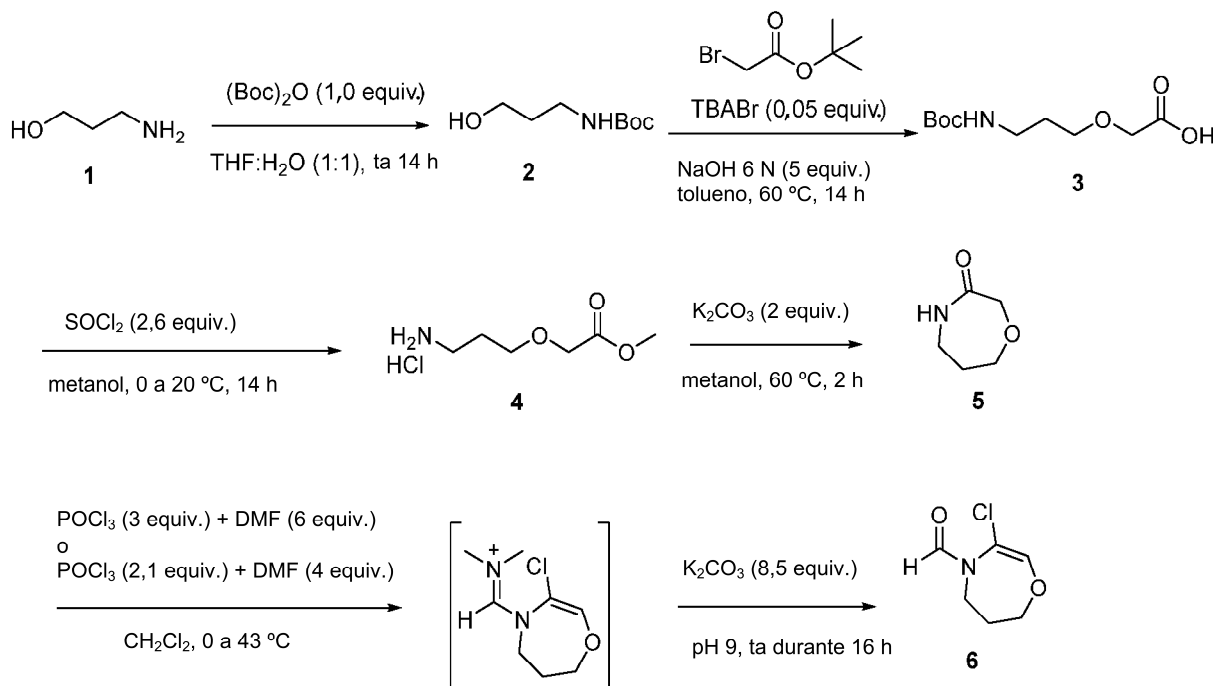
4-[(3R)-3-(2-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-1,4-oxazepan-4-il]-6-metil-pirimidin-2-amina (25 g, 74 %) en forma de un sólido

de color blanquecino.

IEN-EM m/z calc. 396,1023, encontrado 397,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,55 minutos [α]_D²³ = -23,33 (c = 1,0, MeOH) durante 99 % ee (pico A)

5 Ejemplo 60

Síntesis de 3-cloro-6,7-dihidro-1,4-oxazepina-4(5H)-carbaldehído



10

Formación de N-(3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo

Un matraz RB de 3 bocas de 2 l con agitador magnético y sonda de temperatura se cargó con 3-aminopropan-1-ol (43 g, 572,5 mmol) en una mezcla de THF (450 ml) y agua (450 ml), se agitó durante 10 minutos y después se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió *tert*-butilcarbonato de *tert*-butoxicarbonilo (131 g, 600,2 mmol) en porciones durante 10 minutos y después la mezcla de reacción resultante se dejó lentamente a temperatura ambiente durante 12 h (durante la noche), momento en el cual se realizó análisis TLC (acetato de etilo al 50 % en heptano) que reveló el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a ~50 % del volumen (para retirar el THF) y después se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N-(3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (98 g, 98 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. La RMN 1H se ajustó a la estructura. RMN 1H (300 MHz, cloroformo-d) δ 4,73 (s, 1H), 3,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

25 Formación de ácido 2-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propoxi]acético

Se cargó un matraz RB de 2 L de 3 bocas con agitador superior, sonda de temperatura y condensador de reflujo con N-(3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (42 g, 239,7 mmol) y tetrabutilamonio (ion bromuro (1)) (4 g, 12,41 mmol) en tolueno (300 ml), se agitó durante 5 minutos y después se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió NaOH (200 ml de 6 M, 1200 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C y se agitó durante 20 minutos más. Se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (55 g, 282,0 mmol) en tolueno (50 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C (T_{máx} 65 °C), se agitó a esta temperatura durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con tolueno (60 ml). La fase acuosa se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se acidificó con HCl 12 N hasta que el pH fue de 3. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido 2-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propoxi]acético (36 g, 61 %) en forma de un aceite transparente e incoloro que contenía pequeñas cantidades de acetato de etilo.

RMN 1H (300 MHz, MeOD) δ 4,07 (s, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

40

Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de 2-(3-aminopropoxi)acetato de metilo

Un matraz RB de 3 bocas de 1 l con agitador magnético, sonda de temperatura, se cargó con ácido 2-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propoxi]acético (12 g, 51,44 mmol) en metanol (120,0 ml), se agitó durante 5 minutos y se luego se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió cloruro de tionilo (10 ml, 137,1 mmol) durante 10 minutos y después se dejó lentamente a temperatura ambiente durante 12 h (durante una noche). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 60 ml) para proporcionar 2-(3-aminopropoxi)acetato de metilo (sal clorhidrato) (10 g, 95 %), ~90 % de pureza en forma de un aceite viscoso transparente e incoloro. La RMN 1H se ajustó a la estructura. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 2H).

Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Formación de 1,4-oxazepan-3-ona

Se cargó un matraz RB de 3 bocas de 1 l con agitador magnético, sonda de temperatura y condensador de reflujo con 2-(3-aminopropoxi)acetato de metilo (sal clorhidrato) (10 g, 49,01 mmol) en metanol (100 ml), se agitó durante 5 minutos y después se añadió K₂CO₃ (14 g, 101,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C, se agitó a esta temperatura durante 2 h, se observó la mancha del producto deseado 2 (TLC, metanol al 10 % en DCM) y la mancha de referencia podría ser el material de partida). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con metanol (2 x 25 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (150 ml) y agua (50 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna isco de 40 g de gradiente lineal, 20 CV, metanol al 0 % → 20 %/DC), las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,4-oxazepan-3-ona (1,8 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN 1H se ajustó a la estructura. RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,83 - 3,61 (m, 2H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 1,87 - 1,62 (m, 2H).

Formación de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído

Se cargó DMF (141,6 g, 150,0 ml, 1,937 mol) en DCM (300,0 ml) en un matraz RB de 2 l y 3 bocas con agitador superior, sonda de temperatura, embudo adicional, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo, se agitó durante 5 minutos y después se enfrió a 0 °C con baño de hielo. Se añadió POCl₃ (90 ml, 965,6 mmol) en DCM (100,0 ml) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 6 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C (nota: la mezcla de reacción se convirtió en una solución transparente de color rojo y se observó exotermia, se mantuvo la temperatura interna a ~40 °C) y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. Se añadió 1,4-oxazepan-3-ona (50 g, 434,3 mmol) en DCM (300 ml) durante 40 minutos, se observó exotermia, se mantuvo la temperatura interna ~40 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 90 minutos, momento en el cual la TLC (metanol al 10 % en DCM) y el análisis de CLEM revelaron el consumo del material de partida 1, pico principal Tr = 0,51 minutos (M+H)⁺ 189/191 que corresponde al intermedio de amidina. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo triturado (1,2 l) y después se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó durante 1 hora más. Se separó la capa acuosa, se basificó con K₂CO₃ sólido hasta pH 9, se dejó a temperatura ambiente, se agitó a esta temperatura durante 12 h (durante la noche), momento en el cual el análisis CLEM reveló un pico principal a los 0,69 minutos (M+1)⁺ 162,04 que corresponde a producto deseado 2. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml), la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna isco de 330 g de gradiente lineal, 20 CV, acetato de etilo al 0 % → 50 %/heptano-que contenía Et₃N al 1 %), las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-cloro-6,7-dihidro-5H-1,4-oxazepina-4-carbaldehído (41 g, 58 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (rotámero; d, J = 157,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,19 - 3,87 (m, 2H), 3,85 - 3,51 (m, 2H), 2,02 - 1,71 (m, 2H).

La RMN 1H muestra una mezcla de rotámeros.

Los compuestos de la Tabla 2A se preparan mediante métodos de síntesis similares a los descritos anteriormente. Los datos analíticos de algunos de los compuestos se enumeran a continuación.

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
1	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 427,9; encontrado 427,2	100	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC ADH-100) ee= >99 %	
2	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,07 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,58 (m, 2H), 3,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 427,9; encontrado 427,2	100	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC ADH) ee= >99 %	
3	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 3H), 4,32 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,64 (td, J = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 437,0; encontrado 437,1	100	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC IA-100) ee= >99 %	
4	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (dd, J = 12,7, 6,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 5,84 (s, 3H), 5,53 - 4,77 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 4H), 3,62 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 351,4; encontrado 351,1	100	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC IC-100) ee= >99 %	
5	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (dd, J = 12,7, 6,7 Hz, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 1H), 5,84 (s, 3H), 5,55-4,86 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,60 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,17 - 1,88 (m, 3H), 1,71 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 351,4; encontrado 351,1	99	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC IC-100) ee= >99 %	
6	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 3H), 5,13 (d, J = 83,3 Hz, 3H), 4,63 (s, 1H), 4,14 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 3H), 3,54 (td, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 406,9; encontrado 406,1	97	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC IC-100) ee= >99 %	
7	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 3H), 5,43-4,86 (m, 3H), 4,63 (s, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,54 (td, J = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 406,9; encontrado 406,1	100	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC IC-100) ee= >99 %	
8	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 5,83 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,92 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 2H), 3,52 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,75 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 412,8; encontrado 412,1	100	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC IC-100) ee= >99 %	

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
9	(300 MHz, DMSO-d6): 6,75 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,00 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,74-3,41 (m, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (s, 4H).	[M+H] + Cac. 374,1; encontrado 374,1	97,7	enantiómero que eluyó en segundo lugar (PAK IG quiral)	117-119
10	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6 mezcla con una gota de DCl en una solución de óxido de deuterio, ppm) (contiene dos rotámeros) δ = 7,44 (s, 0,45H), 7,35 (s, 0,55H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,67 (s, 0,55H), 5,84-5,81 (m, 0,55H), 5,56 (s, 0,45H), 5,10-5,06 (m, 0,45H), 4,98-4,94 (m, 0,45H), 4,29-4,17 (m, 1,55H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,30 (s, 1,65H), 2,20 (s, 1,35H), 1,90-1,72 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 402,1; encontrado 402,0	99,9	PAK IG quiral	190-192
11	RMN 1H (300 MHz): 7,73-7,71 (m, 1H), 7,19 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 5,70 - 5,67 (m, 1H), 4,47 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,88-3,64 (m, 4H), 2,07 - 2,03 (m, 3H), 1,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 419,1; encontrado 419,1	99,2		148-152
12	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,93 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,66 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,78-3,43 (m, 3H), 2,34 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 404,2; encontrado 404,0	99,9		131
13	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,04 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,43 (m, 3H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,60 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,18 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 446,1; encontrado 446,1	98,5		220
14	(300 MHz, DMSO-d6): 6,92 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,74 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,74-3,45 (m, 3H), 3,30 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 374,1; encontrado 374,0	99,9	enantiómero que eluyó en segundo lugar (PAK IG quiral)	102-104
15	RMN 1H (300 MHz, DMSO, D2O) 6,63 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,00 (s, 3H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 5H), 3,50 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,70 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 363,8; encontrado 363,9	99,2	ART cellulose SB quiral	190
16	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,02 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,59 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 11,6 Hz, 5H), 3,80 -3,64 (m, 1H), 3,54 (d, J = 20,5 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 0,61 (d, J = 3,1 Hz, 4H).	[M+H] + Cac. 417,0; encontrado 417,0	99,7		105
17	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,71 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s a, 2H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,76-3,52 (m, 6H), 3,25-3,22 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,76 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 418,2; encontrado 418,0	98,5		180

