

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 560**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/26** (2006.01)

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2017 PCT/US2017/049768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2018 WO18045246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2017 E 17765033 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023 EP 3507275**

54 Título: **Agonistas del receptor CXCR3**

30 Prioridad:

**02.09.2016 US 201662383202 P**

**29.03.2017 US 201762478496 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.10.2023**

73 Titular/es:

**RECEPTOS LLC (100.0%)**  
**430 East 29th Street, 14 Floor**  
**New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**YEAGER, ADAM;**  
**TURNBULL, PHILIP;**  
**ZHANG, LIN;**  
**FAN, JUNHUA;**  
**TAMIYA, JUNKO;**  
**STEINBERG, MARCOS;**  
**FOWLER, TOM;**  
**BENELKEBIR, HANAE;**  
**PASCERI, RAFFAELE;**  
**IEVA, MARIA;**  
**GRANT, KEVAN y**  
**TRAN, YANG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 950 560 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

Agonistas del receptor CXCR3

## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

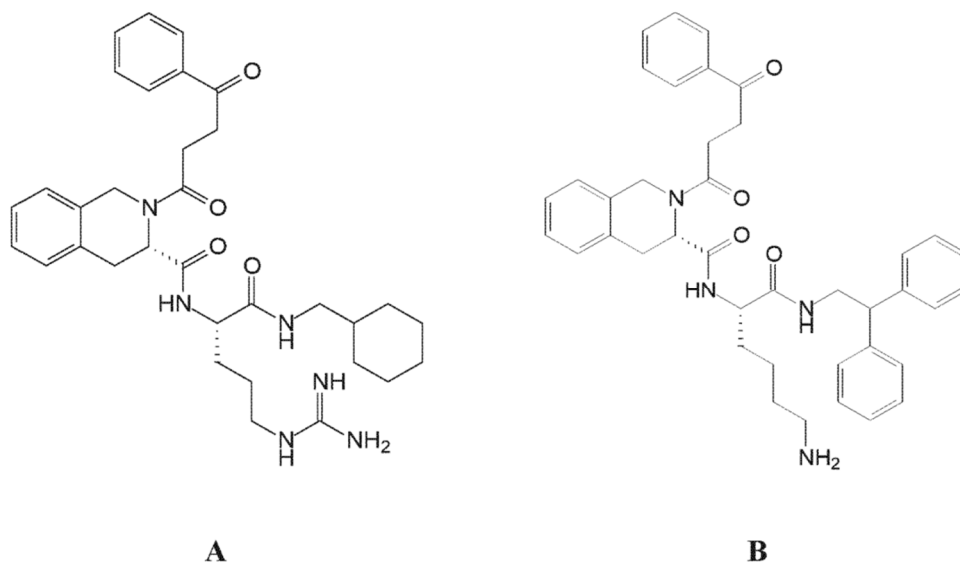
**[0001]** Esta divulgación está dirigida a agonistas de molécula pequeña del receptor de quimioquinas CXCR3, y productos que los contienen, para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección.

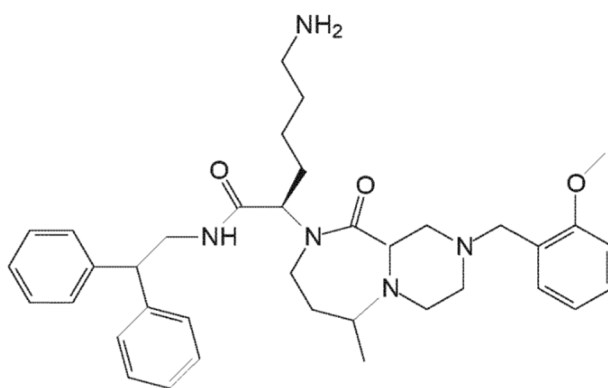
## 10 ANTECEDENTES

**[0002]** El receptor de quimiocinas CXCR3 es un miembro de la superfamilia de siete receptores acoplados a proteína G (GPCR) que abarcan transmembrana. CXCR3 se expresa principalmente en linfocitos T activados y células NK. CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10 y CXCL11/I-TAC, los ligandos de quimioquinas naturales para CXCR3, participan en la dirección de las células T activadas y otras células, como las células NK, a los sitios de inflamación. CXCR3 se ha implicado en la inflamación mediada por células Th1, y se ha demostrado la regulación positiva de CXCR3 en una serie de enfermedades que involucran a las células T, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la esclerosis múltiple (EM), la artritis reumatoide (AR) y la diabetes, para nombrar unos pocos.

**[0003]** Los agonistas del receptor CXCR3 inhiben la migración de linfocitos T activados y células NK. Como se describe por O'Boyle et al ("El agonista del receptor de quimioquinas CXCR3 previene la migración de células T humanas en un modelo humanizado de inflamación artrítica", PNAS, 109(12):4598-4603, 2012), se puede inducir la desensibilización generalizada del receptor de quimioquinas mediante la estimulación específica de un receptor CXCR3 en la superficie de las células T activadas, lo que da como resultado la inhibición de la respuesta inflamatoria que normalmente se produce. En efecto, los agonistas del receptor CXCR3 pueden actuar como antagonistas funcionales a través de la desensibilización del receptor de quimiocinas.

**[0004]** Se han realizado esfuerzos previos dirigidos a la identificación de moléculas pequeñas agonistas de CXCR3, dando como resultado la identificación de varios compuestos. Como lo describen Stroke et al ("Identificación de agonistas del receptor CXCR3 en bibliotecas combinatorias de moléculas pequeñas", Comunicación de investigación bioquímica y biofísica, 349: 221-228, 2006), la detección de alto rendimiento de bibliotecas combinatorias codificadas ha identificado dos clases de receptor agonistas. En una clase, se han identificado los compuestos A y B, mientras que la otra clase incluye el compuesto C:





C

**[0005]** Aunque se han hecho avances en este campo, sigue existiendo una necesidad significativa de agonistas de molécula pequeña de CXCR3 y tales compuestos para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección. La presente divulgación satisface estas y otras necesidades, como se describe con más detalle en la siguiente descripción detallada.

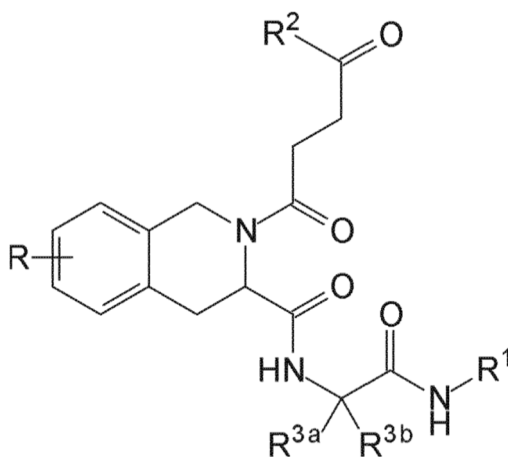
**[0006]** DJ Scholten et al "Caracterización farmacológica de un agonista de molécula pequeña para el receptor de quimioquinas CXCR3" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 166, núm. 3, 8 de mayo de 2012 (2012-05-08), páginas 898-911 informa que VUF10661 actuó como un agonista parcial en la quimiotaxis mediada por CXCR3, se unió a CXCR3 de forma alostérica en ensayos de unión de ligandos y activó proteínas Gi con la misma eficacia como CXCL11 en el ensayo de unión y cAMP de [35S]-GTPγS, mientras que reclutó más b-arrestin1 y b-arrestin2 para los receptores CXCR3 que la quimiocina.

**[0007]** Ilana Stoke et al "Identification of CXCR3 receptor agonists in combinatorial small-molecule library", Biochemical and Biophysical Research Communications, vol 349, 11 de agosto de 2006 (2006-08-11), páginas 221-228, describe "dos clases de agonistas de los receptores, basados en plantillas de tetrahydroquinolina y piperidinil diazepanona". Maikel Wijtmans et al "Sutilezas químicas en la modulación de moléculas pequeñas de la función del receptor de péptidos: el caso de los ligandos de tipo biarilo CXCR3", Journal of Medicinal Chemistry, vol 55, no. 23, 13 de diciembre de 2012 (2012-12-13), páginas 10572-10583, describe agonistas no peptidomiméticos en CXCR3 (VUF11222 y VUF11418).

#### RESUMEN DE LA INVENCION

**[0008]** La presente descripción se refiere generalmente a compuestos que sirven como agonistas del receptor de quimiocinas CXCR3, así como a composiciones que los contienen, y a métodos para su preparación, y dichos compuestos y composiciones para uso en métodos para tratar una enfermedad. o condición.

**[0009]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula I, incluidos los estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se definen a continuación.

[0010] Como se usa en este documento, cualquier compuesto también se puede proporcionar como un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o un fármaco. sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

[0011] En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0012] En una forma de realización, se proporciona la preparación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula I, por ejemplo, para usar en un método para tratar una enfermedad o afección.

[0013] En una forma de realización, se proporciona un método *in vitro* de agonismo del receptor CXCR3 que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende el mismo.

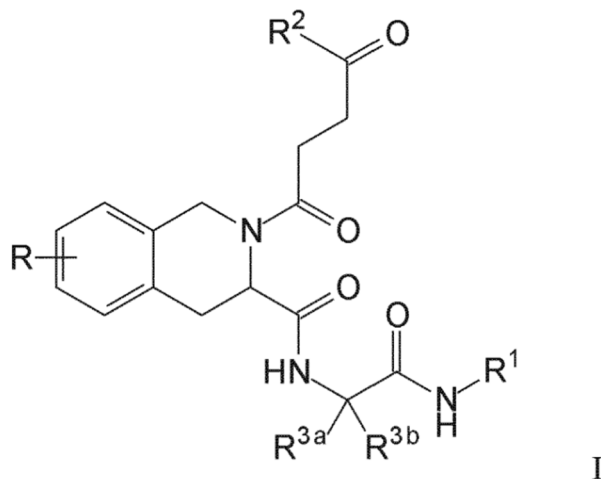
[0014] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende el mismo para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto para el cual está médicamente indicado el agonismo del receptor CXCR3, dicho método que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende el mismo.

[0015] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para tratar la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende la misma.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “ella” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0017] En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula I, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

R es hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo o -OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y está sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo y está sustituido con 0-3 grupos R<sup>5</sup>,

o R<sup>2</sup> es -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>3b</sup> es un resto de carbono que contiene nitrógeno o amina, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno,

o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cíclico que contiene nitrógeno o amina. resto de carbono, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son, cada vez que aparecen, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, heterociclilo, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>N<sup>7</sup> o -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada vez que aparecen, hidrógeno o alquilo; y

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>9</sup> es alquilo o arilo sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>,

o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido con 0-



4 grupos R<sup>4</sup> y opcionalmente sustituido con oxo (=O) o tioxo (=S).

**[0018]** Como se usa en el presente documento, los grupos “alquilo” incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificados y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 12 carbonos (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o, en algunas formas de realización, de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o, en algunas formas de realización, de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En el caso de cicloalquilo grupos, tales grupos tienen de 3 a 20 átomos de carbono como se define más específicamente a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo.

**[0019]** Los grupos “alquenilo” incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y cíclicos como se define anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas formas de realización, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, vinilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros.

**[0020]** Los grupos “alquinilo” incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas formas de realización, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>) y -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), entre otros.

**[0021]** Los grupos “cicloalquilo” son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituida o no sustituida, donde el anillo está completamente saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, donde si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi en el anillo no dan lugar a aromaticidad. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras formas de realización el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos como norbornilo, grupos adamantilo, bornilo, camfenilo, isocamfenilo y carenilo, y anillos condensados tales como decalinilo.

**[0022]** Los grupos “(cicloalquil)alquilo”, también denominados “cicloalquilalquilo”, son grupos alquilo como se define anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente.

**[0023]** El término “cicloalquenilo” solo o en combinación indica un grupo alquenilo cíclico en el que está presente al menos un doble enlace en la estructura del anillo. Los grupos cicloalquenilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Así, por ejemplo, los grupos cicloalquenilo incluyen grupos ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclohexadienilo, así como sistemas de anillos policíclicos y/o puente tales como adamantina.

**[0024]** Los grupos “(cicloalquenil)alquilo”, también denominados “cicloalquilalquilo”, son grupos alquilo como se define anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo cicloalquenilo como se define anteriormente.

**[0025]** Los términos “carbocíclico” y “carbociclilo” indican una estructura de anillo en la que los átomos del anillo son carbono. En algunas formas de realización, el carbociclilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras formas de realización el número de átomos de carbono en el anillo es 4, 5, 6 o 7. Carbociclilo incluye, por ejemplo, cicloalquilo y cicloalquenilo.

**[0026]** Los grupos “(carbocicilil)alquilo”, también denominados “carbocicililalquilo”, son grupos alquilo como se define anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un carbociclilo como se define anteriormente.

**[0027]** Un “carbociclilo no aromático” o un “carbocicililalquilo no aromático” es un grupo en el que el anillo carbocíclico del carbociclilo o carbocicililalquilo es un carbociclilo completamente saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, en el que si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi del anillo carbocíclico no dan lugar a aromaticidad.

**[0028]** Los grupos “arilo” son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Así, los grupos arilo incluyen grupos fenilo, azulenilo, heptalenilo, bifenilo, indacenilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftacenilo, crisenilo, bifenilenilo, antracenilo y naftilo. En algunas formas de realización, los grupos arilo contienen de 6 a 14 carbonos en las partes del anillo de los grupos. La frase “grupos arilo” incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

**[0029]** Los grupos “aralquilo” son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se define anteriormente en los que un átomo

de hidrógeno de un grupo alquilo, alqueno o alquino se reemplaza con un grupo arilo como se define anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo (-CH<sub>2</sub>fenilo), feniletilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenilo) y feniletileno (-CH=CHfenilo) y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo. Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos en el resto arilo, el resto alquilo, alqueno o alquino, o en ambos.