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
18	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,07 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,17 (d, J = 120,5 Hz, 3H), 4,13-3,83 (m, 4H), 3,70 (s, 5H), 3,51 (m, J = 11,9, 7,5 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12-1,84 (m, 5H), 1,72 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 431,9; encontrado 432,0	98,5		130
19	(300 MHz, DMSO-d6) 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,66 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,88-3,16 (m, 11H), 2,99-2,95 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 434,2; encontrado 434,4	99,1		118
20	HTEM-RMN (300 MHz, DMSO-d6) 9,14 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 5,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 5,1, 53,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 56,7 Hz, 1H), 3,69-3,49 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,89-1,75 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 348,9; encontrado 348,9	99,4		230
21	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,03 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,67 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,96 (ct, J = 16,3, 7,9 Hz, 3H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 4H).	[M+H] + Cac. 379,0; encontrado 379,0	98,9		110-112
22	(300 MHz, DMSO-d6): 7,47-6,93 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,52 (d, J = 23,6 Hz, 3H), 4,44 (s, 3H), 4,14 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,79-3,45 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 443,15; encontrado 443,1	99,6	enantiómero que eluyó en segundo lugar (ART cellulose SB quiral)	102-104
23	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,01 (s, 1,5H), 5,67 (s, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 4,67-4,66 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,85-3,44 (m, 3,5H), 2,06 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 379,0; encontrado 379,0	95,3		300
24	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 7H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,58 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 4H).	[M+H] + Cac. 490,2; encontrado 490,1	99,6		115
25	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,09-3,94 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,66-3,51 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,81 (d, J = 7,4 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 362,2; encontrado 362,3	99,5	ART cellulose SB quiral	163-165
26	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 6,85 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,53 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 5,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,00 (m, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,74-3,41 (m, 3H), 2,72 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 362,3; encontrado 362,3	99,5	ART cellulose SB quiral	108-110
27	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,91 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 3H), 3,28 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 374,9; encontrado 374,2	98,1	enantiómero que eluyó en primer lugar (pak AG quiral)	

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
28	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,91 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,49 (s a, 2H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 3H), 3,28 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 374,9; encontrado 374,2	96,2	enantiómero que eluyó en segundo lugar (pak AG quiral)	
29	RMN 1H (300 MHz, CD3OD, ppm) δ = 6,96 (d, J = 8,4, 1H), 6,72 (d, J = 2,1, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,30-4,92 (a, 2H), 4,18 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 334,0; encontrado 334,0	99,6	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pak IA quiral)	
30	RMN 1H (300 MHz, CD3OD, ppm) δ = 6,96 (d, J = 8,4, 1H), 6,72 (d, J = 2,1, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,30-4,92 (a, 2H), 4,18 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,72-3,54 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 334,0; encontrado 334,0	99,4	enantiómero que eluyó en segundo lugar (pak AI quiral)	85
31	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,99 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,49 (s a, 2H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,88-3,51 (m, 8H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 0,95 (s, 6H).	[M+H] + Cac. 419,0; encontrado 419,0	98,9	enantiómero que eluyó en segundo lugar (PAK AG3 quiral)	
32	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,45 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 26,6, 12,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 5H), 3,51 (dd, J = 18,2, 8,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,26 (s, 10H).	[M+H] + Cac.477,9; encontrado 478,0	99,9		192
33	(300 MHz, DMSO-d6): 7,94-7,75 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,56 (d, J = 29,6 Hz, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,33-4,07 (m, 2H), 3,97-3,76 (m, 2H), 3,72-3,45 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,62 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 396,4; encontrado 396,1	97,3		100-102
34			95,9		
35	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,93 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,45 (s a, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,90-3,87 (m, 3H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H), 1,12 (t, J = 9,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 430,2; encontrado 430,2	94,7		
36	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,62 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,88 (s a, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 3H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,12 (t, J = 9,6, 3H).	[M+H] + Cac. 462,9; encontrado 462,1	95,1	isómero que eluyó en tercer lugar (PAK ADH quiral)	
37	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,62 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,78 (s a, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,98 (t, J = 9,6, 3H).	[M+H] + Cac. 462,9; encontrado 462,2	98,2	isómero que eluyó en cuarto lugar (PAK ADH quiral)	
38	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,79 (s a, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,91-3,69 (m, 6H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 405,0; encontrado 404,1	99,5	enantiómero que eluyó en segundo lugar (ART cellulose-SB quiral)	83-85

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
39	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 10,06 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 30,9, 11,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 3,65-3,39 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,22 (s, 1H).	[M+H] + Cac. 497,9; encontrado 498,0	97		213
40	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 13,2, 5,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 411,9; encontrado 412,05	96,6		115-117
41	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,42-7,36 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,41 (s a, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 461,4; encontrado 461,1	99	enantiómero que eluyó en segundo lugar (pak IE quiral)	98-100
42	RMN 1H (300 MHz): 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,60 - 5,56 (m, 1H), 5,50 - 5,46 (m, 2H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 2H), 4,66 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 3H), 3,90 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 6H).	[M+H] + Cac. 465,2; encontrado 465,0	96,3		135-138
43	(300 MHz, DMSO-d6): 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,36-4,09 (m, 2H), 4,06-3,77 (m, 3H), 3,63-3,47 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 396,4; encontrado 395,9	99,1		110-112
44	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,99 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,21-5,38 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,55-4,08 (m, 10H), 2,01 (s, 1H), 1,66-1,86 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 451,9; encontrado 451,3	97,9		199-201
45	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,60 (s, 3H), 5,29 (s, 3H), 4,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,66 (ddd, J = 22,6, 14,0, 9,3 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 418,1; encontrado 417,9	99,4	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	210
46	(300 MHz, DMSO-d6) 7,24 (d, J = 42,0 Hz, 2H), 5,46 (t, J = 32,6 Hz, 4H), 4,69 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,18-3,83 (m, 2H), 3,81-3,39 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,54 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 362,2; encontrado 362,4	99,5		228-230
47	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (d, J = 19,2 Hz, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,12-3,83 (m, 4H), 3,80-3,50 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,28 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 12H).	[M+H] + Cac. 492,0; encontrado 492,1	96,3		105-107
48	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6 mezcla con una gota de DCl en una solución de óxido de deuterio, ppm) (contiene dos rotámeros) δ = 7,11 (s, 0,5H), 7,03 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,5H), 6,57 (s, 0,5H), 6,10-5,89 (m, 2H), 5,64 (s, 0,5H), 5,42-5,35 (m, 1H), 5,27-5,25 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 0,5H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,21-3,80 (m, 6,5H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,30 (s, 1,5H), 2,18 (s, 1,5H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 419,2; encontrado 419,2	98		132-135

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
49	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,41 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,66-3,49 (m, 1H), 2,48 (m, J = 1,9 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 412,1; encontrado 411,9	97,7		150
50	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,12 (s, 1H), 7,03 (t, J = 75 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,49 (s a, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 3H), 3,71-3,50 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 401,8; encontrado 400,9	98,3		130-132
51	(300 MHz, DMSO-d6) 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,66 - 5,18 (m, 4H), 4,70-4,54 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 349,1; encontrado 349,3	98,3		161-163
52	(300 MHz, DMSO-d6) 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 5,70-5,31 (m, 4H), 4,45 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,10-0,94 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 425,1; encontrado 425,3	97,9		108-110
53	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,93 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,44 (s a, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,78-3,53 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 416,8; encontrado 416,0	94,1		
54	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,00-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 38,2 Hz, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,83-3,58 (m, 2H), 3,52 (td, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 444,1; encontrado 444,0	97,5		95
55	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (s a, 3H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,78-3,51 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 412,0; encontrado 410,9	99,1		188-190
56	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9,84 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 401,8; encontrado 401,0	99,3	enantiómero que eluyó en primer lugar ((R,R)WE LK chromasil)	118-120
57	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9,84 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,73-3,56 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 401,8; encontrado 401,0	98,8	Enantiómero que eluyó en segundo lugar ((R,R)WE LK chromasil)	118-120
58	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,88 - 5,33 (m, 3H), 4,28 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,11- 3,98 (m, 4H), 3,76 (dd, J = 13,6, 10,5 Hz, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,83 (d, J = 14,5 Hz, 1H).	[M+H] + Cac. 450,9; encontrado 450,2	100	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC whelk-01) ee = 98,4 %	

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
59	(300 MHz, DMSO-d6) 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,47 (s, 3H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,37-2,20 (m, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,12-0,91 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 425,3; encontrado 425,3	99,7	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pak IA quiral)	115-117
60	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm): 7,13-7,08 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 3,71-3,53 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 403,8; encontrado 403,0	98,5		174-176
61	(300 MHz, DMSO-d6) 7,27-7,19 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,46 (s, 3H), 4,62 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,76-3,42 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,67-2,52 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,53-1,38 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 402,1; encontrado 402,1	96		95-97
62	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,86 - 5,26 (m, 3H), 4,28 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 4H), 3,76 (dd, J = 13,6, 10,5 Hz, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 2,61 (ddt, J = 30,5, 13,9, 8,3 Hz, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (dddd, J = 11,4, 8,1, 5,0, 2,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 450,9; encontrado 450,2	100	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC whelk-01) ee = 97,7 %	
63	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,77- 5,37 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,49 (dc, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,89-3,48 (m, 4H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 3,15 (dt, J = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,97 (dddd, J = 25,8, 13,0, 5,5, 2,4 Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 404,9; encontrado 404,9	92	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC ODH) ee = 99,7 %	
64	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,49 (dt, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,10 (dt, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 404,9; encontrado 404,9	82	isómero que eluyó en primer lugar (columna SFC ODH) ee = 100 %	
65	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,83 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,46-4,24 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,76-3,46 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,25 (s, 1H).	[M+H] + Cac. 427,1; encontrado 427,0	96,4		
66	(300 MHz, DMSO-d6) 7,33-7,20 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,45 (m, 3H), 4,63 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,76-3,42 (m, 3H), 3,02 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 2,68-2,51 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83-1,60 (m, 4H), 1,53-1,34 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 402,2; encontrado 402,1	95,2	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	105-107