**[0030]** Los grupos “heterociclilo” o “heterocíclico” incluyen restos de anillos aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros del anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo como N, O, S o P. En algunas formas de realización, heterociclilo los grupos incluyen de 3 a 20 miembros del anillo, mientras que otros grupos tienen de 3 a 15 miembros del anillo, incluidos, por ejemplo, sistemas de un solo anillo que contienen 5, 6 o 7 miembros del anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero no es necesario que cada anillo en un sistema policíclico contenga un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo de dioxolano y un sistema de anillo de benzodioxolano (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado de este documento. Un grupo heterociclilo designado como C<sub>2</sub>-heterociclilo puede ser un anillo 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. Asimismo, un heterociclilo C<sub>4</sub> puede ser un anillo 5 con un heteroátomo, un anillo 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suman para igualar el número total de átomos del anillo.

**[0031]** El término “heterociclilo” incluye especies de anillos condensados que incluyen aquellas que tienen grupos aromáticos y no aromáticos condensados. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos y/o puente que contienen un heteroátomo como quinuclidil y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Un grupo heterociclilo como se define aquí puede ser un grupo heteroarilo o un grupo parcial o grupo cíclico completamente saturado que incluye al menos un heteroátomo en el anillo. Los grupos heterociclilo incluyen grupos pirazino, pirimidino, piridazino, tiadiazolo, oxadiazolo, imidazolino, hexahidropirimidino, diazepano, triazino, imidazolo, pirrolidino, furano, tetrahydrofurano, tetrahydro-2H-pirano, dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino, pirrolo, pirazolo, triazolo, tetrazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, piridino, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, dihydrobenzofurano, indolo, dihydroindolo, azaindolo, indazolo, bencimidazolo, azabencimidazolo, benzoxazolo, benzotiazolo, benzotiadiazolo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianftaleno, purino, xantino, adenino, guanino, quinolino, isoquinolino, tetrahydroquinolino, quinoxalino y quinazolino.

**[0032]** Los grupos “heteroarilo” son restos de anillos aromáticos que contienen 5 o más miembros del anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo como N, O y S. Un grupo heteroarilo designado como C<sub>2</sub>-heteroarilo puede ser un anillo 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos y así sucesivamente. Asimismo, un heteroarilo C<sub>4</sub> puede ser un anillo 5 con un heteroátomo, un anillo 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suman para igualar el número total de átomos del anillo. Los grupos heteroarilo incluyen grupos tales como grupos pirrolo, pirazolo, piridino, piridazino, pirimidino, pirazino, pirazino, pirimidino, tiadiazolo, imidazolo, oxadiazolo, tienilo, triazolo, tetrazolo, tiazolo, tiofeno, oxazolo, isoxazolo, benzotiofeno, benzofurano, indolo, azaindolo, indazolo, bencimidazolo, azabencimidazolo, benzoxazolo, benzotiazolo, benzotiadiazolo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianftaleno, purino, xantino, adenino, guanino, quinolino, isoquinolino, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, quinoxalino y quinazolino. Los términos “heteroarilo” y “grupos heteroarilo” incluyen compuestos de anillos fusionados en los que al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluidos tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, indolo y 2,3-dihydroindolo.

**[0033]** Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolo, N-hidroxitriazolo, N-hidroxiimidazolo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofeno (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolo, oxadiazolo (1,2,4-oxadiazolo, 1,3,4-oxadiazolo), tiadiazolo (1,2,4-tiadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo), isoxazolo, quinazolino, fluoreno, xantenilo, isoindano, benzhidrido, acridino, tiazolo, pirrolo (2-pirrolo), pirazolo (3-pirazolo), imidazolo (1-imidazolo, 2-imidazolo, 4-imidazolo, 5-imidazolo), triazolo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolo (2-oxazolo, 4-oxazolo, 5-oxazolo), tiazolo (2-tiazolo, 4-tiazolo, 5-tiazolo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidino (2-pirimidino, 4-pirimidino, 5-pirimidino, 6-pirimidino), pirazino, piridazino (3-piridazino, 4-piridazino, 5-piridazino), prazolo[1,5-α]piridinilo, quinolo (2-quinolo, 3-quinolo, 4-quinolo, 5-quinolo, 6-quinolo, 7-quinolo, 8-quinolo), isoquinolo (1-isoquinolo, 3-isoquinolo, 4-isoquinolo, 5-isoquinolo, 6-isoquinolo, 7-isoquinolo, 8-isoquinolo), benzo[b]furano (2-benzo[b]furano, 3-benzo[b]furano, 4-benzo[b]furano, 5-benzo[b]furano, 6-benzo[b]furano, 7-benzo[b]furano), isobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[b]furano (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furano), benzo[b]tiofeno (2-benzo[b]tiofeno, 3-benzo[b]tiofeno, 4-benzo[b]tiofeno, 5-benzo[b]tiofeno, 6-benzo[b]tiofeno, 7-benzo[b]tiofeno), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno), indolo (1-indolo, 2-indolil, 3-indolil, 4-indolil, 5-indolil, 6-indolil, 7-indolil), indazol (1-indazolil, 3-indazolil, 4-indazolil, 5-indazolil, 6-indazolil, 7-indazolil), bencimidazolo (1-bencimidazolo, 2-bencimidazolo, 4-bencimidazolo, 5-bencimidazolo, 6-bencimidazolo, 7-bencimidazolo, 8-bencimidazolo), benzoxazolo (1-benzoxazolo, 2-benzoxazolo), benzotiazolo (1-benzotiazolo, 2-benzotiazolo, 4-benzotiazolo, 5-benzotiazolo, 6-benzotiazolo, 7-benzotiazolo), benzo[d]isoxazolo, carbazolo (1-carbazolo, 2-carbazolo, 3-carbazolo, 4-carbazolo), 5H-dibenzo[b,f]azepina (5H-dibenzo[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepine-2-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepine-3-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenzo

[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5Hdibenzo[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-SH-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-SH-dibenz[b,f]azepina-S-ilo), y similares.

**[0034]** Los grupos “heterocicilalquilo” son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se define anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza con un enlace a un grupo heterocicilo como se define anteriormente. Los grupos heterocicilo alquilo representativos incluyen furan-2-il metil, furan-3-il metil, piridin-2-il metil ( $\alpha$ -picolil), piridin-3-il metil ( $\beta$ -picolil), piridin-4-il metil ( $\gamma$ -picolilo), tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo. Los grupos heterocicilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heterocicilo, el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, o en ambos.

**[0035]** Los grupos “heteroarilalquilo” son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se define anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza con un enlace a un grupo heteroarilo como se define anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, o en ambos.

**[0036]** Un heterocicilo, heteroarilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo “opcionalmente sustituido” se refiere a un heterocicilo, heteroarilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo como se define anteriormente que no tiene sustituyentes adicionales (es decir, sin sustituir) o tiene uno o más sustituyentes (es decir, sustituidos), en donde tales sustituyentes independientemente uno o más grupos  $R^4$  como se define anteriormente, y en el caso de un solo átomo de carbono que lleva dos sustituyentes incluye oxo (=O) y tioxo (=S).

**[0037]** Por un “sistema de anillos”, como se usa el término en este documento, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que puede estar sustituido con grupos sin anillo o con otros sistemas de anillos, o ambos, que pueden estar completamente saturados, parcialmente insaturados, completamente insaturados o aromáticos, y cuando el sistema de anillos incluye más de un solo anillo, los anillos pueden fusionarse, puente o espirocíclico. Por “espirocíclico” se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están fusionados en un solo átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.

**[0038]** Un “anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático”, tal como se utiliza aquí, se refiere a un sistema de anillos que incluye un anillo insaturado que posee  $4n+2$  electrones  $\pi$ , o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) del mismo. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos fusionados, puenteados o espiro adicionales que no son en sí mismos aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahidronaftaleno son ambos un “anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático” dentro del significado de este documento. Además, por ejemplo, un benzo-[2.2.2]-bicyclooctano es también un “anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático” dentro del significado de este documento, que contiene un anillo de fenilo fusionado con un sistema bicíclico con puente. Un anillo completamente saturado no tiene dobles enlaces y es carbocíclico o heterocíclico dependiendo de la presencia de heteroátomos dentro del significado de este documento.

**[0039]** Cuando se dice que dos grupos “R” se unen o toman juntos para formar un anillo, se quiere decir que junto con el átomo de carbono o un átomo que no es de carbono (por ejemplo, un átomo de nitrógeno), al *que* están unidos, pueden formar un sistema de anillos. En general, están unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 7 miembros o un anillo de 5 a 7 miembros. Los ejemplos específicos son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidinilo, piperazinilo, pirolidinilo, pirrolilo, piridinilo.

**[0040]** El término “alcoxi” se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluido un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, n-noniloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

**[0041]** Los términos “ariloxi” y “arilalcoxi” se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno ya un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

**[0042]** Un grupo “acilo”, tal como se usa el término en este documento, se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en el que el grupo está unido a través del átomo de carbono del carbonilo. El átomo de carbono del carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede formar parte de un grupo alquilo, arilo, aralquil cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similar. En el caso especial en el que el átomo de carbono del carbonilo está unido a hidrógeno, el grupo es un grupo “formilo”, un grupo acilo como se define aquí el término. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir enlaces dobles o triples dentro del significado de este documento. Un grupo acrililo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado aquí. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado del presente documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoílo y acrililo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono del carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina grupo “haloacilo”. Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

**[0043]** El término “amina” incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula  $N(\text{grupo})_3$  en la que cada grupo puede ser independientemente H o no H, como alquilo, arilo y similares. Las aminas incluyen  $R-NH_2$ , por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas;  $R_2NH$  en el que cada R se selecciona independientemente, como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterocicilaminas y similares; y  $R_3N$  donde cada R se selecciona independientemente, tales como triarquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas y similares. El término “amina” también incluye iones de amonio como se usa en este documento.

**[0044]** Un grupo “amino” es un sustituyente de la forma  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-NR_3^+$ , en el que cada R se selecciona independientemente, y formas protonadas de cada uno. En consecuencia, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino puede verse como una amina.

**[0045]** Un ion “amonio” incluye el ion amonio no sustituido  $NH_4^+$ , pero a menos que se especifique lo contrario, también incluye cualquier forma de amina protonada o cuaternizada. Así, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones de amonio y aminas, dentro del significado de este documento.

**[0046]** El término “amida” (o “amido”) incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos  $-C(O)NR_2$  y  $-NRC(O)R$ , respectivamente. Por lo tanto, los grupos amida incluyen grupos carbamoilo ( $-C(O)NH_2$ ) y grupos formamida ( $-NHC(O)H$ ). Un grupo “carboxamido” es un grupo de fórmula  $C(O)NR_2$ , en la que R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

**[0047]** El término “hidroxilo” se refiere a un grupo  $-OH$ .

**[0048]** El término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo  $-alquil-OH$ .

**[0049]** El término “ciano” se refiere a un grupo  $-CN$ .

**[0050]** El término “carbonilo” se refiere a un grupo  $-C(=O)-$ .

**[0051]** “Halo”, “halógeno” y “haluro” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

**[0052]** El término “perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos perhaloalquilo incluyen  $-CF_3$  y  $-C(CF_3)_3$ . El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que algunos pero no necesariamente todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo incluyen  $-CHF_2$  y  $-CH_2F$ .

**[0053]** El término “perhaloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno átomos. Los grupos perhaloalcoxi incluyen  $-OCF_3$  y  $-OC(CF_3)_3$ . El término “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi donde algunos pero no necesariamente todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalcoxi incluyen  $-OCHF_2$  y  $-OCH_2F$ .

**[0054]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un compuesto neutro, o en forma de ácido libre o base libre. Alternativamente, los compuestos descritos en el presente documento pueden asociarse con un contraión y estar en forma de sal. En una forma de realización, el compuesto está en forma de una sal “farmacéuticamente aceptable”, que se refiere a una sal que posee perfiles de toxicidad dentro de un rango que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas.

**[0055]** Un “hidrato” es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Tal como se utiliza aquí el término, “hidrato” se refiere a una forma sólida (*es decir*, un compuesto en solución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato tal como se utiliza aquí el término).

**[0056]** Un “solvato” es una composición similar excepto que un disolvente distinto del agua reemplaza al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un “alcoholato”, que nuevamente puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Como el término se usa aquí, un “solvato” se refiere a una forma sólida (*es decir*, un compuesto en solución en un disolvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato como se usa el término aquí).

**[0057]** El término “isótopo” se refiere a átomos con el mismo número de protones pero un número diferente de neutrones, y un isótopo de un compuesto de fórmula (I) incluye cualquier compuesto en el que uno o más átomos se reemplazan por un isótopo de ese átomo. Por ejemplo, el carbono 12, la forma más común de carbono, tiene seis protones y seis neutrones, mientras que el carbono 13 tiene seis protones y siete neutrones, y el carbono 14 tiene seis protones y ocho neutrones. El hidrógeno tiene dos isótopos estables, el deuterio (un protón y un neutrón) y el tritio (un protón y dos neutrones). Mientras que el flúor tiene varios isótopos, el flúor 19 es el más longevo. Por lo tanto, un isótopo de un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I) incluye compuestos de fórmula (I) donde uno o más átomos de carbono 12 se reemplazan por átomos de carbono 13 y/o 14, donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio y/o tritio, y/o donde uno o más átomos de flúor están reemplazados por flúor 19.

**[0058]** Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los

expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro se describen completamente. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos Markush. Así, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, se afirma que X es bromo e Y es metilo se describen completamente.

**[0059]** Se entienden todas las formas quirales, diastereoisómeras, racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente una estereoquímica particular o una forma isómera. Los compuestos de la presente invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos asimétricos, como se desprende de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoisómeras, así como los isómeros ópticos individuales, pueden sintetizarse de manera que estén sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoisómeros, y todos ellos están dentro del alcance de ciertas formas de realización de la invención.

**[0060]** "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que ha sido sustancialmente purificado a partir del (de los) isómero(s) óptico(s) correspondiente(s) de la misma fórmula. En una forma de realización, el isómero aislado es al menos aproximadamente un 80 % puro en peso, o al menos un 80 % puro en peso, o al menos un 85 % puro en peso. En otras formas de realización, el isómero aislado es al menos 90 % puro en peso, o al menos 98 % puro en peso, o al menos 99 % puro en peso.