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
67	RMN 1H (300 MHz, DMSO δ ppm) 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (d, J = 73,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,23 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 3,48-3,26 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 444,4; encontrado 444,0	97,3		120-123
68	(300 MHz, DMSO-d6) 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,44 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 13,5, 10,2 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,67-2,50 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,60 (m, 4H), 1,47 (dd, J = 12,4, 8,4 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 402,2; encontrado 402,2	99,5	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	120-122
69	(300 MHz, DMSO-d6) 7,38-7,10 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,44 (s, 3H), 4,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 2H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,77-3,38 (m, 4H), 2,80 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 25,7 Hz, 5H), 1,80-1,47 (m, 7H).	[M+H] + Cac. 458,2; encontrado 458,1	99,2	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	95-98
70	(300 MHz, DMSO-d6) 7,34-7,08 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,44 (s, 3H), 4,68-3,90 (m, 7H), 3,79-3,41 (m, 4H), 2,80 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,09-1,86 (m, 5H), 1,76 (d, J = 9,9 Hz, 4H), 1,67-1,44 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 458,1; encontrado 458,0	94		118-120
71	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,84 (s, 1H), 6,94 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,49 (d, J = 21,6 Hz, 3H), 5,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,76 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,68-3,45 (m, 3H), 2,39-2,18 (m, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,05 (dd, J = 8,7, 6,4 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 379,1; encontrado 379,0	98,5		120
72	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,03 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,11-3,91 (m, 3H), 3,88 (m = 12,5 Hz, 1H), 3,74 (m = 13,4, 10,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,28 (m = 7,0 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 435,9; encontrado 436,1	99,5		138-140
73	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,58 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 362,2; encontrado 362,2	99,8		210-212
74	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,32 - 7,29 (s, 1H), 7,00 - 6,95 (s, 1H), 5,60 - 5,57 (s, 1H), 5,50 - 5,46 (m, 2H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 4,60 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (s, 1H), 3,93 - 3,85 (s, 1H), 3,74 - 3,56 (m, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,27- 1,25 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 419,9; encontrado 418,95	95,7		120,00 - 122,00
75	(300 MHz, DMSO-d6) 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,59-3,35 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,65 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 362,2; encontrado 362,2	98,2	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	87-90
76	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 9,8, 4,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 2H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,77 (m, J = 15,3, 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,68-3,52 (m, 3H), 2,99 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,9 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 412,1; encontrado 412,1	98,9	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	140

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
77	(300 MHz, DMSO-d6, ppm): 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,21-3,99 (m, 1H), 3,99-3,68 (m, 6H), 3,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,81 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 403,0; encontrado 402,1	93,9		103-105
78	(300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,71-3,47 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 350,0; encontrado 349,1	99,8	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	264 - 267
79	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,64 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,59 (m = 15,0 Hz, 1H), 4,19 (m = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,93 (m = 12,1 Hz, 1H), 3,72 (m = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 412,9; encontrado 413,10	96,3		190-192
80	(300 MHz, DMSO-d6) 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,34 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 -3,47 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 349,1; encontrado 349,1	99,3	enantiómero que eluyó en segundo lugar (PAK IG quiral)	88,00 - 90,00
81	(300 MHz, DMSO-d6) 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 15,2, 12,0 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 412,1; encontrado 412,1	99	enantiómero que eluyó en segundo lugar pack IG quiral	119-121
82	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 2H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,78 - 3,60 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,49 (d, J = 1,6 Hz, 8H), 1,36 - 1,29 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 504,04; encontrado 504,30	98		
83	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,30 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 2H), 2,56 (dt, J = 13,3, 6,3 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 3H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,69 (dd, J = 13,0, 6,4 Hz, 1H).	[M+H] + Cac. 417,9; encontrado 418,2	100		
84	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,68 - 5,46 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 13,6, 5,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,57 (m, 5H), 3,53 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 6H). (2H se superponen con los picos de disolvente/agua)	[M+H] + Cac. 432,0; encontrado 432,3	100		
85	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,38 (s, 1H), 7,66-7,01 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,31 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,11-3,97 (m, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,89-3,56 (m, 3H), 3,56-3,41 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,71 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 444. 1; encontrado 444,2	97,4		100

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
86	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,54 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,46-4,03 (m, 3H), 3,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,78-3,38 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 427,1; encontrado 426,9	98,7	(R,R)-Welk-01	300
87	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 4,59 (m= 15,1 Hz, 1H), 4,14 (m = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,77-3,48 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,31 (m= 7,6 Hz, 2H), 1,79 (m= 4,0 Hz, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,06 (m= 7,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 426,9; encontrado 427,0	97,9		176-178
88	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,47 -7,34 (m, 1H), 7,30 -7,15 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (d, J = 22,6 Hz, 3H), 4,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,78-3,46 (m, 3H), 3,10-2,79 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,59-1,36 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 388,9; encontrado 388,2	98,1	Pak IG quiral	107-109
89	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33- 7,13 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,42 (d, J = 23,4 Hz, 3H), 4,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 2H), 3,89 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,78-3,45 (m, 3H), 3,05-2,84 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,85-1,62 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 388,9; encontrado 388,2	99,2	Pak IG quiral	106-108
90	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,40 (s, 1H), 7,30-7,12 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,43 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 4,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 3,89 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,79-3,35 (m, 3H), 3,16-2,77 (m, 3H), 2,23-2,03 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,64 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 388,1; encontrado 388,1	97,6	Pak IG quiral	96-98
91	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,64 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,79-3,37 (m, 4H), 2,99-2,78 (m, 2H), 2,10 (dtd, J = 12,5, 7,6, 5,4 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,61 (m, 4H), 1,53-1,36 (m, 1H).	[M+H] + Cac. 388,9; encontrado 388,2	96	Pak IG quiral	95-98
92	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,72 (s, 1H), 7,81 (m = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (m = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (m = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,64 (m = 15,0 Hz, 1H), 4,08 (m = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (m = 11,8 Hz, 1H), 3,76 - 3,51 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 0,93 (m = 6,5 Hz, 6H).	[M+H] + Cac. 418,9; encontrado 418,0	99,6		134-136
93	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,98-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,45 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, J = 13,3, 10,2 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 444. 1; encontrado 444,0	99,9	Pak IG quiral	100
94	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9,68 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,47 (s a, 2H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,75-3,53 (m, 3H), 2,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (s a, 2H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,21-0,17 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 415,9; encontrado 416,1	98,3		

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
95	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm, 353 K) δ = 9,72 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,46 (s a, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,73-3,50 (m, 3H), 2,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 403,9; encontrado 404,1	99,6		
96	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,66 (s, 1H), 7,81 (m = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (m = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (m = 8,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,64 (m = 15,2 Hz, 1H), 4,08 (m = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (m = 12,0 Hz, 1H), 3,69 (m = 13,5, 10,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,90 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 433,0; encontrado 432,0	99,7		140-142
97	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) 9,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,50 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,70 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 13,5, 10,1 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 14,5, 7,6 Hz, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,08 (d, 3H).	[M+H] + Cac. 406,8; encontrado 406,1	97,4		155-158
98	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,86 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,51 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 5,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,78-3,44 (m, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,28 (c, J = 7,5 Hz, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 441,1; encontrado 441,0	99,1		
99	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) 7,40 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,40 (d, J = 17,3 Hz, 3H), 4,42 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,00-3,46 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 362,1; encontrado 362,1	99,3	Pak IG quiral	110-112
100	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆) 9,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,53 (d, J = 16,3 Hz, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,73 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 4,01 -3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 13,4, 10,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H).	[M+H] + Cac. 450,9; encontrado 450,2	97		160-162
101	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,08 (m = 9,6 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 4,66 (m = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,04 (m = 13,4, 6,0, 2,7 Hz, 3H), 3,90 (m = 12,3 Hz, 1H), 3,76 (m = 13,4, 10,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (m = 4,4 Hz, 2H), 1,31 (m = 6,9 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 436,9; encontrado 436,0	99,9	Pak AG quiral	112-114
102	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,44 (m = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,32 (m = 14,7 Hz, 1H), 4,19 (m = 13,3, 5,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,49 (m = 14,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,71 (m = 8,4 Hz, 1H).	[M+H] + Cac. 364,4; encontrado 364,0	99,1		140-142
103	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 5,92 - 5,76 (m, 4H), 5,60 (m = 6,0 Hz, 4H), 4,16 - 4,03 (m, 2H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 3H), 3,00 (m = 7,0 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 6H), 1,80 (s, 5H).	[M+H] + Cac. 361,3; encontrado 360,0	99		185-187

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
104	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,49 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 5,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,89 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 379,1; encontrado 378,9	99,7	Pak AG-03 quiral	128
105	RMN 1H (300 MHz): 7,13- 7,10 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 2H), 4,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,07 (m, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,41 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 403,0; encontrado 403,0	99,5	Pak AD-03 quiral	78-80
106	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,34-7,24 (m, 1H), 7,23-7,02 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 5,48 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 5,4-5,32 (m, 2H), 4,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,68-3,47 (m, 2H), 2,87-2,63 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,89 -1,66 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 313,4; encontrado 313,2	99,3		200-202
107	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 5,47 (s a, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 343,8; encontrado 344,05	97,8		
108	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 12,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,27 (m, J = 13,3, 5,3 Hz, 2H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,70-3,34 (m, 2H), 1,99 (s, 4H), 1,75 (s, 1H).	[M+H] + Cac. 325,4; encontrado 325,0	99,3		156-158
109	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,10 (m, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,75 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 392,9; encontrado 392,1	99,6		189-191
110	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 9,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,49 (d, J = 16,7 Hz, 3H), 5,25-5,19 (m, 1H), 4,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 3H), 2,28 (c, J = 7,5 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,04 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 406,8; encontrado 406,1	99,7		170-173
111	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9,70 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,03-6,88 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,47-5,21 (m, 3H), 4,68 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,88 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 369,3; encontrado 369,1	98,8		158-160
112	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,88 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 4,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,64 - 3,47 (m, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 0,88 - 0,70 (m, 4H).	[M+H] + Cac. 418,8; encontrado 418,1	98,7		
113	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,76 - 4,76 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,55 (s a, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,76 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 309,2; encontrado 309,1	99,9		205-208

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
114	RMN 1H (400 MHz, CD3OD, ppm) 6,66 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 6,01-6,04 (m, 0,2H), 5,72 (s, 1H), 5,19 (m, 0,8H), 5,14-5,19 (s, 0,6H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 0,4H), 4,07-3,77 (m, 3H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 434,0; encontrado 434,0	99,7		218-222
115	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 7,94 - 7,88 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,58 - 4,57 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,48 (m, 4H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 378. 1; encontrado 348,1	94,4	ee = 98,2 %	220
116	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,46 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,37 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 447,0; encontrado 447,0	98,9		148-150
117	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,54 - 5,36 (m, 3H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,78 - 3,50 (m, 3H), 2,89 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 406,2; encontrado 406,2	99,4	ee = 97,8 %	179
118	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 4,62 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,81 - 3,49 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79 - 1,76 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 392,1; encontrado 392,1	92,4	ee = 96,9 %	190
119	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,41-7,25 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,42-5,30 (m, 1H), 4,61 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 4,0-3,85 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,72-3,39 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,72 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 419,8; encontrado 419,1	98,2	(R,R) Welk-O	141-143
120	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,94 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,75-3,40 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 433,0; encontrado 433,0	98,5	ee = 100 %	208-210
121	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 12,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,77-5,05 (m, 4H), 4,73-4,49 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 4,00-3,45 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,34-0,93 (m, 6H).	[M+H] + Cac. 420,2; encontrado 420,1	96,4	ee = 98,7 %	192
122	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,36 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,25 - 5,18 (m, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,67 - 3,52 (m, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 0,62 - 0,50 (m, 2H), 0,48-0,34 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 474,0; encontrado 474,0	93,6	ee = 95,6 %	156-160
123	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 12,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,73 - 5,28 (m, 4H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 2H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 3,85 - 3,51 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,33-1,07 (m, 6H).	[M+H] + Cac. 420,2; encontrado 420,2	96,5	ee = 98,3 %	192
124	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,77-3,47 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 474,9; encontrado 475,0	96,5	ee = 95,7 %	180-182

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
125	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,23 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,47 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 3H), 1,00-0,86 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 476,0; encontrado 476,0	97,8		175-180
126	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,65 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,80 - 3,38 (m, 12H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,47 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 503,0; encontrado 503,0	95	ee = 95,6 %	160-162
127	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,47-8,03 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,30-5,08 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,84-1,60 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 361,4; encontrado 361,1	98,3		198-200
128	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,23 (s, 2H), 6,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,47 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,17 - 1,01 (m, 3H), 1,00-0,86 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 477,0; encontrado 477,0	96,5		156-160
129	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,90-5,50 (m, 1H), 4,56-4,28 (m, 3H), 4,28-4,05 (m, 1H), 4,05-3,76 (m, 3H), 3,76-3,55 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,72 (m, 2H), 1,59-1,13 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 416,8; encontrado 416,1	95,5		210-212
130	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,82-8,78 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,63-4,48 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,81-3,45 (m, 5H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,78-1,76 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 422,2; encontrado 422,2	90,6	ee = 98,0 %	170
131	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 12,61-12,19 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,90-5,87 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,96-3,72 (m, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 4H).	[M+H] + Cac. 418,2; encontrado 418,1	98,2	ee = 97,6 %	180
132	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,61 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,94 - 3,52 (m, 6H), 2,93 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,45 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 460,9; encontrado 461,0	93,8	ee = 94,9 %	215-218
133	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,36 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 1H), 3,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,48 (m, 3H), 3,48 - 3,31 (m, 3H), 3,17 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,35 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 476,9; encontrado 477,2	97,3	ee = 100 %	158-160

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
134	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,49-4,34 (m, 3H), 4,10 (dd, J = 13,6, 4,7 Hz, 1H), 3,97-3,78 (m, 3H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,43-1,32 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 416,1; encontrado 416,0	98,1		210-212
135	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,41 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 3,98-3,78 (m, 6H), 3,67-3,54 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,84 (d, J = 10,6 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 402,1; encontrado 402,1	95,8		219-221
136	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,47 (s, 3H), 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,83-3,47 (m, 3H), 2,68 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,75 (d, J = 1,5 Hz, 8H).	[M+H] + Cac. 439,1; encontrado 439,1	98,1		142-144
137	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 10,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,12 (d, J = 79,4 Hz, 2H), 4,23-4,07 (m, 1H), 3,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,7 Hz, 9H), 3,16 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,75 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 448,2; encontrado 448,2	99,2	isómero que eluyó en segundo lugar (columna Chiracel ODH-SFC) ee = 100 %	184,0 - 186,0
138	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,95 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 5,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,79 (s a, 2H).	[M+H] + Cac. 382,8 encontrado 383,05	99,8		
139	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,51 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,55-5,39 (m, 3H), 4,70-4,44 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,84-3,48 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 425,1; encontrado 424,95	99,7	isómero que eluyó en cuarto lugar (columna pak ID quiral) ee = 99,1	140,0 - 142,0
140	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 448,25; encontrado 448,20	89		
141	RMN 1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,12 - 5,41 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,65 (td, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,89 (s, 1H).	[M+H] + Cac. 437,0; encontrado 437,1	100	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC IA-100) ee = 98 %	
142	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,10 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,75 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 412,8; encontrado 412,1	100	isómero que eluyó en segundo lugar (columna SFC IC-100) ee = 99 %	

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
143	(300 MHz, DMSO-d6): 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,73-3,43 (m, 3H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,84-1,58 (m, 4H).	[M+H] + Cac. 374,1; encontrado 374,1	97,4	enantiómero que eluyó en primer lugar (PAK IG quiral)	115-117
144	(300 MHz, DMSO-d6): 6,93 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,55 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,75 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,12-3,82 (m, 2H), 3,75-3,44 (m, 3H), 3,31 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,76-2,60 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 374,1; encontrado 373,9	99,9	enantiómero que eluyó en primer lugar (PAK IG quiral)	103-105
145	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,34 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,95 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,62-3,48 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 402,1; encontrado 402,0	99,7	PAK IG quiral	195-197
146	(300 MHz, DMSO-d6): 11,37 (a, 1H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,55-4,24 (m, 4H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,70-3,40 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,89-1,64 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 394,1; encontrado 394,1	98,1		148-150
147	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,01 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,65 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,57 (dd, J = 5,7, 3,9 Hz, 5H), 3,46 (dd, J = 5,7, 3,9 Hz, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 492,2; encontrado 492,1	99,4		115
148	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,90 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,46 (s a, 3H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 3H), 4,00 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,69-3,48 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (s a, 2H).	n.a	95		
149	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,02 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,59 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 11,7 Hz, 5H), 3,80-3,41 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 0,60 (d, J = 3,1 Hz, 4H).	[M+H] + Cac. 417,0; encontrado 417,0	99,8	pak IG quiral	105
150	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 12,90 (s, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,96 (dd, J = 9,6, 5,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,67-4,47 (m, 2H), 4,18-4,00 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,92-3,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,83 (s, 5H), 1,27 (ddd, J = 15,5, 6,4, 2,7 Hz, 18H).	[M+H] + Cac. 421,0; encontrado 421,15	98,8		139-141
151	RMN 1H (300 MHz, DMSO, D2O) 6,63 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,00 (s, 3H), 3,93 (m, J = 17,1, 8,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 5H), 3,50 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,70 (s, 2H).	n.a	97,5	ART cellulose SB quiral	150
152	(300 MHz, DMSO-d6): 7,51-6,86 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 5,46 (s, 3H), 4,52 (d, J = 15,7 Hz, 3H), 4,14 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,77-3,45 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 443,15; encontrado 443,1	99,8	enantiómero que eluyó en primer lugar (ART cellulose SB quiral)	101-103

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
153			99,7		
154	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,99 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,58 (s a, 2H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,88-3,51 (m, 8H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 0,95 (s, 6H).	[M+H] + Cac. 419,0; encontrado 419,0	97	enantiómero que eluyó en primer lugar (pak IG-3 quiral)	110
155	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,46 (s a, 2H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,12 (t, J = 9,6, 3H).	[M+H] + Cac. 462,9; encontrado 462,2	99,9	isómero que eluyó en primer lugar (ART cellulose SB quiral)	
156	RMN 1H (300 MHz, D2O mezcla con una gota de DCl en una solución de óxido de deuterio, ppm) (contiene dos rotámeros) δ = 7,86 (s, 0,3H), 7,80 (s, 0,7H), 7,27 (s, 0,3H), 7,24 (s, 0,7H), 6,39 (s, 0,7H), 5,90-5,86 (m, 0,7H), 5,50 (s, 0,3H), 5,38-5,34 (m, 0,3H), 5,01-4,94 (m, 3H), 4,36-4,20 (m, 1,7H), 4,07-3,93 (m, 1,7H), 3,84-3,73 (m, 3,3H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,21 (s, 2,1H), 2,09 (s, 0,9H), 1,96-1,80 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 402,8; encontrado 402,1	97,7		
157	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,46 (s a, 2H), 5,20-5,17 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 4H), 3,69-3,50 (m, 4H), 3,01-2,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (s a, 2H), 1,40 (s, 3H), 0,97 (t, J = 9,6, 3H).	[M+H] + Cac. 462,9; encontrado 462,1	99,7	isómero que eluyó en segundo lugar (ART cellulose SB quiral)	
158	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7,42-7,36 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,41 (s a, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 461,4; encontrado 461,1	99,5	enantiómero que eluyó en primer lugar (pak IE quiral)	95-97
159	(300 MHz, DMSO-d6): 7,20 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,63 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 5H), 3,58 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 405,0; encontrado 404,1	98,3	enantiómero que eluyó en primer lugar (ART cellulose-SB quiral)	82-84
160	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,94 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,65 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,67 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14-3,86 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 13,6, 10,1 Hz, 1H), 3,67-3,53 (m, 0H), 2,05 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,38-1,21 (m, 4H), 0,89 (s, 0H).	[M+H] + Cac. 436,9; encontrado 437,0	97,5		155-157
161	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,26 (s, 3H), 4,67 (s, 1H), 4,12 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,74-3,48 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 418,1; encontrado 417,9	99,4	enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	215
162	(300 MHz, DMSO-d6) 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,50 (s, 3H), 4,64 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,54 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,04 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 425,3; encontrado 425,0	98,7	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pak IA quiral)	108-110

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
163	(300 MHz, DMSO-d6) 7,39-7,07 (m, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,44 (s, 3H), 4,62 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,72-3,43 (m, 4H), 2,80 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,76 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 1,70-1,52 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 458,2; encontrado 458,1	98,9	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	100-102
164	(300 MHz, DMSO-d6) 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,38-5,29 (m, 1H), 4,69 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,78-3,61 (m, 4H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,67 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 362,2; encontrado 362,2	99,1	Enantiómero que eluyó en primer lugar (pack IG quiral)	93-95
165	(300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,49 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,72 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,73-3,45 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,76 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 350,0; encontrado 349,1	99,7	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	263-265
166	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,51 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,82-5,62 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,41 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,25-4,05 (m, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 4,04-3,75 (m, 3H), 3,72-3,55 (m, J = 12,2, 11,5, 4,8 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,83 (d, J = 4,6 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 412,1; encontrado 412,1	99,5	Enantiómero que eluyó en segundo lugar (pack IG quiral)	160
167	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 8,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 13,3, 5,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (d, J = 3,7 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 412,1; encontrado 412,1	99,5	enantiómero que eluyó en primer lugar pack IG quiral	120-122
168	(300 MHz, DMSO-d6) 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,39-5,29 (m, 1H), 4,64 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 13,5, 10,2 Hz, 4H), 3,64-3,49 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 349,1; encontrado 349,1	98,4	enantiómero que eluyó en primer lugar (PAK IG quiral)	89-91
169	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 7,58 (s, 1H), 6,46 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,59 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,18-3,98 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 2H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,73 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 379,8; encontrado 379,1	98,9	pak-IG quiral	278,00 - 280,00
170	(300 MHz, DMSO-d6, ppm): 7,58 (s, 1H), 6,50 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,89-3,60 (m, 3H), 3,60-3,39 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,74 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 379,8; encontrado 379,1	98,2	pak-IG quiral	278,00-280,00
171	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 9,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,53 (d, J = 16,0 Hz, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,43-4,06 (m, 3H), 3,90 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,79-3,37 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (d, J = 6,0 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 427,1; encontrado 427,0	99,3	(R,R)-Welk-01	300
172	RMN 1H (300 MHz, Metanol, ppm) 8,03 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 6,43 (s, 0,5H), 6,00 (s, 0,5H), 5,77 (s, 0,5H), 5,18 (s, 0,5H), 4,78-3,57 (m, 2H), 4,48-3,96 (m, 4H), 3,95-3,50 (m, 2H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,30 (d, J = 19,6 Hz, 3H), 1,88 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 395,1; encontrado 395,0	98,8		150