**[0061]** "Sustancialmente enantiomérica o diastereoisómeramente" puro significa un nivel de enriquecimiento enantiomérico o diastereoisómero de un enantiómero con respecto al otro enantiómero o diastereoisómero de al menos el 80 %, y en otras formas de realización significa más del 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %.

**[0062]** Los enantiómeros a veces se denominan isómeros ópticos porque un enantiómero puro hace girar la luz polarizada en un plano en una dirección particular. Si la luz gira en el sentido de las agujas del reloj, ese enantiómero se etiqueta como "(+)" o "d" para dextrorrotatorio, su contraparte girará la luz en sentido antihorario y se etiqueta como "(-)" o "l" para levorrotatorio.

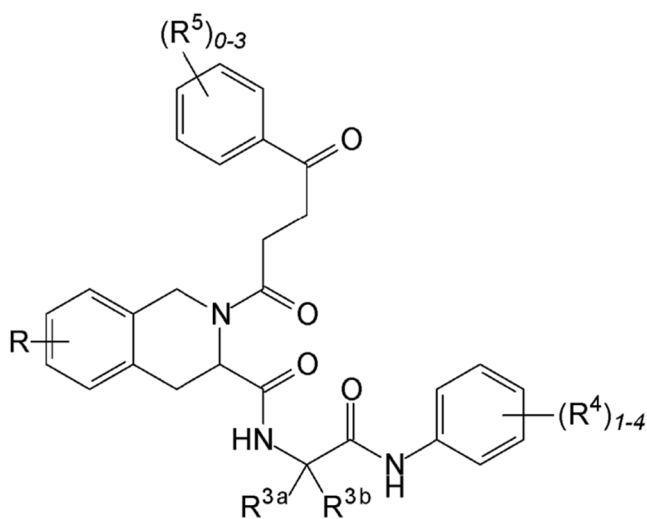
**[0063]** Los términos "racemato" y "mezcla racémica" se usan frecuentemente de forma intercambiable. Un racemato es una mezcla a partes iguales de dos enantiómeros. Un racemato está etiquetado como "(±)" porque no es ópticamente activo (es decir, no rotará la luz polarizada plana en ninguna dirección ya que sus enantiómeros constituyentes se anulan entre sí).

**[0064]** Todas las estructuras abarcadas dentro de una reivindicación son "químicamente factibles", lo que significa que la estructura representada por cualquier combinación o subcombinación de sustituyentes opcionales destinados a ser enumerados por la reivindicación es físicamente capaz de existir con al menos cierta estabilidad como puede ser determinado por las leyes de la química estructural y por la experimentación. Las estructuras que no son químicamente factibles no están dentro de un conjunto de compuestos reivindicados. Además, los isótopos de los átomos representados (como el deuterio y el tritio en el caso del hidrógeno) están incluidos dentro del alcance de esta invención.

**[0065]** Frases como "en condiciones adecuadas para proporcionar" o "en condiciones suficientes para producir" o similares, en el contexto de los métodos de síntesis, tal como se usan en el presente documento, se refieren a condiciones de reacción, como tiempo, temperatura, disolvente, concentraciones de reactivo, y similares, que están dentro de la experiencia ordinaria para que un experimentador las varíe, que proporcionan una cantidad útil o rendimiento de un producto de reacción. No es necesario que el producto de reacción deseado sea el único producto de reacción o que los materiales de partida se consuman por completo, siempre que el producto de reacción deseado pueda aislarse o utilizarse de otro modo.

**[0066]** El término "heteroátomos" como se usa en el presente documento se refiere a átomos que no son de carbono ni de hidrógeno, capaces de formar enlaces covalentes con el carbono. Los heteroátomos típicos son N, O y S. Cuando se hace referencia al azufre (S), se entiende que el azufre puede estar en cualquiera de los estados de oxidación en los que se encuentra, incluidos los sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)<sub>2</sub>-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; por lo tanto, el término "sulfona" abarca solo la forma de azufre de sulfona; el término "sulfuro" abarca sólo la forma de sulfuro (RS-R') de azufre.

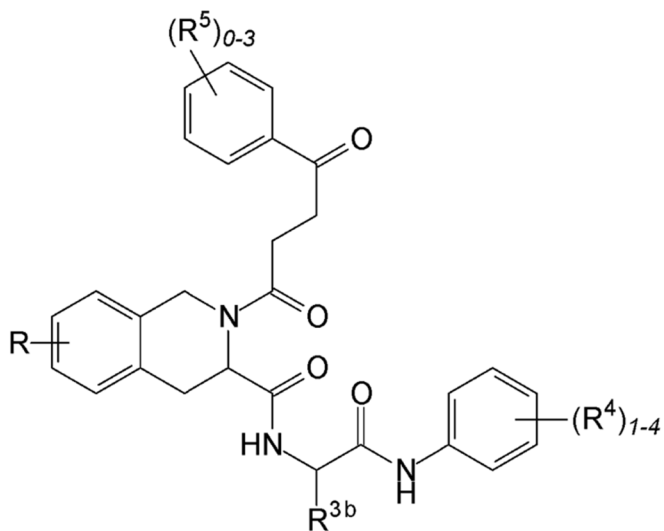
**[0067]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula II, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



II

en la que R, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen anteriormente.

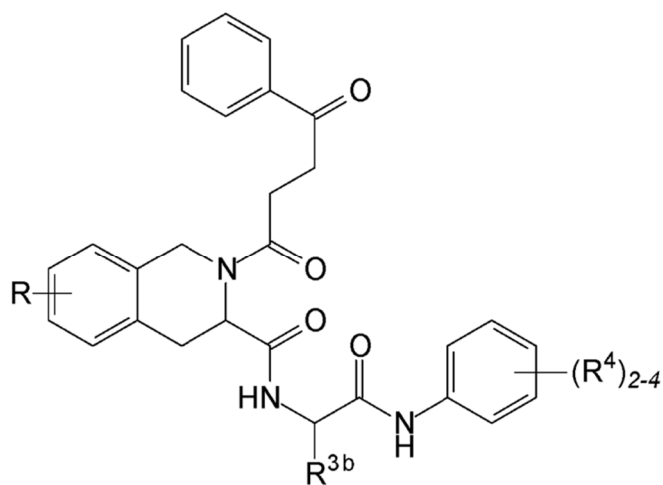
**[0068]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula III, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



III

en la que R, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen anteriormente.

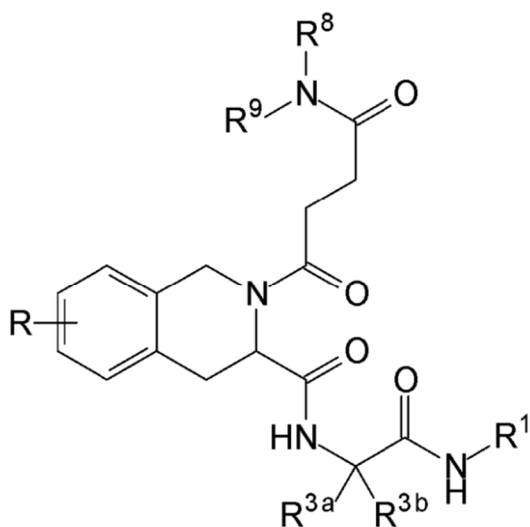
**[0069]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula IV, que incluye éster eoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



IV

en los que R, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

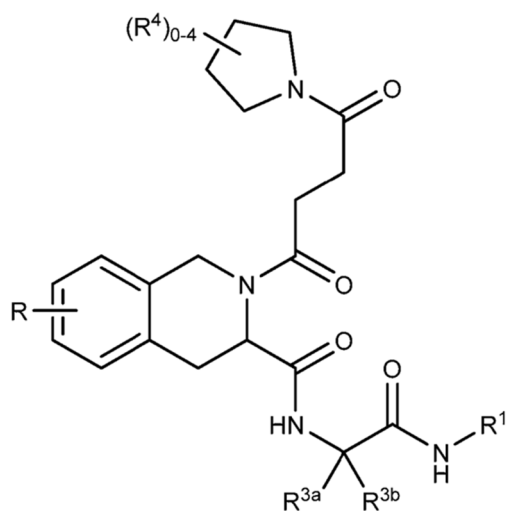
**[0070]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula V, incluidos los estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



V

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se definen anteriormente.

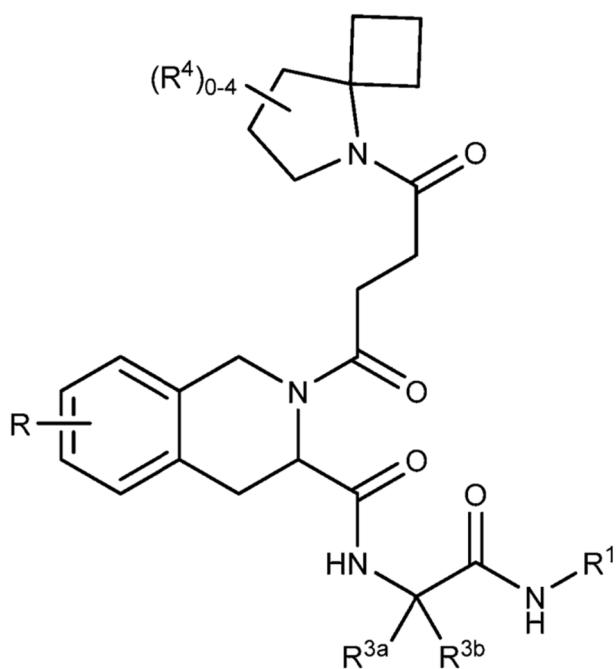
**[0071]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula VI, incluidos los estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



VI

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> se definen como anteriormente.

**[0072]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula VII, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

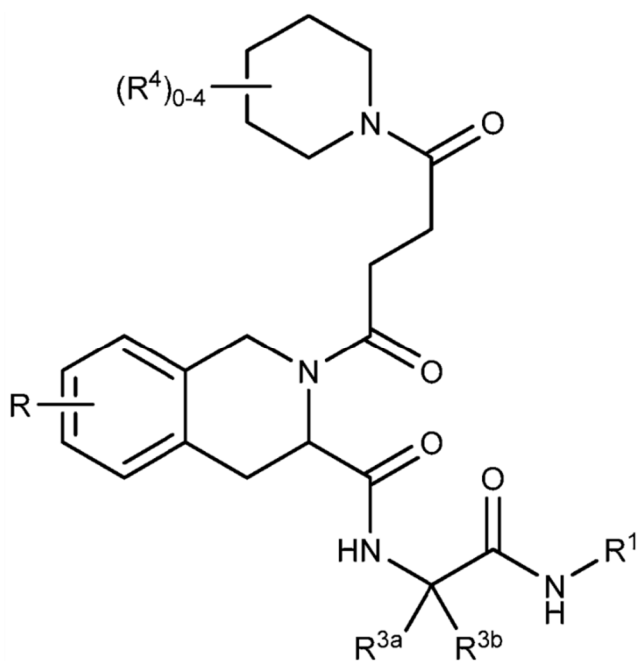


VII

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

**[0073]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente Fórmula VIII, que incluyen estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

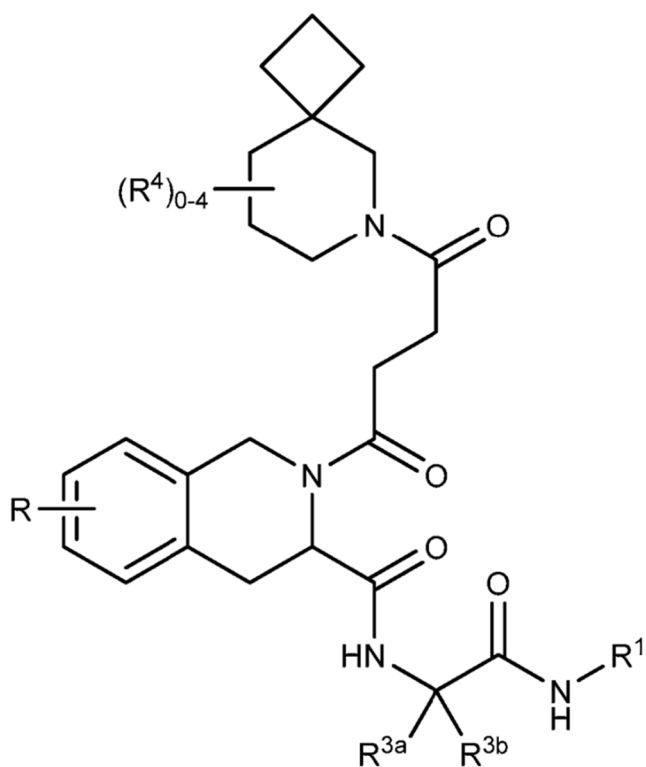




VIII

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> se definen como anteriormente.

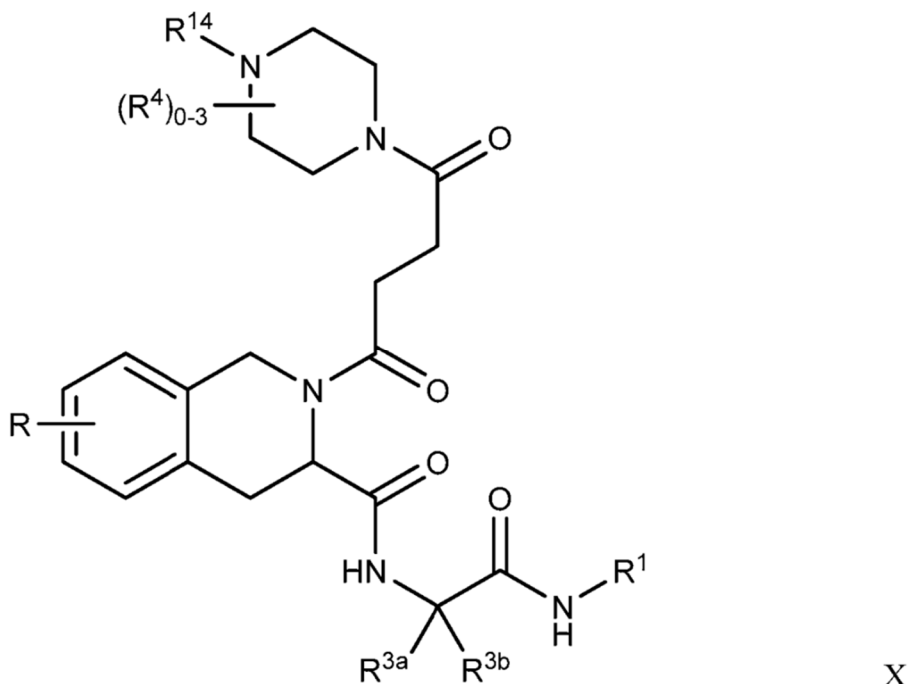
**[0074]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula IX, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



IX

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

**[0075]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente Fórmula X, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que  $R^{14}$  es H o  $R^4$  y R,  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^4$  se definen como anteriormente.