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
173	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,01-7,41 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,45 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,25-4,08 (m, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,83-3,76 (m, J = 13,4, 10,2 Hz, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 444,1; encontrado 444,0	99,3	Pak IG quiral	80
174	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) 7,43 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,45 (s, 3H), 4,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,13-3,39 (m, 7H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87-1,64 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 362,1; encontrado 362,1	99,6	Pak AG quiral	106-108
175	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,79 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (m = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (m = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,25 (m = 13,2, 5,2 Hz, 2H), 4,03 (m = 13,4, 9,4 Hz, 1H), 3,92 (m = 10,6 Hz, 1H), 3,64 (m = 12,8 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,79 (s, 1H).	[M+H] + Cac. 326,4; encontrado 326,0	95,3		95-97
176	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,08 (m = 13,1 Hz, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 4,66 (m = 14,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 4,15 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (m = 12,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (m = 7,8, 3,8 Hz, 2H), 1,31 (m = 6,9 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 436,9; encontrado 436,0	99,7	Pak AG quiral	110-112
177	RMN 1H (300 MHz): 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,69- 5,62 (m, 1H), 4,59 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 3H), 1,80 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 363,8; encontrado 363,8	99		260-262
178	RMN 1H (300 MHz): 7,13- 7,10 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 2H), 4,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,07 (m, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,41 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 403,8; encontrado 403,8	98,8	Pak AD-03 quiral	78-80
179	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 8,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,26-5,13 (m, 1H), 4,74 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,89 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,54-2,19 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,10-0,95 (m, 3H).	[M+H] + Cac. 379,1; encontrado 378,9	99,6	Pak AG-3 quiral	135
180	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,92 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,81-3,47 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 378,1; encontrado 378,1	95	ee = 96,3 %	220
181	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 6,70-6,59 (m, 2H), 5,90 (m, 0,6H), 5,70 (s, 1H), 5,19 (m, 0,4H), 4,87-5,19 (s, 0,6H), 4,21-4,11 (m, 0,4H), 4,03 (m, 1H), 3,95-3,73 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).	[M+H] + Cac. 434,0; encontrado 434,0	97,6		
182	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,67 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,61 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,79-3,52 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,78 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 392,1; encontrado 392,1	95	ee = 96,6 %	190

(continuación)

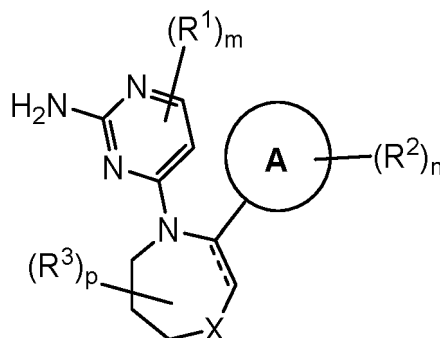
Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
183	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,14 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,40-5,26 (m, 1H), 4,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,78-3,52 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,80 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 406,2; encontrado 406,2	99,5	ee = 98,6 %	179
184	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,34 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,64 (s, 3H), 5,31-5,45 (m, 1H), 4,61 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,5, 4,9 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,91-1,70 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 419,8; encontrado 419,1	95,9	(R,R) Welk-O	140-142
185	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,72-8,69 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,43-5,30 (m, 1H), 4,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 13,4, 4,8 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,81-3,48 (m, 5H), 3,39 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,79-1,76 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 422,2; encontrado 422,1	93,6	Isómero que eluyó en primer lugar (Lux Cellulose-4) - ee = 97,6 %	170
186	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 12,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,62 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,90 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,83-3,48 (m, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 0,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,62 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 418,2; encontrado 418,1	97	ee = 98,8 %	180
187	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 7,99-7,77 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 1H), 6,62 (s, 0,5H), 5,98-5,85 (m, 0,5H), 5,55 (s, 0,5H), 4,94 (d, J = 14,4 Hz, 0,5H), 4,32-4,09 (m, 2H), 4,08-3,74 (m, 3H), 3,56 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 35,9 Hz, 3H), 1,97-1,64 (m, 2H).	[M+H] + Cac. 363,1; encontrado 363,1	97,3		
188	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,15 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,78 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,84 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 450,9; encontrado 451,1	93,8		248-250
189	RMN 1H (300 MHz, DMSO, ppm) 10,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,14 (d, J = 82,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,82-3,44 (m, 10H), 3,16 (s, 2H), 2,11-1,86 (m, 3H), 1,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 448,2; encontrado 448,2	97,7	isómero que eluyó en primer lugar (columna Chiracel ODH-SFC) ee = 100 %	184,0 - 186,0
190	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (m, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,66 (m, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,27 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,14 (m, J = 13,6, 5,0 Hz, 1H), 3,93 (m, J = 10,4, 3,3 Hz, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,21-3,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (m, J = 8,2, 4,4 Hz, 2H).	[M+H] + Cac. 388,5; encontrado 388,0	98,2		140,0-142,0
191	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,53 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,55-5,39 (m, 3H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,84-3,47 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,62 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 425,1; encontrado 424,95	99,8	isómero que eluyó en tercer lugar (columna pak ID quiral) ee = 100 %	140,0 - 142,0

(continuación)

Dn.º	RMN	CL/EM	Pureza HPLC	pureza enantiomérica	punto de fusión (°C)
192	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,53 (s, 1H), 7,48-7,24 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,55-5,31 (m, 3H), 4,65-4,40 (m, 2H), 4,21-4,02 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,80-3,46 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 425,1; encontrado 424,95	98,3	isómero que eluyó en segundo lugar (columna Chiral pak ID) ee = 99,5	135,0 - 137,0
193	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7,53 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,55-5,31 (m, 3H), 4,69-4,43 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,83-3,45 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	[M+H] + Cac. 425,1; encontrado 424,95	99,4	isómero que eluyó en primer lugar (columna Chiral pak ID) ee = 99,5	135,0-137,0
	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,76 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 2H).	[M+H] + Cac. 448,25; encontrado 448,20	89		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R¹ es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1-6 halógeno; o

dos grupos R¹ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado parcialmente insaturado de 5-8 miembros;

cada uno de R² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -NR₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -NRS(O)₂R, -OR, -P(O)R₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(NH)R, -S(O)₂NR₂ o R; o

dos grupos R² se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R² se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R³ es independientemente hidrógeno, -OH o alifático C₁₋₃; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =O; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente juntos para formar =CH₂; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espirocíclico saturado de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o

dos grupos R³ se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico con puente saturado de 5-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre hidrocarburo alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

X es -O-, -N(R)-, -N(S(O)₂(R))-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH(R³)- o -C(R³)₂-;

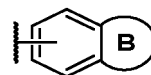
m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
p es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es fenilo;
o:

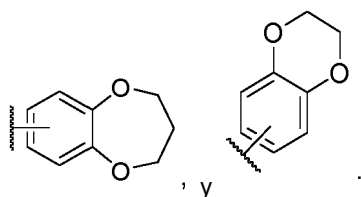
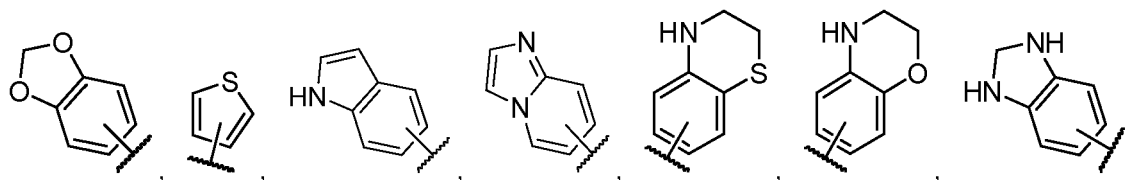
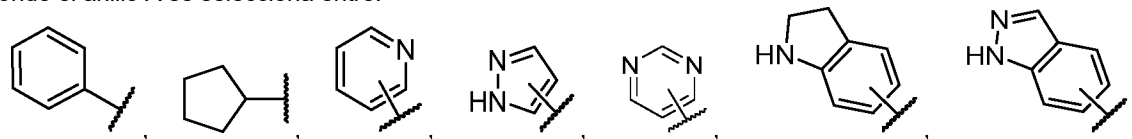
en donde el anillo A es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:

en donde el anillo A es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados



independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o: en donde el anillo A es

10 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o el anillo B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o:
en donde el anillo A se selecciona entre:



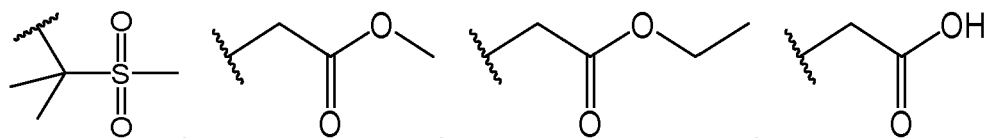
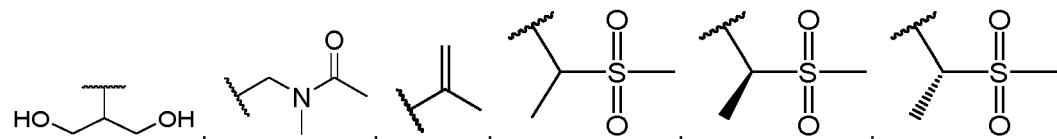
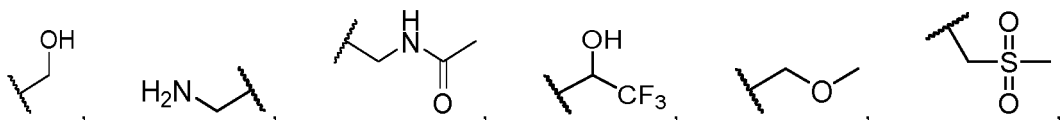
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R¹ es alifático C₁₋₃; o:

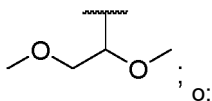
en donde al menos uno de R¹ es -CH₃; y/o:

en donde al menos uno de R¹ se une a la posición 6 de la pirimidina.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R² es alifático C₁₋₆, opcionalmente sustituido 1-4 veces por halógeno, -OH, NH₂, -OCH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CO₂C₂H₅ o -N(CH₃)C(O)CH₃; opcionalmente:

en donde al menos uno de R² se selecciona entre -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -C≡CH,



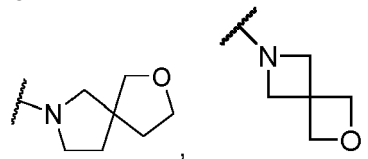


en donde al menos uno de R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros; opcionalmente:



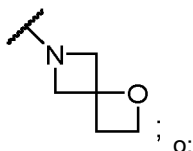
en donde al menos uno de R^2 es o:

- 5 en donde al menos uno de R^2 es un anillo heterocíclico espirobicíclico saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno; opcionalmente:

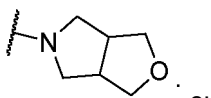


en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre

y



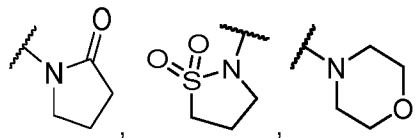
- 10 en donde al menos uno de R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico condensado saturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno; opcionalmente:



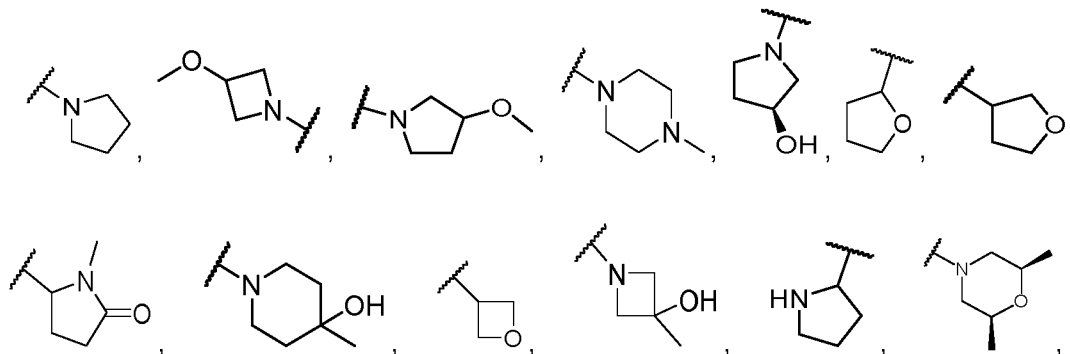
en donde al menos uno de R^2 es o:

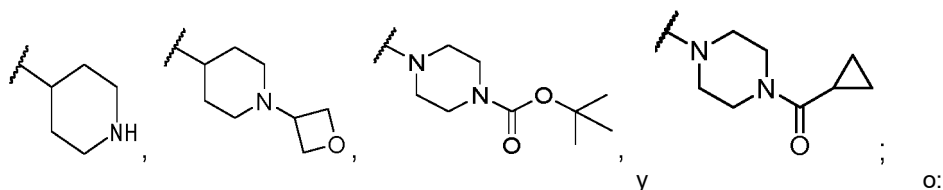
- 15 en donde al menos uno de R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido 1-4

veces por halógeno, -OH, -CH₃, -OCH₃, =O, opcionalmente:



en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre

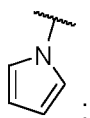
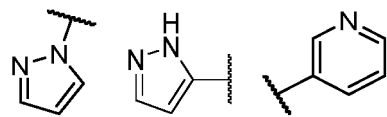




en donde al menos uno de R^2 es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; opcionalmente:

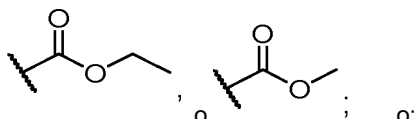
5

en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre



en donde al menos uno de R^2 es $-C(O)OR$, en donde R es hidrógeno o alifático C_{1-6} ; opcionalmente:

10

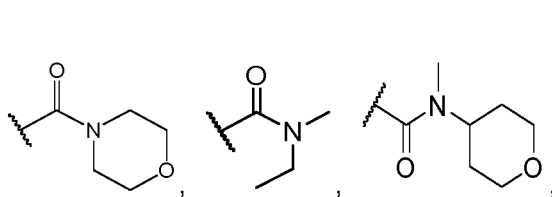
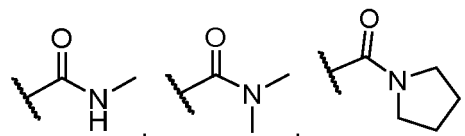


en donde al menos uno de R^2 es $-C(O)OH$,

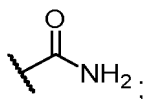
en donde al menos uno de R^2 es $-C(O)NR_2$, en donde cada uno de R es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con un $-N(CH_3)_2$, anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros sin sustituir, o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros sin sustituir que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno, o dos R tomados junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado y sin sustituir de 4-7 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; opcionalmente:

15

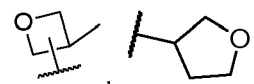
en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre



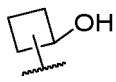
20



en donde al menos uno de R^2 es $-NR_2$, en donde cada uno de R es independientemente: hidrógeno;



25 alifático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por $-OH$,



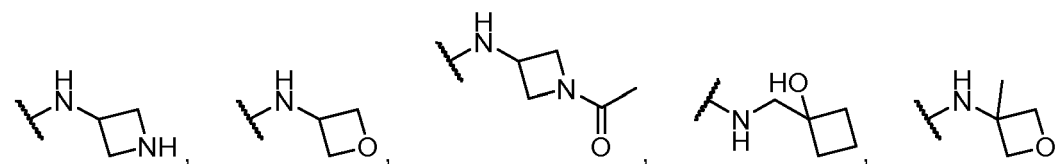
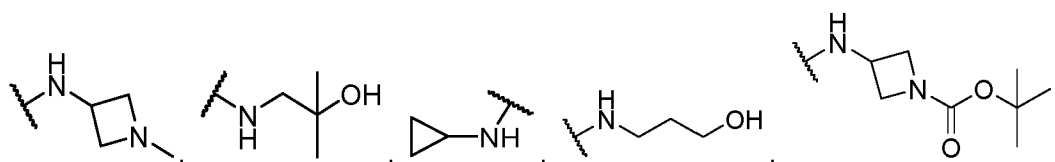
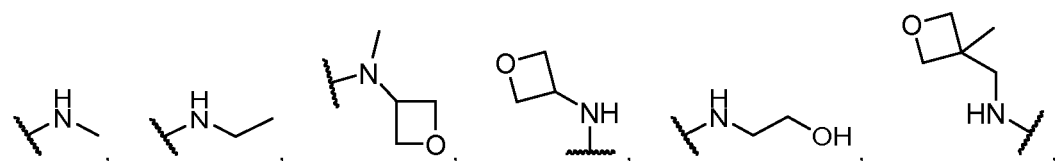
anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros sin sustituir;

anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno, que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por CH_3 , $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{C}(\text{C})\text{CH}_3$; o

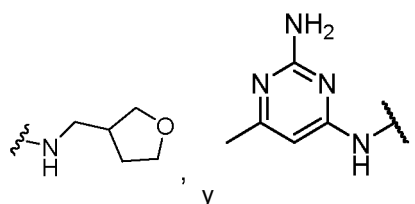
5 un anillo heteroaromático monocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre que está opcionalmente sustituido 1-2 veces por $-\text{CH}_3$ o $-\text{NH}_2$; opcionalmente:

en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre:

10

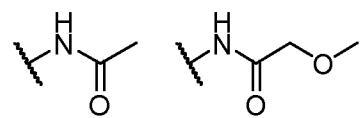


15

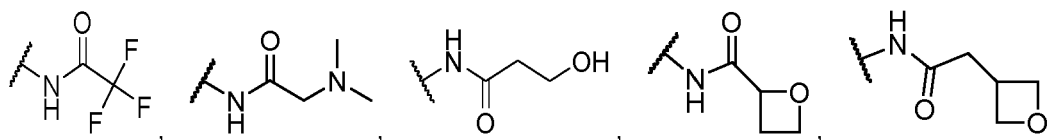


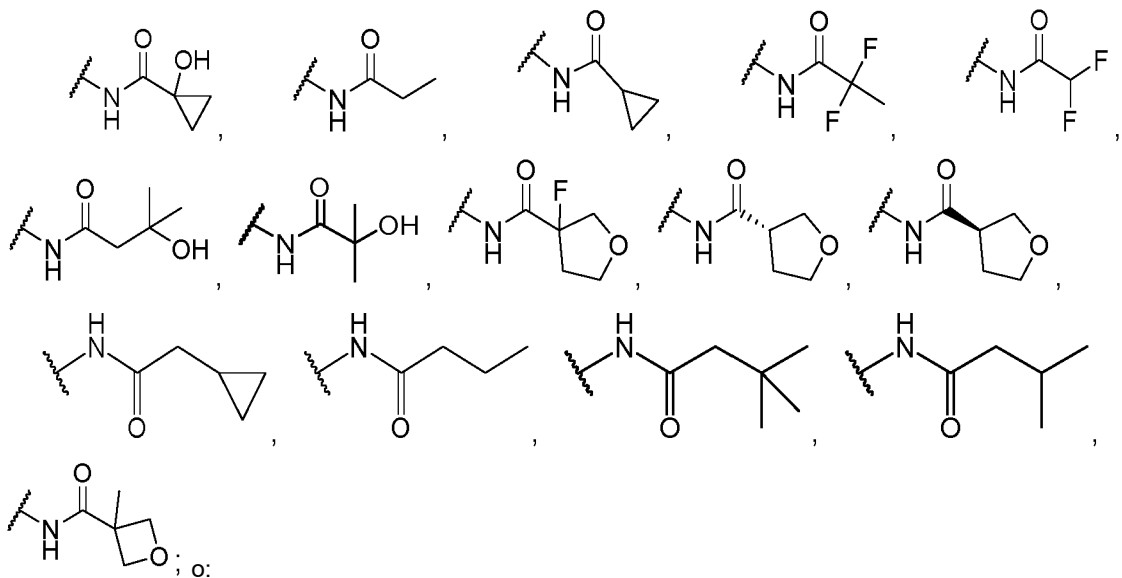
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^2 es $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido 1-3 veces por halógeno, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ u $-\text{OH}$, anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido 1-2 veces con halógeno u $-\text{OH}$, o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre opcionalmente sustituido 1-2 veces por halógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_3$; opcionalmente:

25



en donde al menos uno de R^2 se selecciona entre

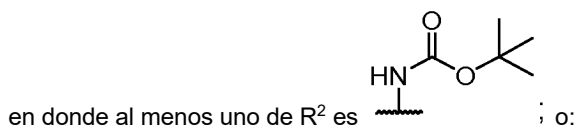




y

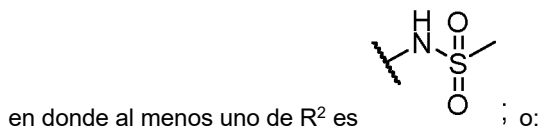
5

en donde al menos uno de R^2 es $-NHC(O)OR$, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir; opcionalmente:



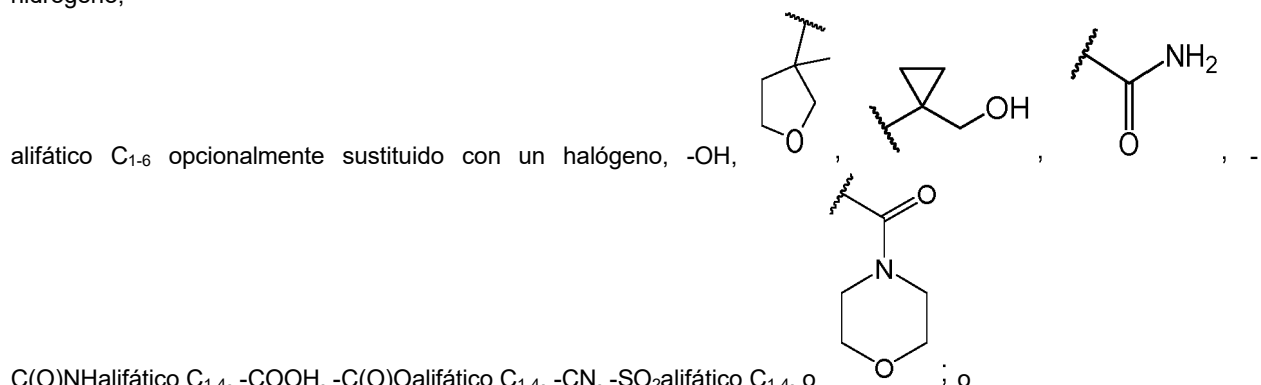
10

en donde al menos uno de R^2 es $-NHS(O)_2R$, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir; opcionalmente:



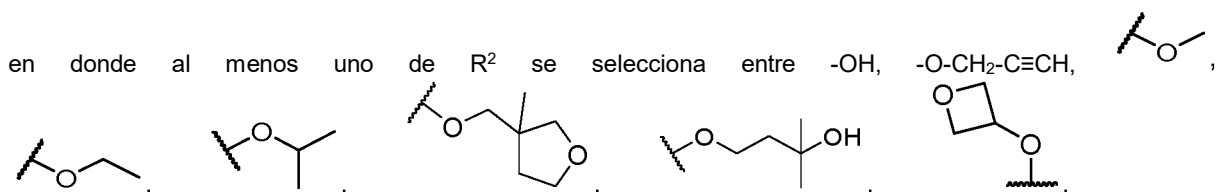
15

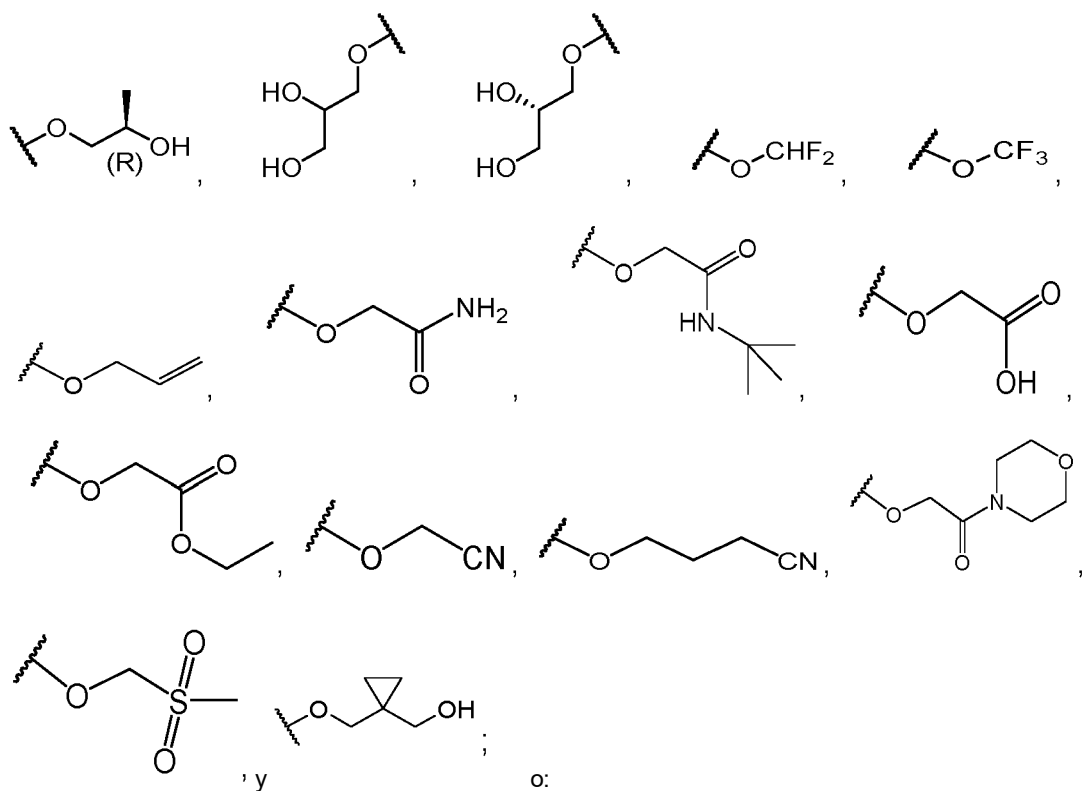
en donde al menos uno de R^2 es $-OR$, en donde R es: hidrógeno;



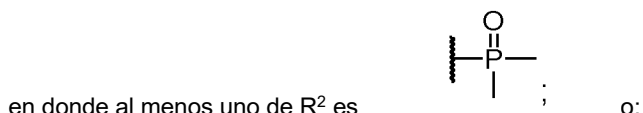
$C(O)NH$ alifático C_{1-4} , $-COOH$, $-C(O)O$ alifático C_{1-4} , $-CN$, $-SO_2$ alifático C_{1-4} , o anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno u oxígeno; opcionalmente:

20

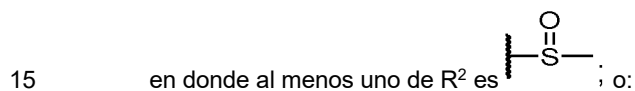




5 en donde al menos uno de R^2 es ---P(O)R_2 , en donde cada uno de R es independientemente alifático C_{1-6} sin sustituir; opcionalmente:



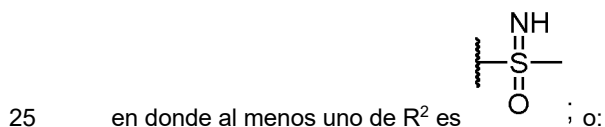
10 en donde al menos uno de R^2 es ---SR , en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir; opcionalmente:



20 en donde al menos uno de R^2 es ---S(O)R , en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir; o:
 en donde al menos uno de R^2 es $\text{---S(O)}_2\text{R}$, en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir o anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3-6 miembros; opcionalmente:



en donde al menos uno de R^2 es ---S(O)(NH)R , en donde R es alifático C_{1-6} sin sustituir; opcionalmente:



en donde al menos uno de R^2 es $\text{---S(O)}_2\text{NR}_2$; opcionalmente:

en donde al menos uno de R^2 es $-S(O)_2NH_2$.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R^3 es alifático C_{1-3} ; y/o:

en donde X es $-O-$; y/o:

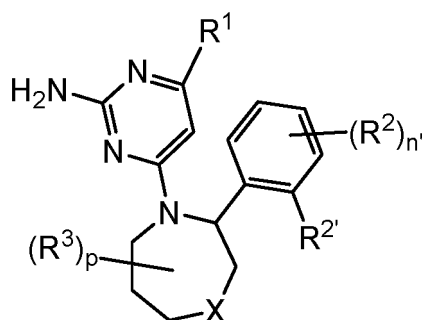
en donde m es 1; y/o:

en donde p es 0; y/o:

en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5; y/o:

en donde ----- es un enlace sencillo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de Fórmula VII



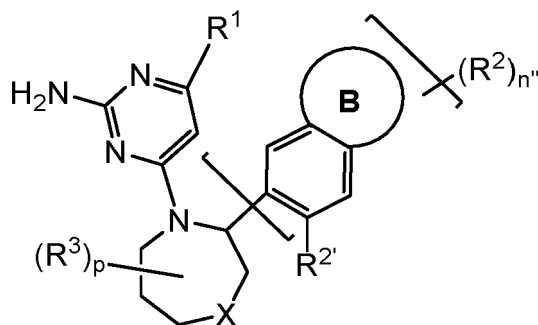
VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n' es 1 o 2; y

$R^{2'}$ es halógeno u -Oalifático C_{1-3} ; o:

en donde el compuesto es de Fórmula VIII



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo B es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o el anillo B es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

n'' es 0, 1, 2, 3 o 4; y

$R^{2'}$ es halógeno u -Oalifático C_{1-3} .

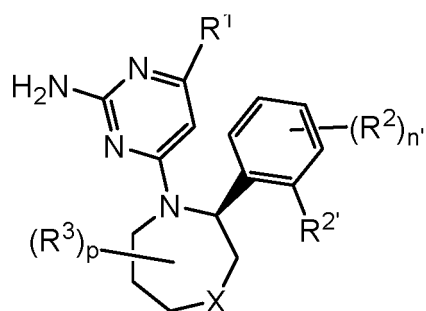
8. El compuesto de la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{2'}$ es halógeno u -Oalifático C_{1-3} ; o:

en donde $R^{2'}$ es Cl; o:

en donde $R^{2'}$ es $-OCH_3$.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

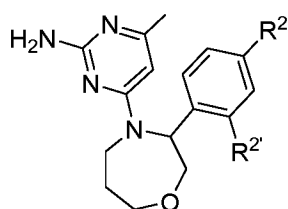
el compuesto es de Fórmula VII-a



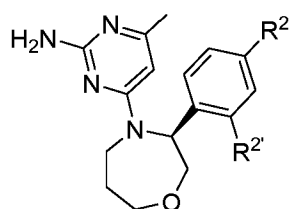
VII-a

; y
R^{2'} es Cl.

5 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es de Fórmula **XI** o **XI-a**.