**[0076]** En las siguientes formas de realización más específicas, los diversos grupos "R" se exponen con más detalle con respecto a los compuestos de cada una de las Fórmulas I a V, según sea aplicable al grupo R que se define adicionalmente. Por ejemplo, la referencia a  $R^1$  a continuación pretende limitar aún más los compuestos de fórmulas I, V y VI, pero no las fórmulas II, III y IV (dado que  $R^1$  ya se ha limitado más en esas estructuras). De manera similar, la referencia a  $R^{3b}$  a continuación sería aplicable a cada una de las fórmulas I a VI, ya que tales estructuras enumeran  $R^{3a}$  como un grupo variable.

**[0077]** En una forma de realización,  $R^1$  es arilo.

**[0078]** En una forma de realización,  $R^1$  es arilo sustituido con 1-4 grupos  $R^4$ .

**[0079]** En una forma de realización,  $R^1$  es arilo sustituido con 0 grupos  $R^4$ .

**[0080]** En una forma de realización,  $R^1$  es heteroarilo.

**[0081]** En una forma de realización,  $R^1$  es heteroarilo sustituido con 1-4 grupos  $R^4$ .

**[0082]** En una forma de realización,  $R^1$  es heteroarilo sustituido con 0 grupos  $R^4$ .

**[0083]** En una forma de realización,  $R^1$  está sustituido con al menos un grupo  $R^4$ . En otra forma de realización,  $R^1$  está sustituido con al menos dos grupos  $R^4$ . En otra forma de realización,  $R^1$  está sustituido con al menos tres grupos  $R^4$ .

**[0084]** En una forma de realización,  $R^4$  se selecciona de halo y alquilo. En una forma de realización,  $R^4$  es halo. En otra forma de realización,  $R^4$  es alquilo.

**[0085]** En una forma de realización,  $R^1$  está sustituido con al menos tres grupos  $R^4$  seleccionados de halo y alquilo.

**[0086]** En una forma de realización,  $R^2$  es arilo.

**[0087]** En una forma de realización,  $R^2$  es heteroarilo.

**[0088]** En una forma de realización,  $R^2$  está sustituido con cero grupos  $R^5$ . En otra forma de realización,  $R^2$  está sustituido con al menos un grupo  $R^5$ . En otra forma de realización,  $R^2$  está sustituido con al menos dos grupos  $R^5$ . En otra forma de realización,  $R^2$  está sustituido con tres grupos  $R^5$ .

**[0089]** En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno.

[0090] En otra forma de realización,  $R^{3a}$  es alquilo.

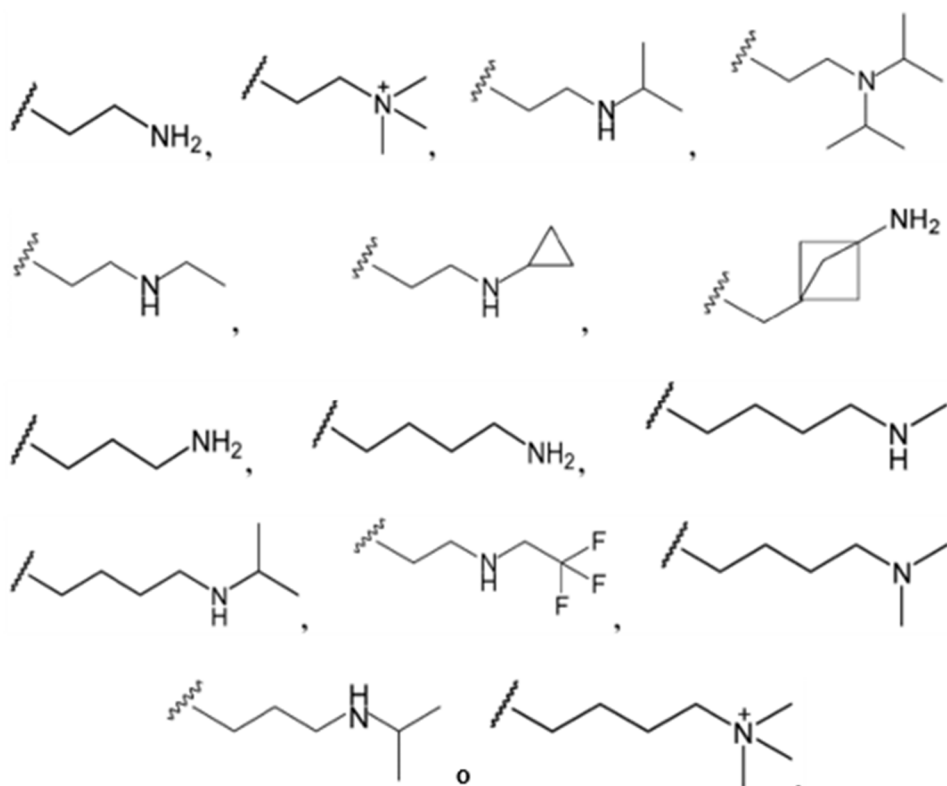
[0091] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es un resto de carbono que contiene nitrógeno o amina con al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno.

[0092] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-N+R^{10}R^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}SO_2R^{11}$ , donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente hidrógeno o  $R^4$ . En otra forma de realización,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

[0093] En otra forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$  o  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ .

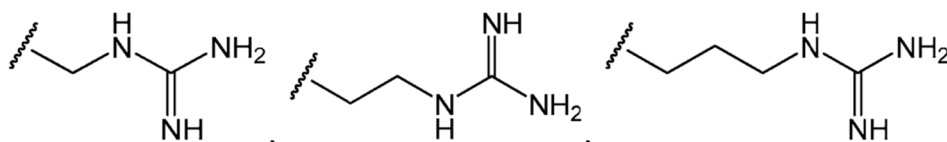
[0094] En otra forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es  $-(CH_2)_{2-4}NH_2$ .

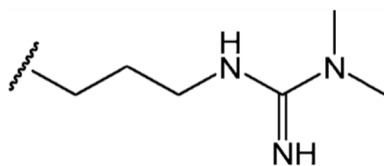
[0095] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es:



[0096] En otra forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ .

[0097] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es:





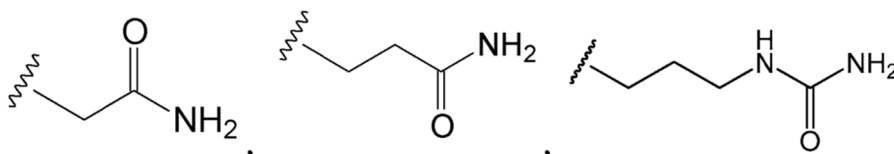
5

[0098] En otra forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$  o  $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ .

10

[0099] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es:

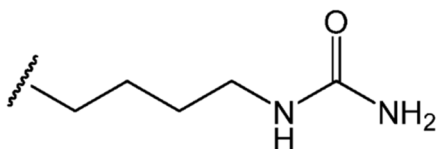
15



20

o

25



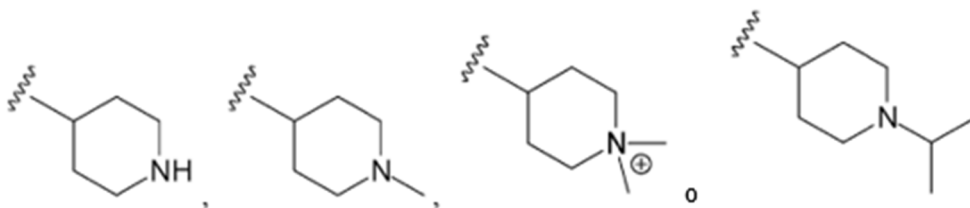
30

[0100] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

35

[0101] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es:

40



45

[0102] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

50

[0103] En una forma de realización,  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es:

55

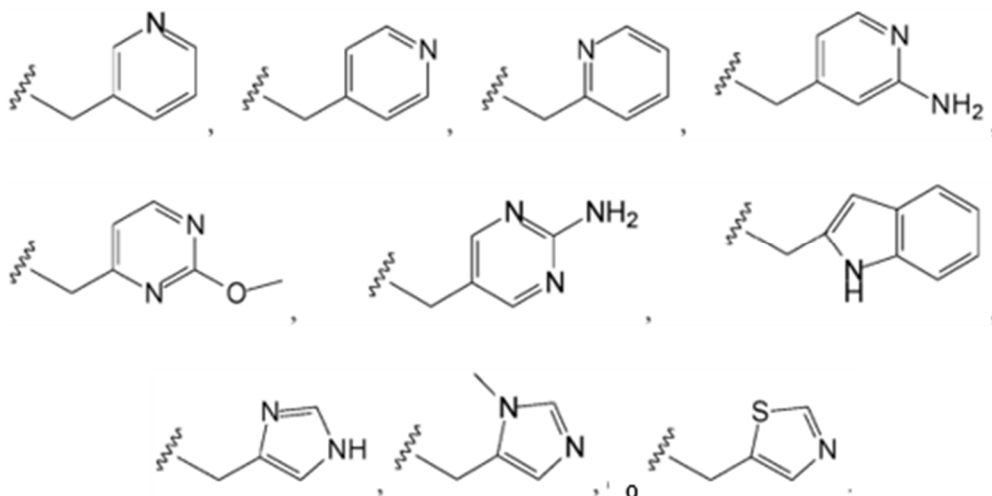
60

65

100

es

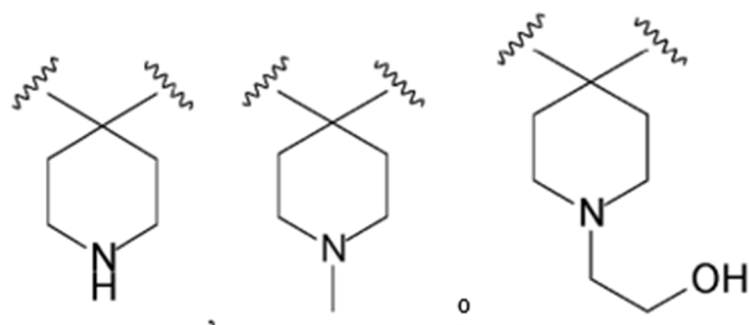
es



[0107] En una forma de realización,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un resto cíclico de carbono que contiene nitrógeno o amina, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno.

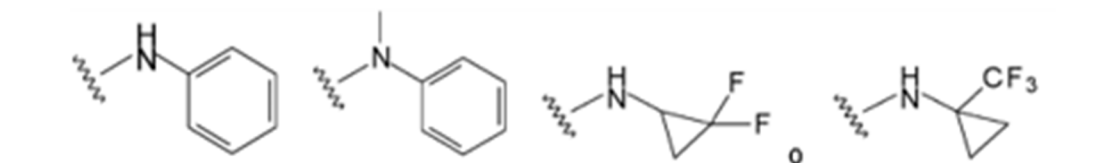
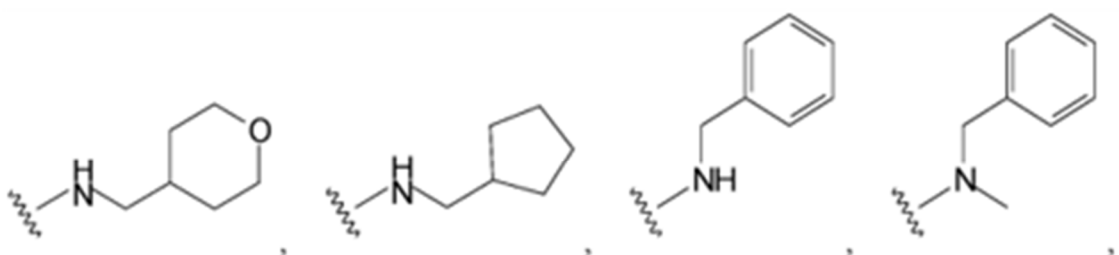
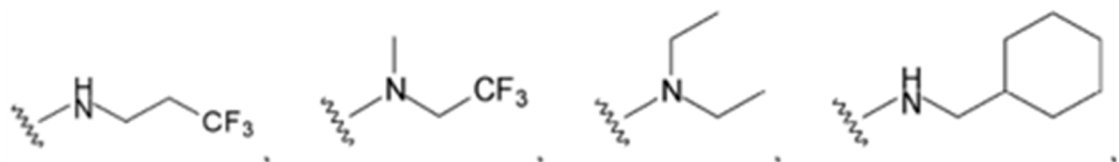
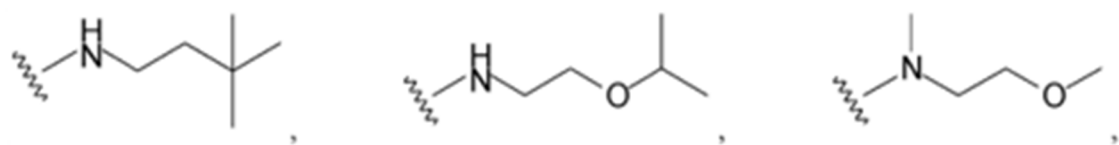
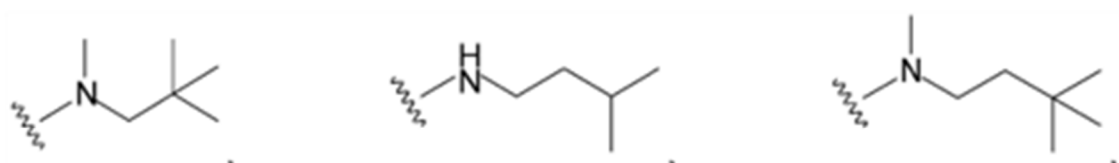
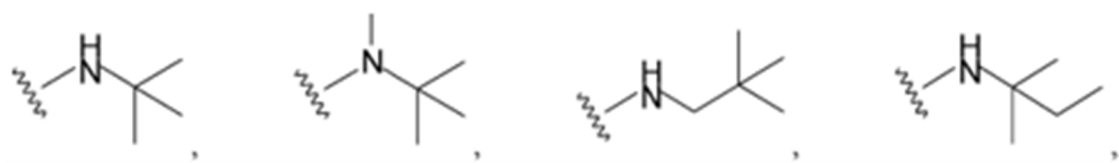
[0108] En una forma de realización,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un heterocíclico que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

[0109] En una forma de realización,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar:



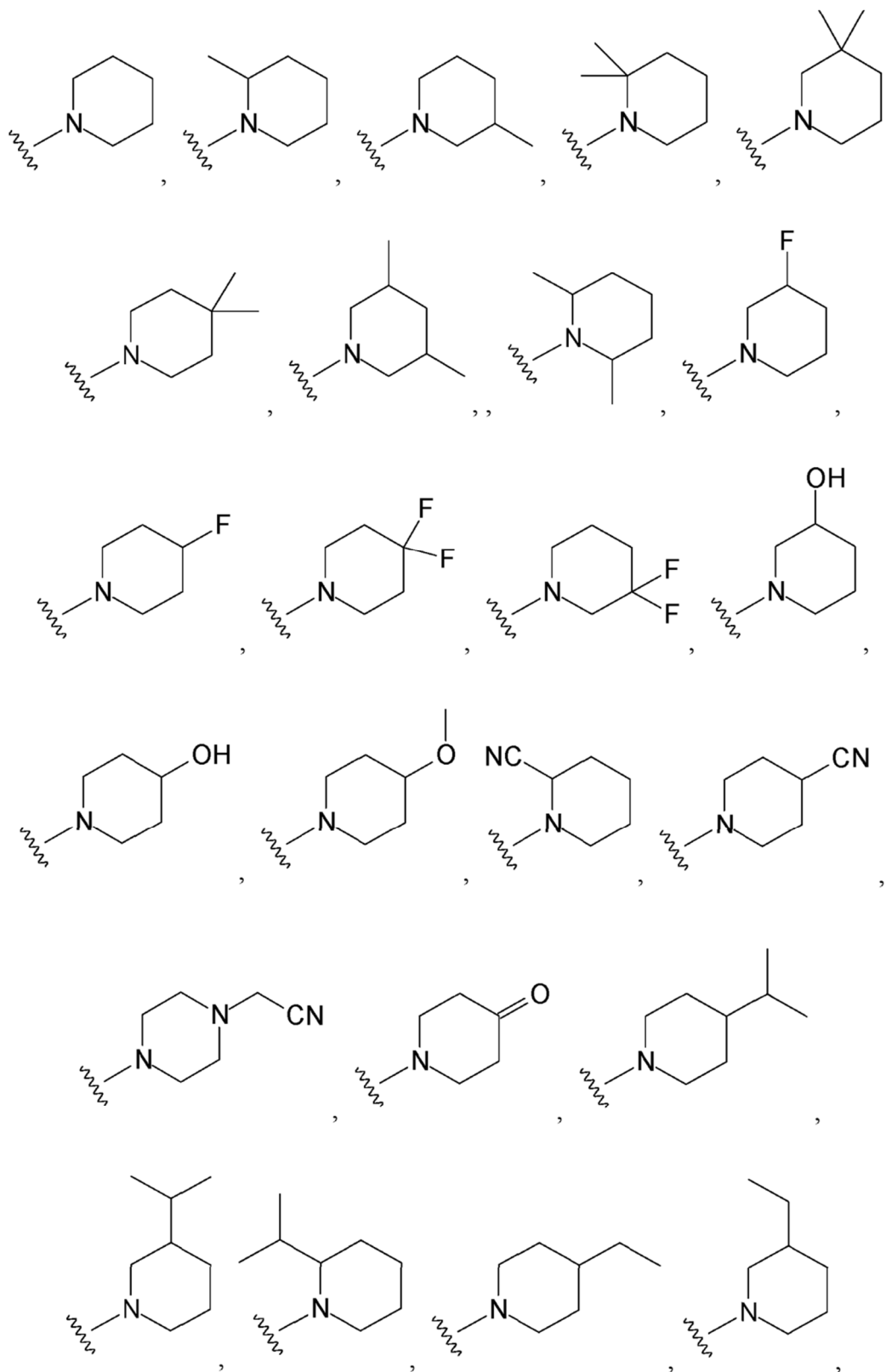
[0110] En una forma de realización,  $R^2$  es  $-NR^8R^9$ , donde  $R^8$  es hidrógeno o alquilo y  $R^9$  es alquilo o arilo sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

[0111] En una forma de realización,  $-NR^8R^9$  es:



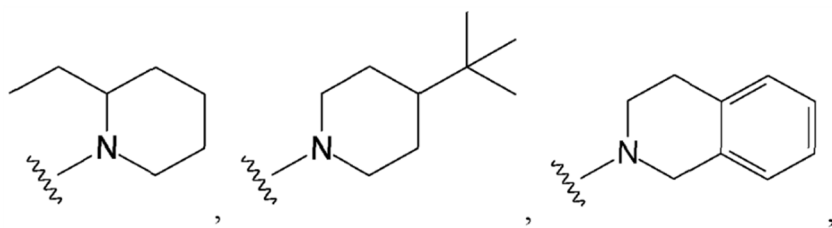
**[0112]** En una forma de realización,  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido con 0-4 grupos  $R^4$  y opcionalmente sustituido con oxo ( $=O$ ) o tioxo ( $=S$ ).

**[0113]** En una forma de realización,  $-NR^8R^9$  es:



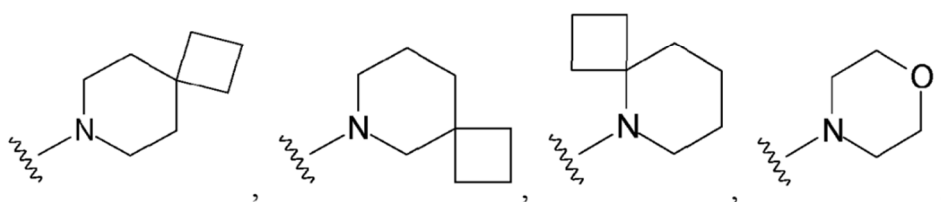


5



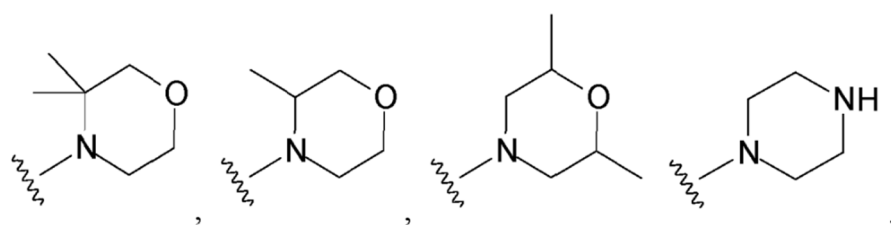
10

15



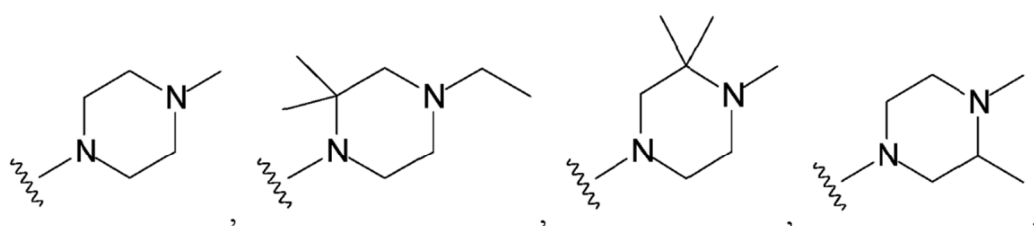
20

25



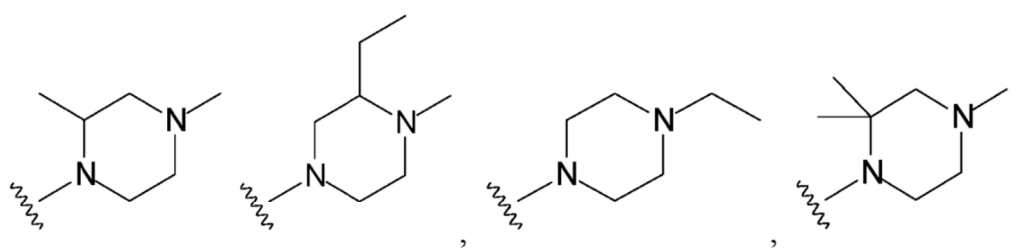
30

35



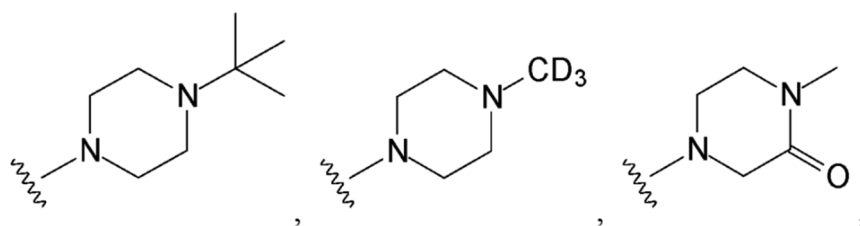
40

45



50

55



60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

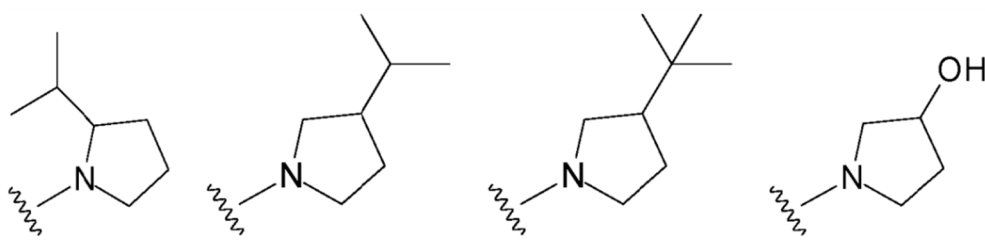
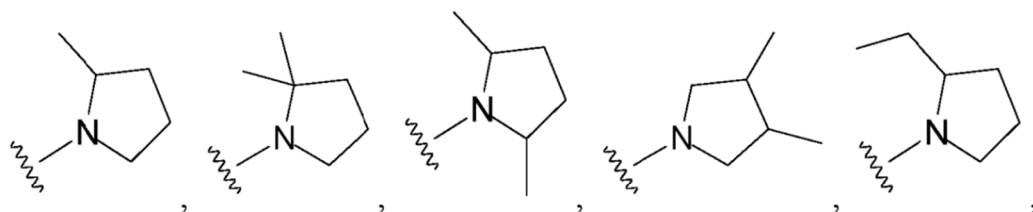
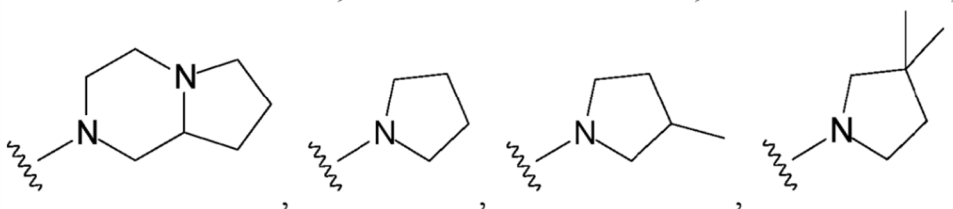
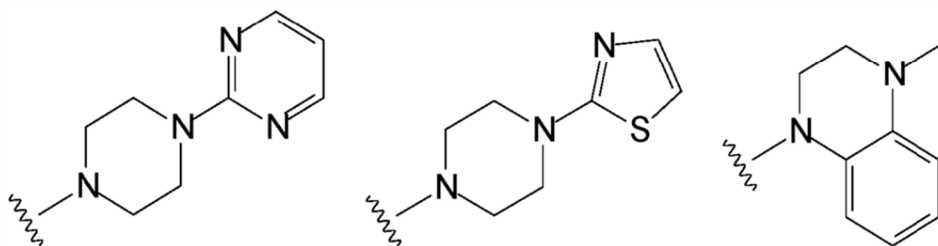
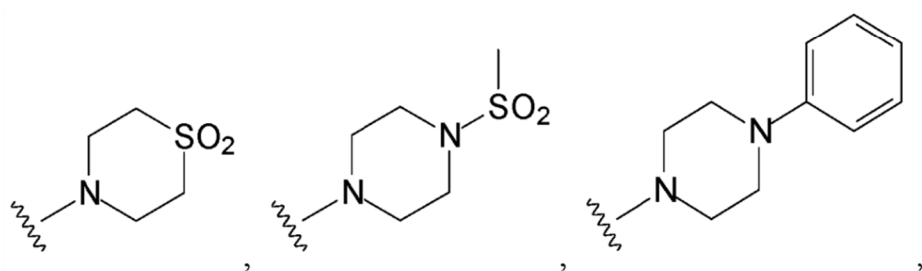
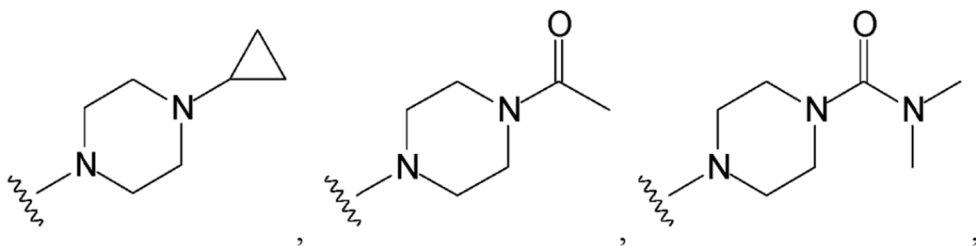
45