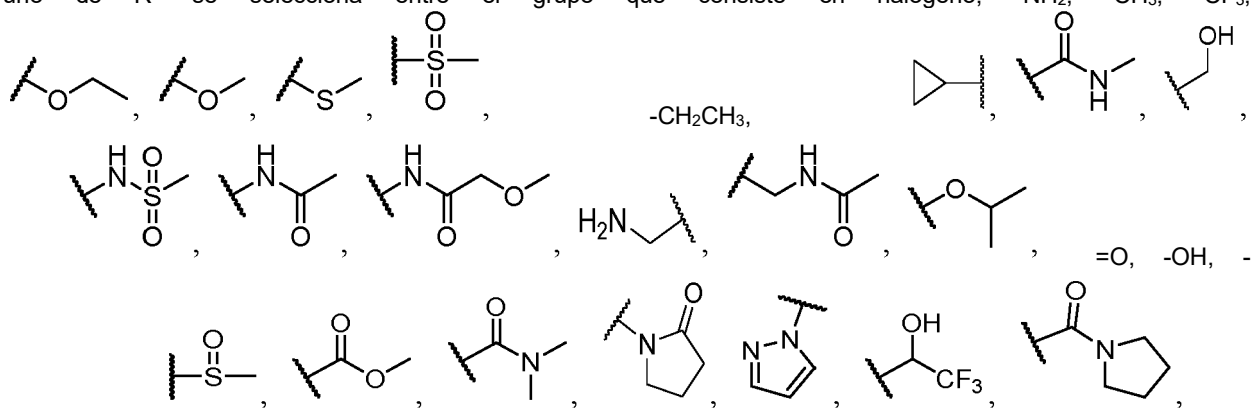


XII

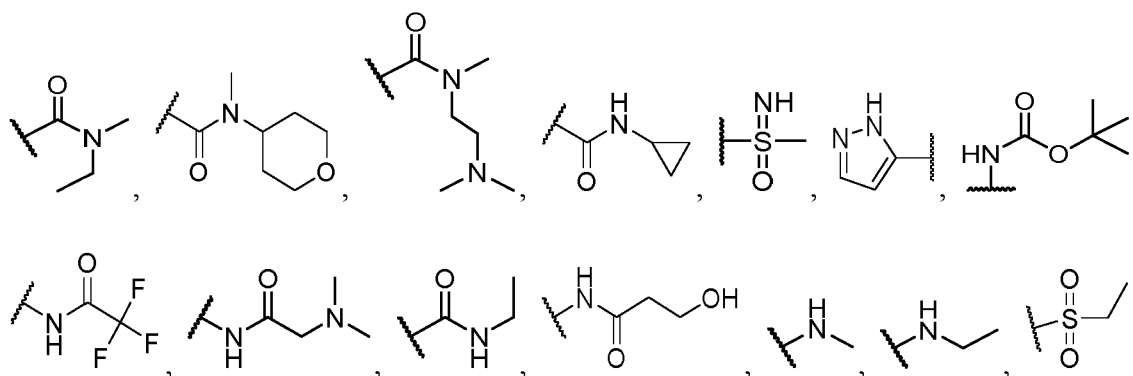


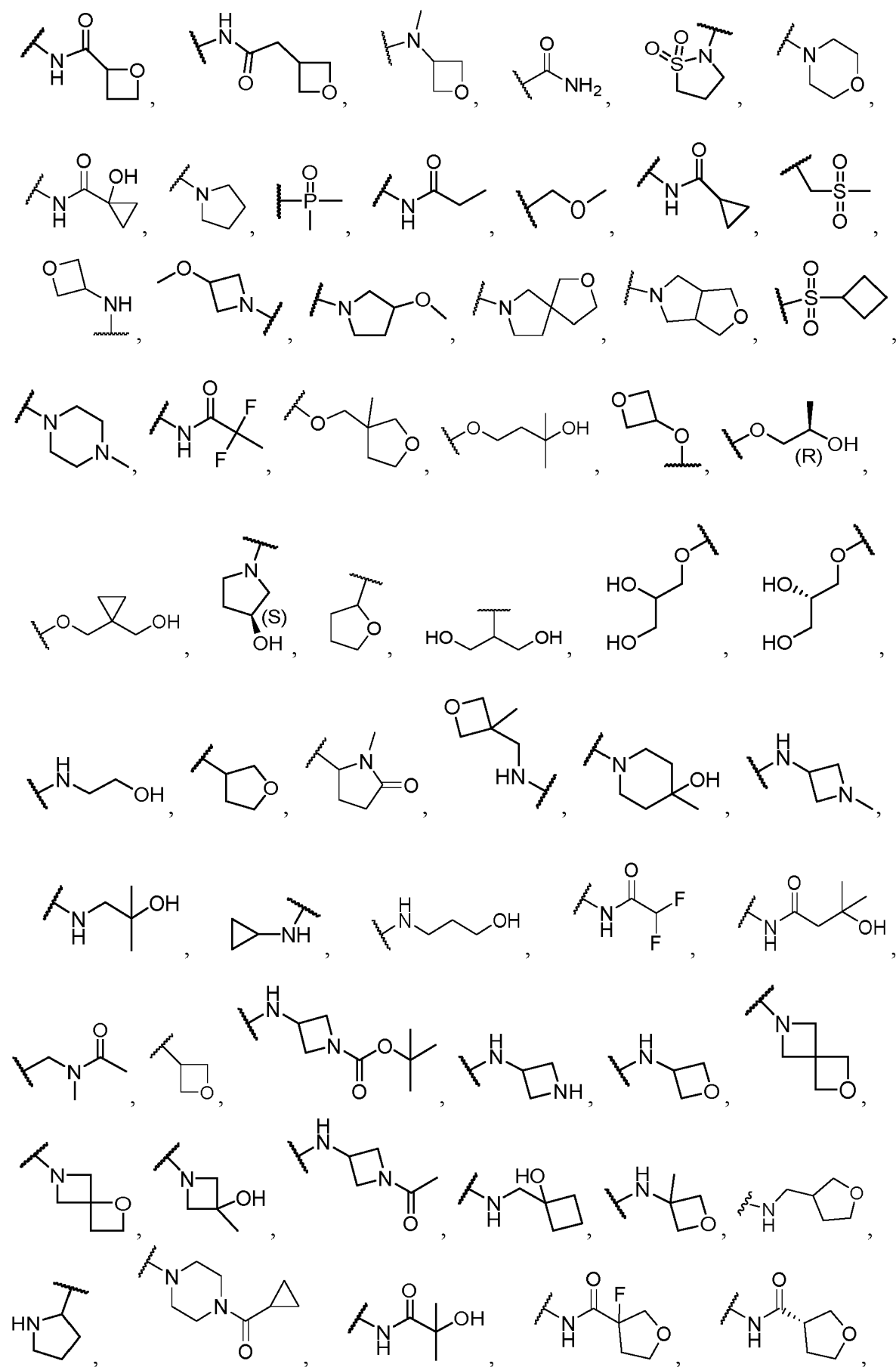
XI-a,

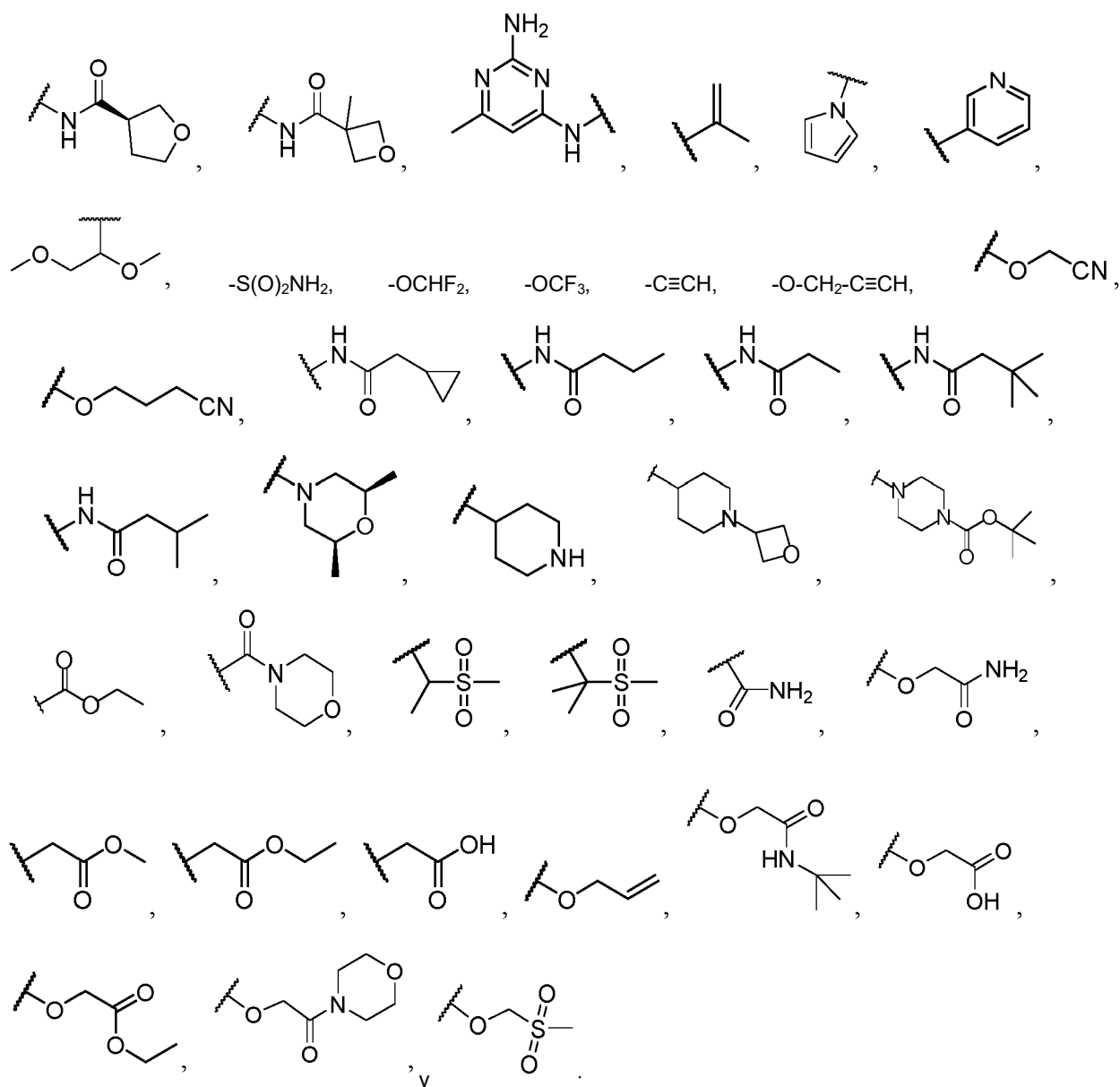
10 11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{2i} es Cl y cada uno de R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CF_3$,



15 COOH,

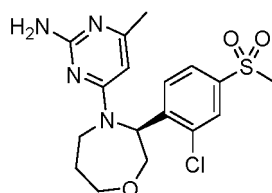




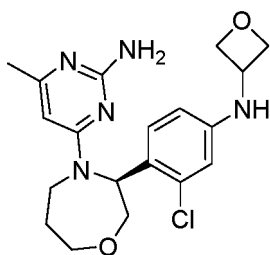


12. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos representados en las Tablas 1, 2 y 2A.

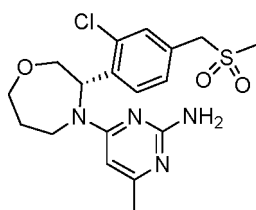
13. El compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos



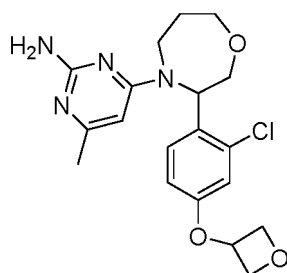
I-68,



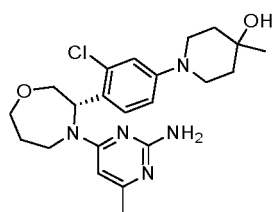
I-215,



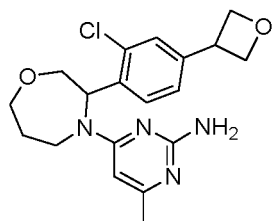
I-224,



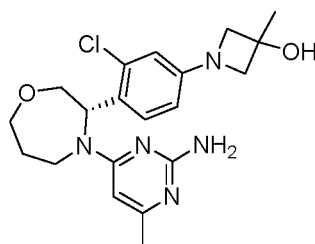
I-231,



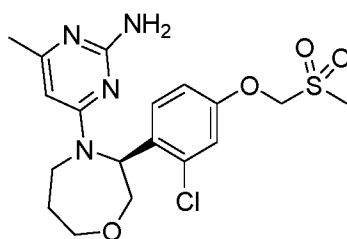
I-242,



I-255,

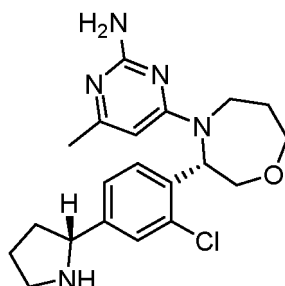


I-261,



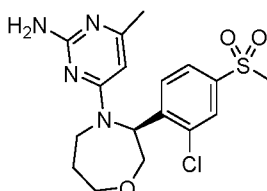
D-1,

5 y



D-90.

10 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es



I-68.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno proliferativo

celular en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente dicho compuesto o composición farmacéutica.

17. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 16, comprendiendo además dicho uso determinar el nivel de expresión de wolframina (WFS1).

5 18. El compuesto o composición para el uso de las reivindicaciones 16 o 17, en donde el trastorno proliferativo celular es cáncer; o:

10 en donde el trastorno proliferativo celular se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), mieloma, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer pancreático, carcinoma de células renales y melanoma.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método para inducir estrés al RE en un paciente que lo necesite, que comprende administrar dicho compuesto o composición a dicho paciente; o:

15 Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para inducir una respuesta a proteínas desplegadas (UPR) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente dicho compuesto o composición.

20 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método para provocar la liberación de calcio del retículo endoplásmico (RE) a través de un supuesto canal de Ca^{2+} conocido como wolframina (WFS1) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente dicho compuesto o composición.