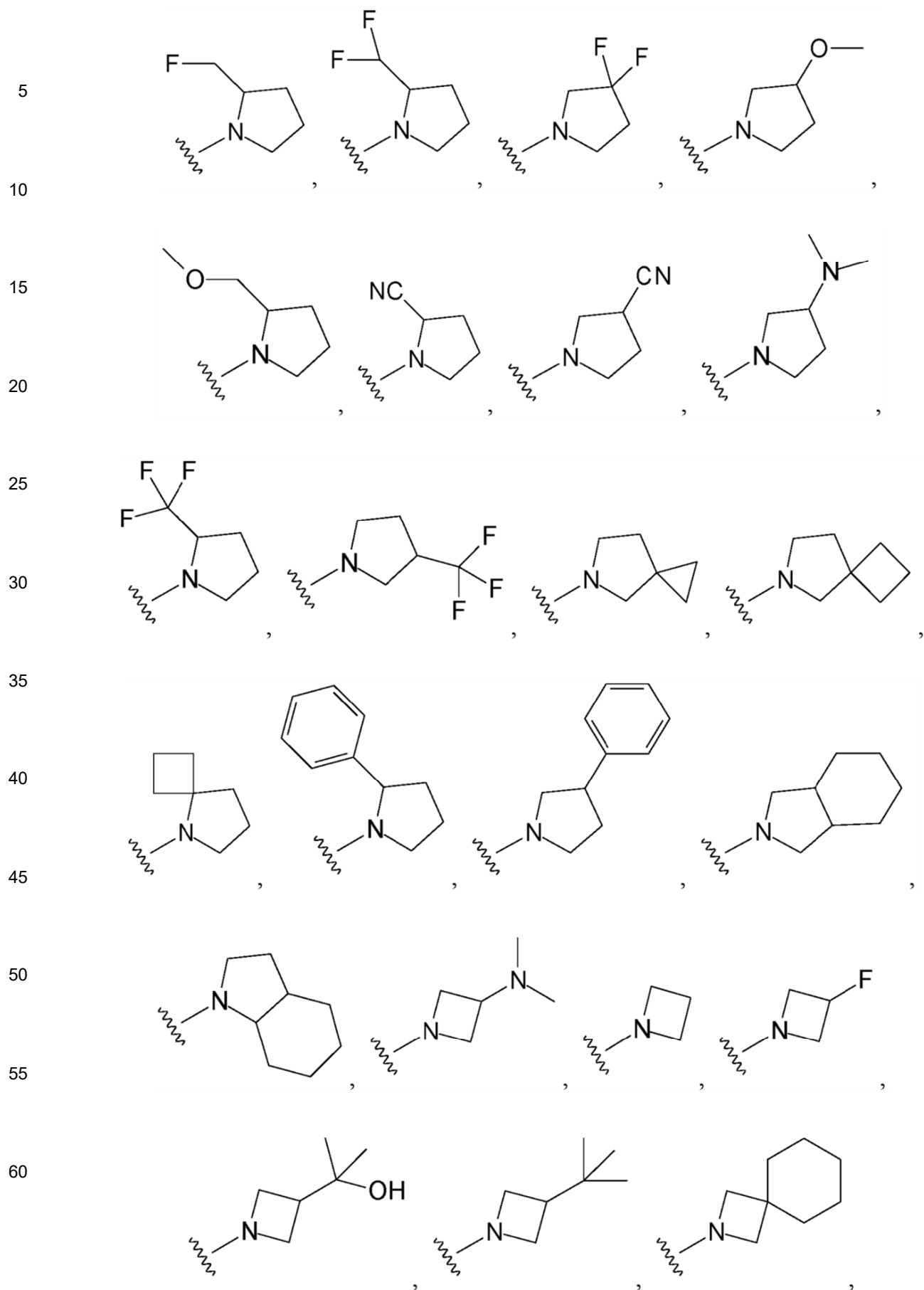
50

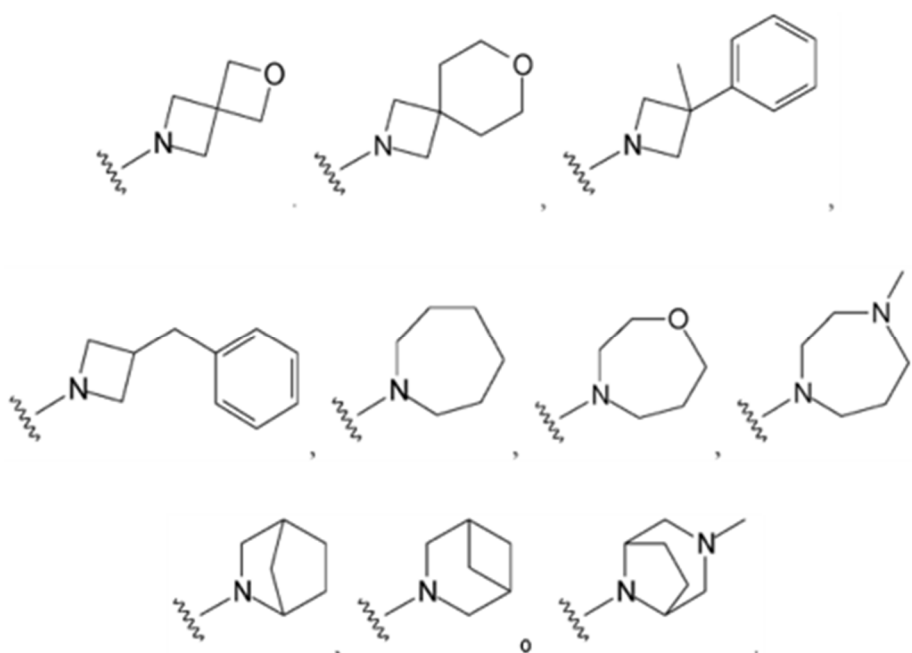
55

60

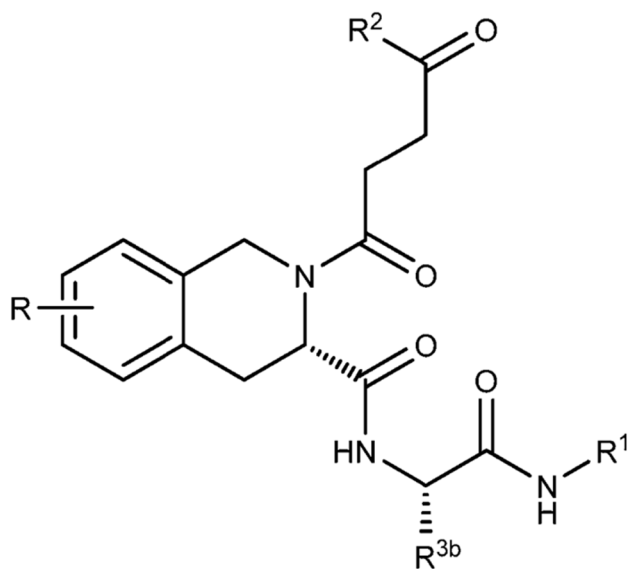
65







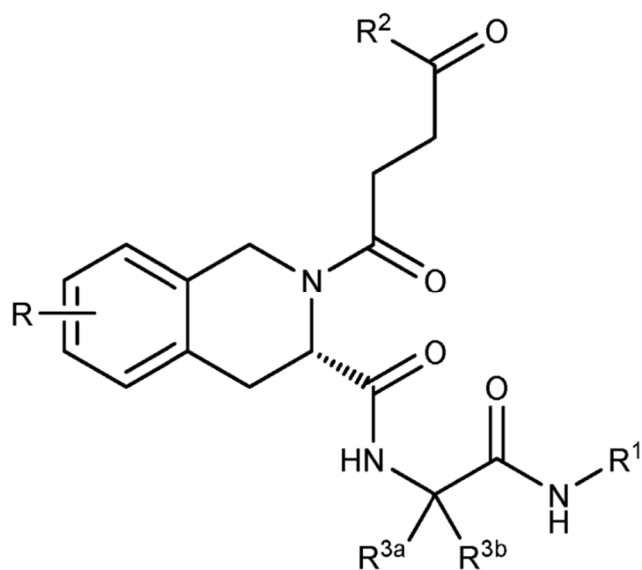
**[0114]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula XI, incluidos hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



XI

en la que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> son como se definen anteriormente.

**[0115]** En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente fórmula XII, incluidos hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



XII

en la que

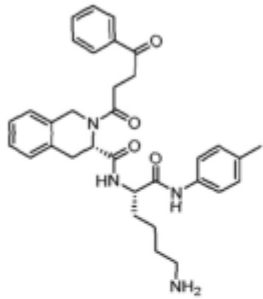
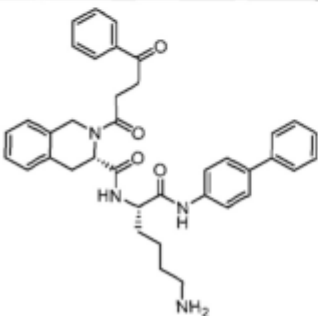
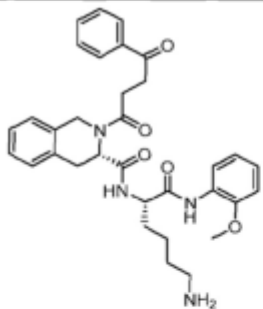
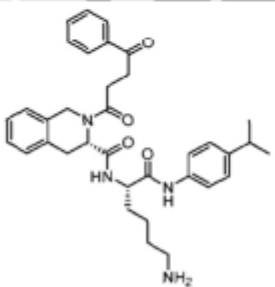
R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen anteriormente; y  
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un resto de carbono que contiene nitrógeno  
cíclico o amina.

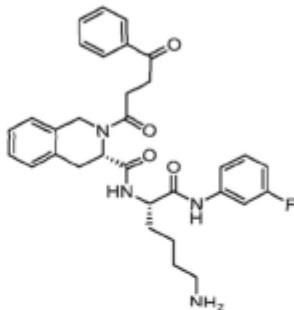
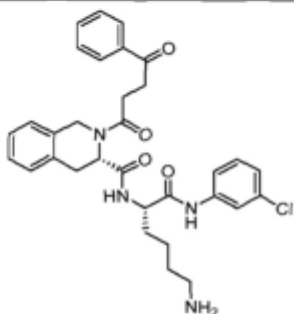
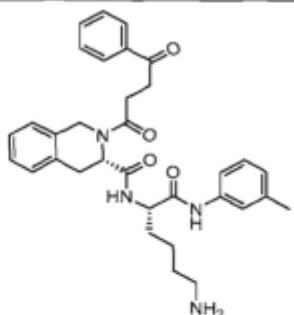
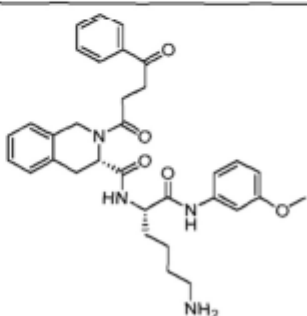
**[0116]** En otra forma de realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura que se muestra en la siguiente  
Tabla A.

Tabla A

COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

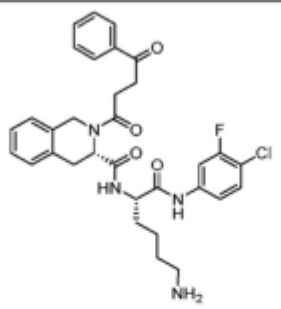
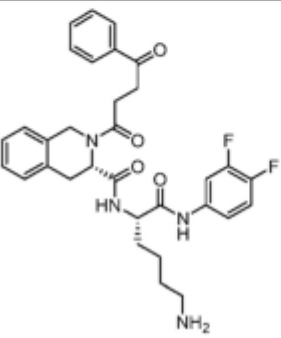
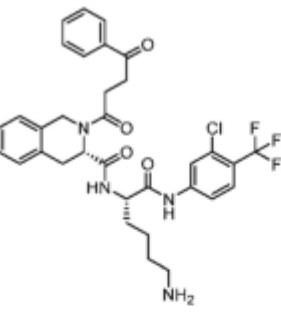
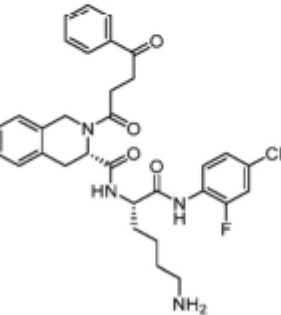
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	1-1		1-2

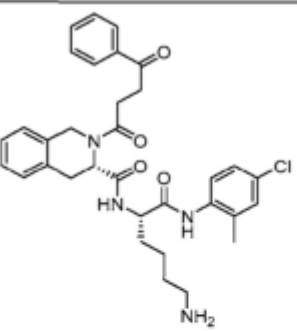
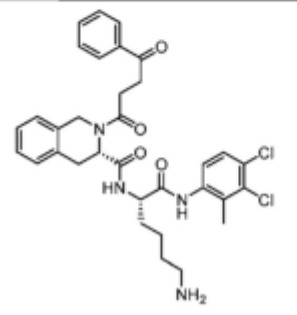
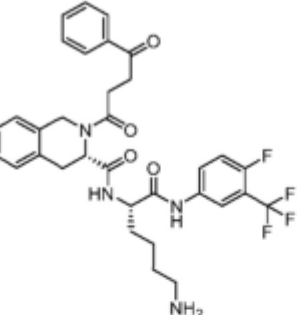
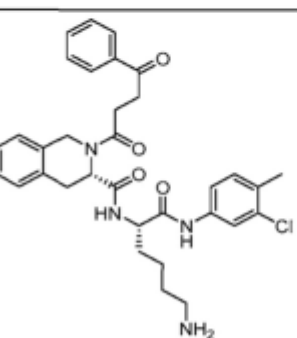
Estructura	Nº comp.
	1-3
	1-5
	1-6
	1-7

Estructura	Nº comp.
	1-8
	1-9
	1-10
	1-11

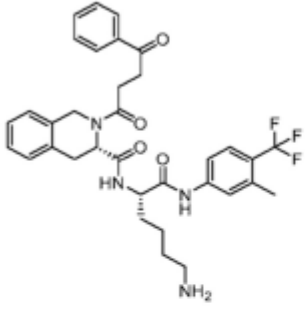
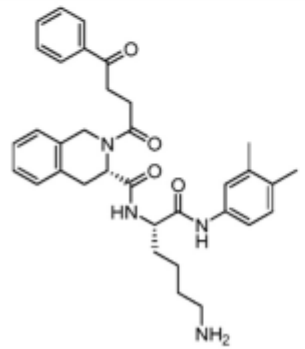
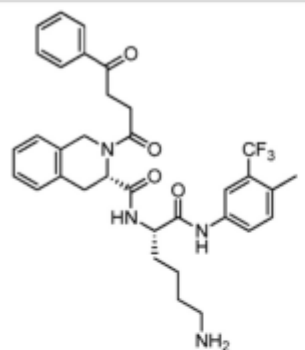
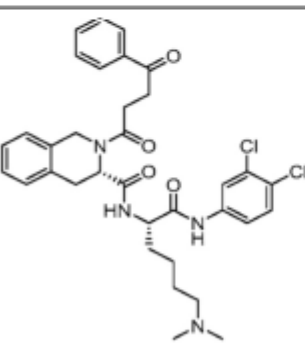
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

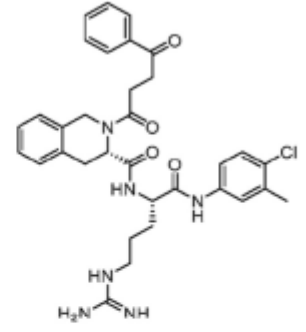
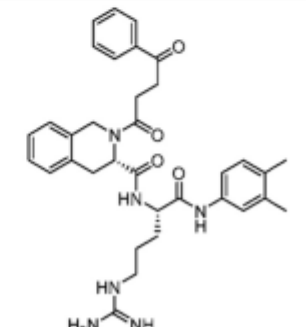
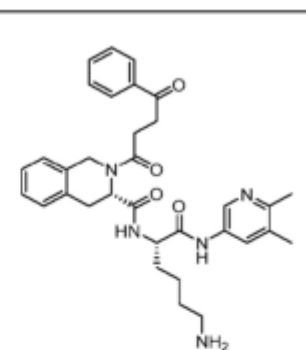
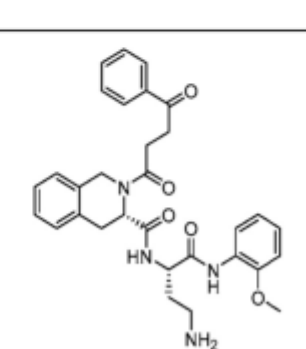
1-1	
1-1	
1-18	
1-19	

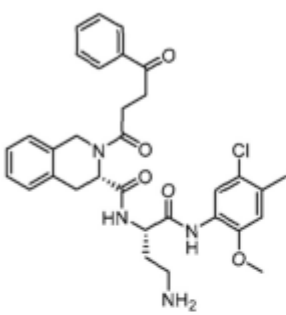
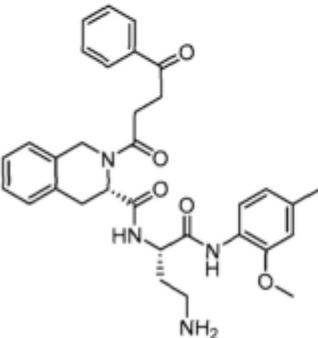
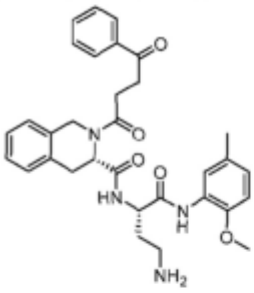
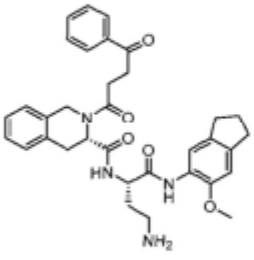
Estructura	Nº comp.
	<b>1-20</b>
	<b>1-21</b>
	<b>1-22</b>
	<b>1-23</b>

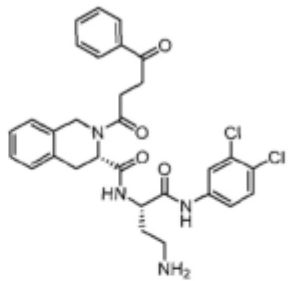
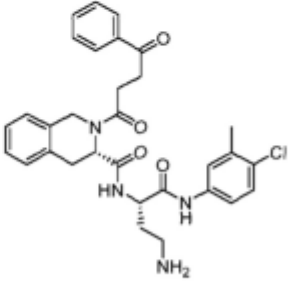
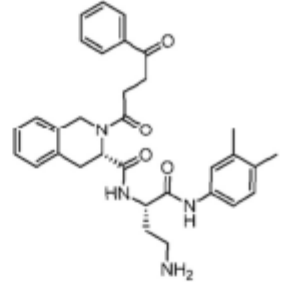
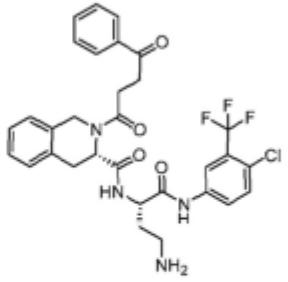
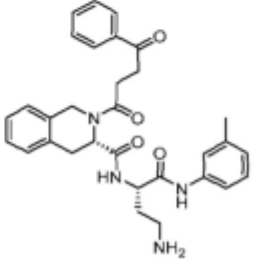
Estructura	Nº comp.
	<b>1-24</b>
	<b>1-25</b>
	<b>1-26</b>
	<b>1-27</b>

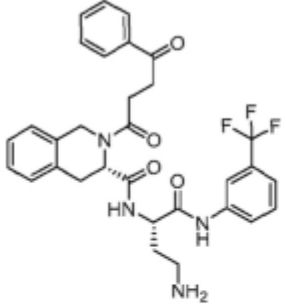
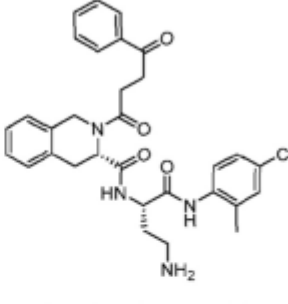
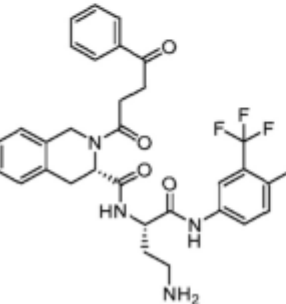
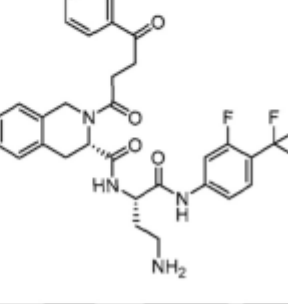
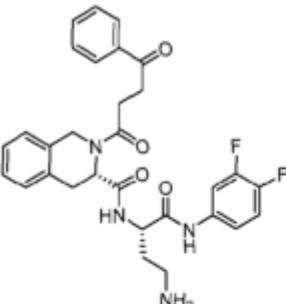
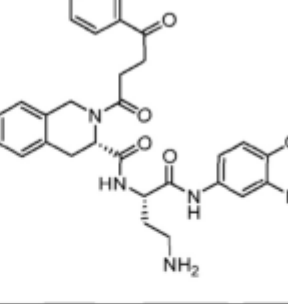
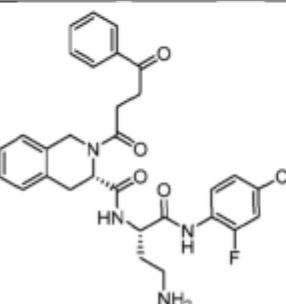
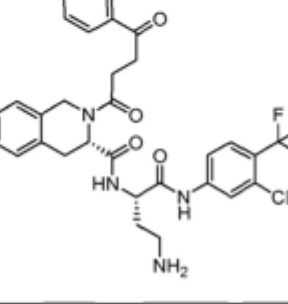


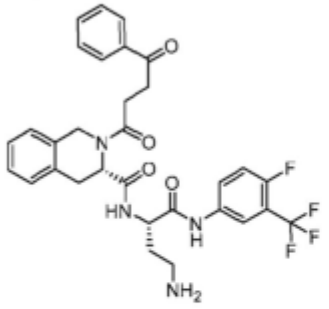
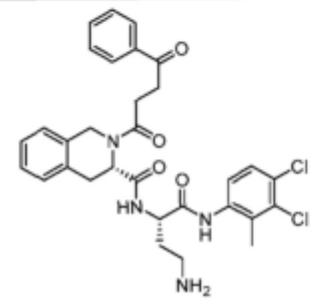
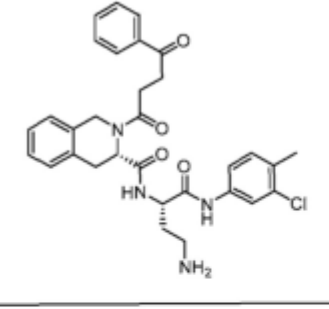
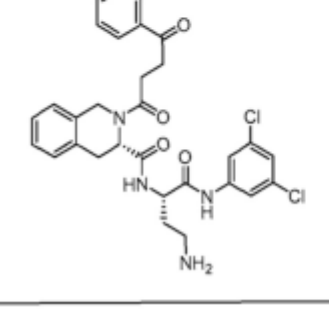
Estructura	Nº comp.
	<b>1-28</b>
	<b>1-29</b>
	<b>1-30</b>
	<b>1-31</b>

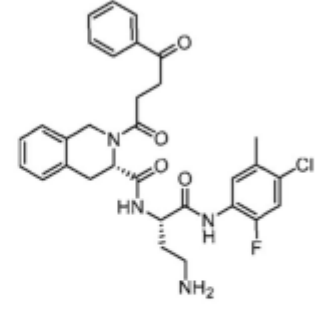
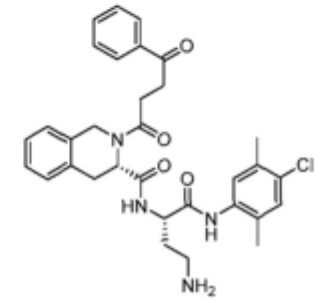
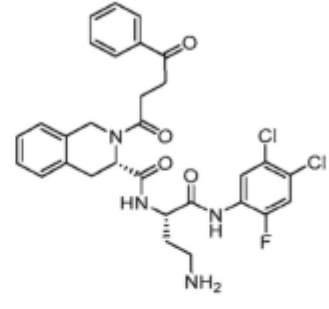
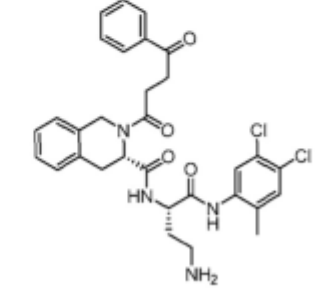
Estructura	Nº comp.
	<b>1-32</b>
	<b>1-33</b>
	<b>1-34</b>
	<b>1-35</b>

Estructura	Nº comp.
	1-36
	1-37
	1-38
	1-39

Estructura	Nº comp.
	2-1
	2-2
	2-3
	2-4
	2-5

Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	<b>2-6</b>		<b>2-10</b>
	<b>2-7</b>		<b>2-11</b>
	<b>2-8</b>		<b>2-12</b>
	<b>2-9</b>		<b>2-13</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>2-14</b>
	<b>2-15</b>
	<b>2-16</b>
	<b>2-17</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>2-18</b>
	<b>2-19</b>
	<b>2-20</b>
	<b>2-21</b>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

2-26

---

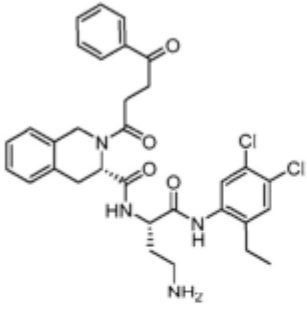
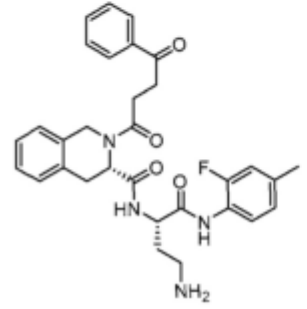
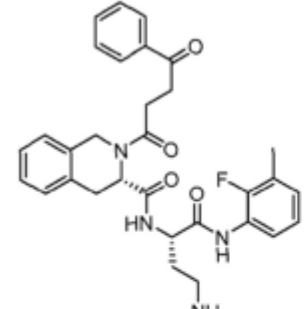
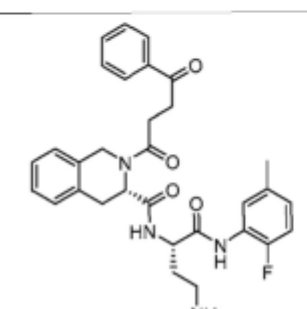
2-27

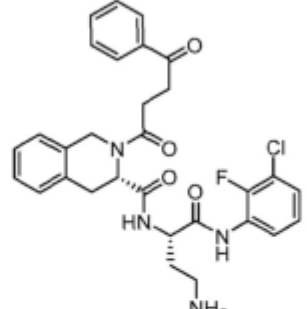
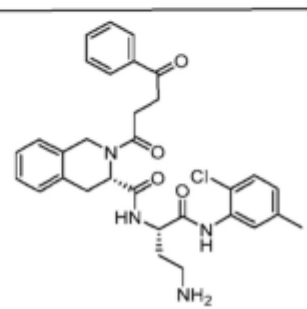
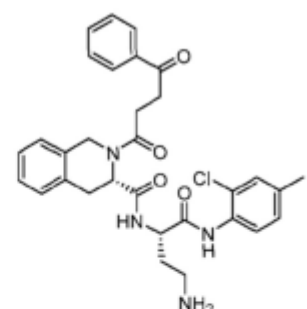
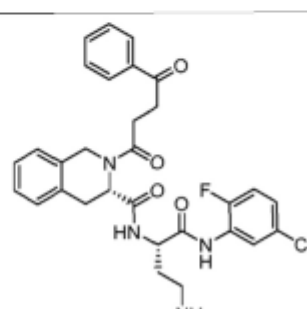
---

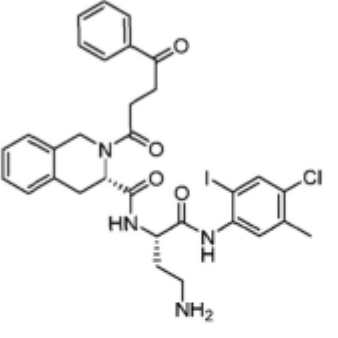
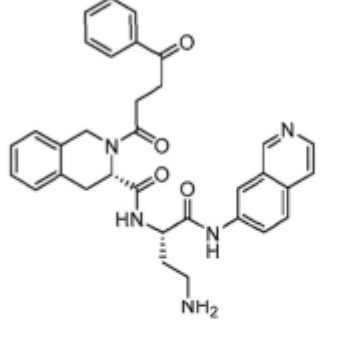
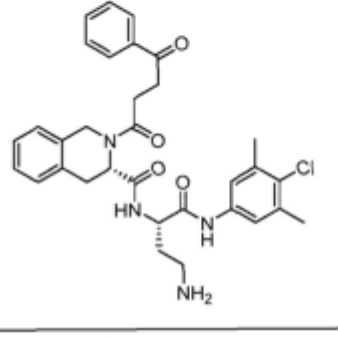
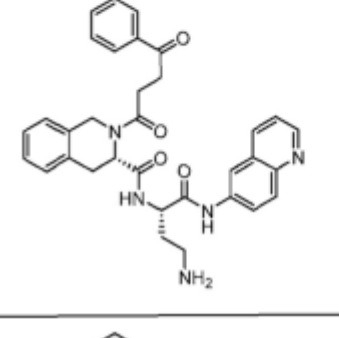
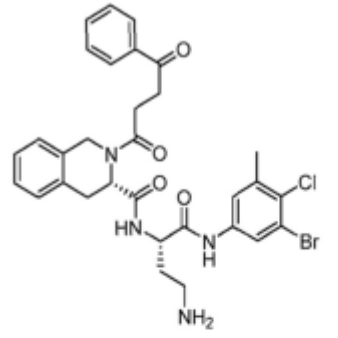
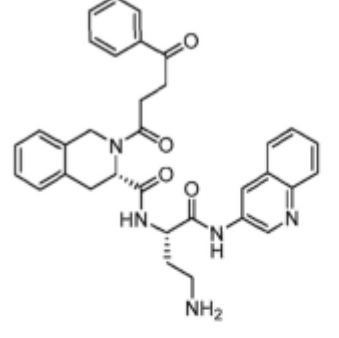
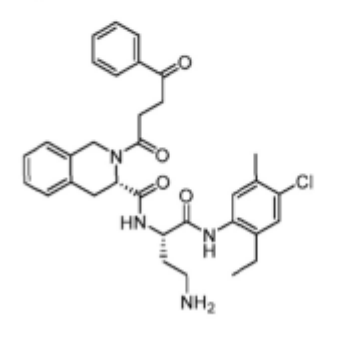
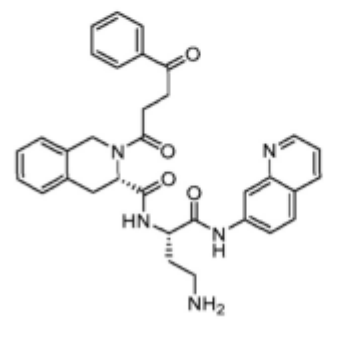
2-28

---

2-29

Estructura	Nº comp.
	2-30
	2-31
	2-32
	2-33

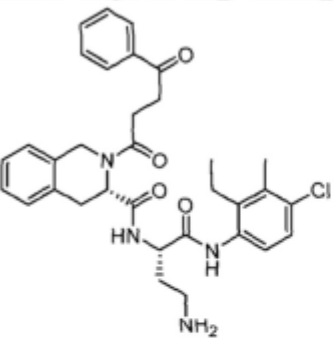
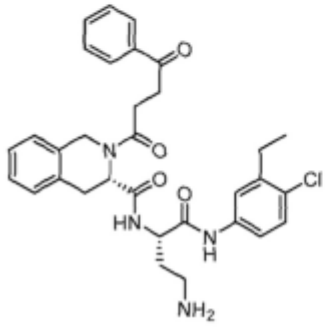
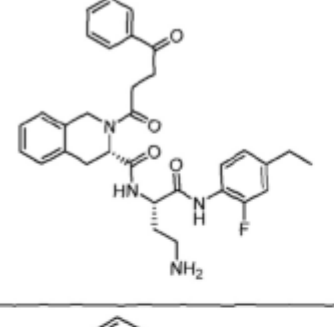
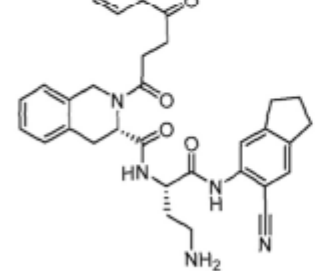
Estructura	Nº comp.
	2-34
	2-35
	2-36
	2-37

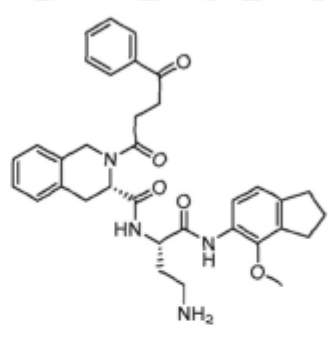
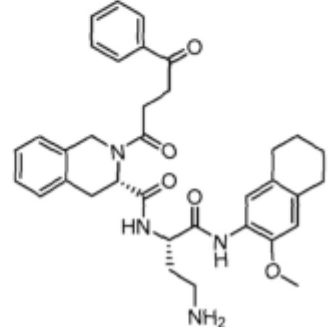
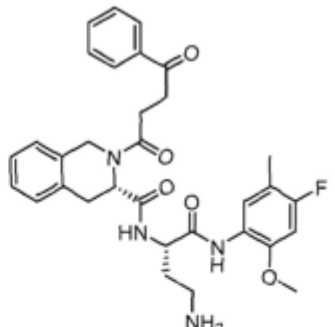
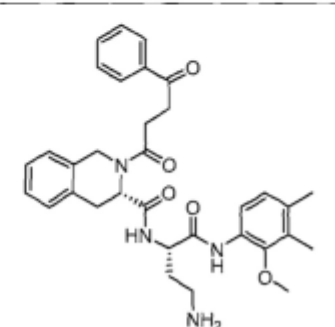
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	2-38		2-42
	2-39		2-43
	2-40		2-44
	2-41		2-45

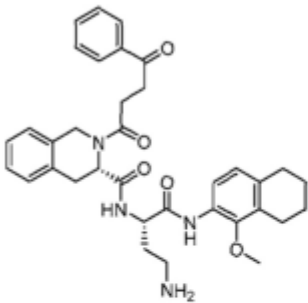
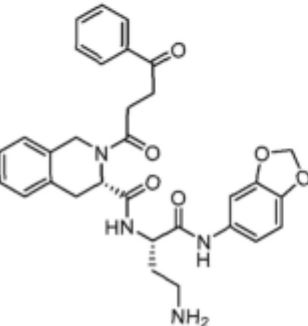
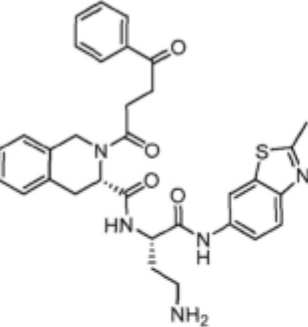
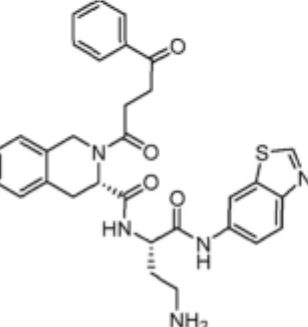
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

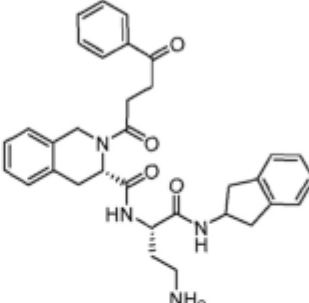
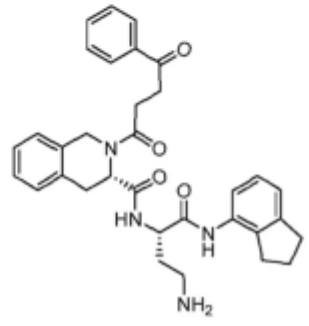
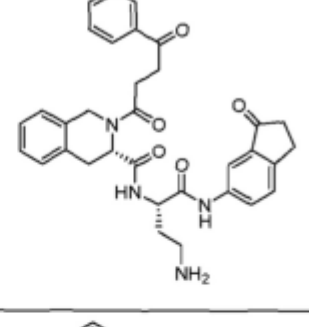
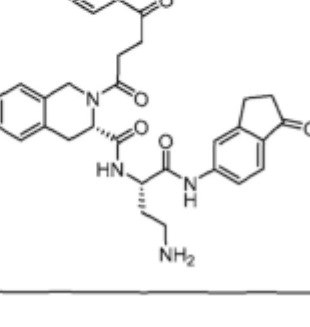
2-50

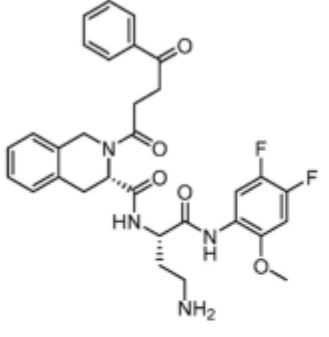
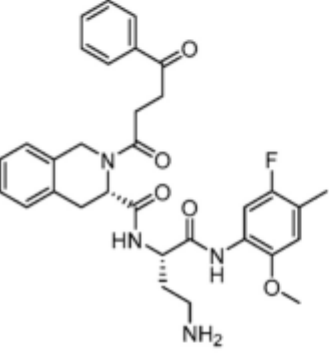
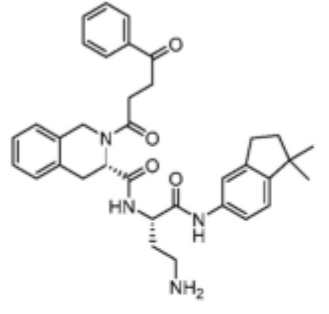
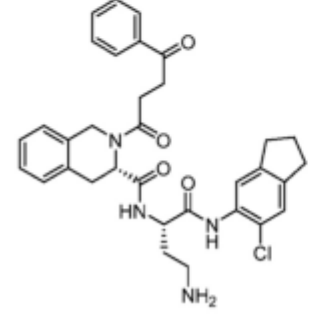


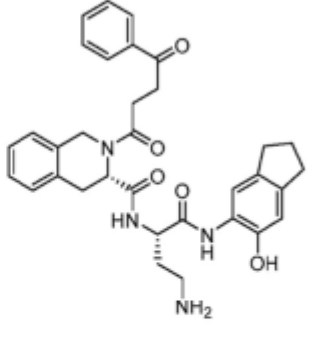
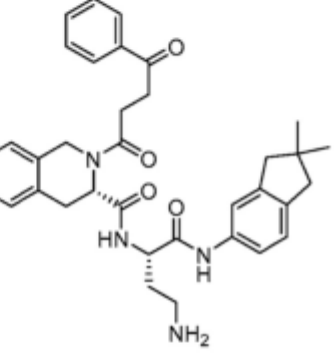
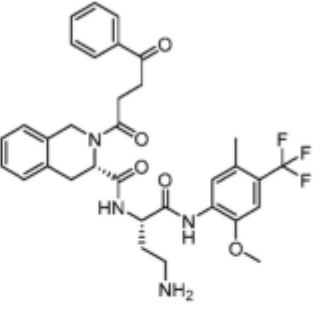
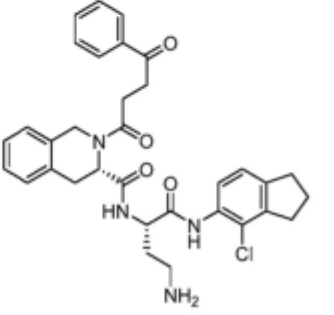
Estructura	Nº comp.
	2-54
	2-55
	2-56
	2-57

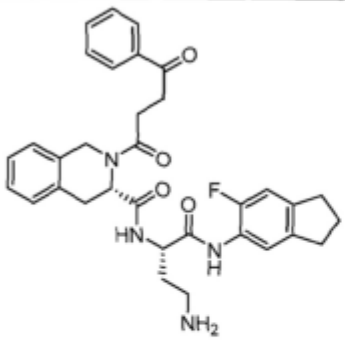
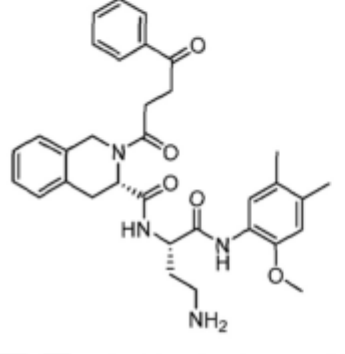
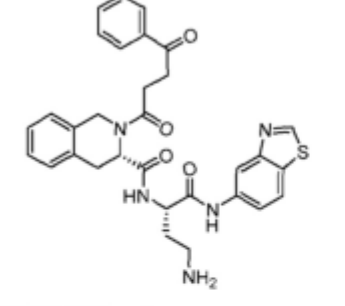
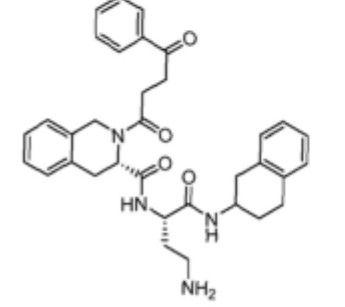
Estructura	Nº comp.
	2-58
	2-59
	2-60
	2-61

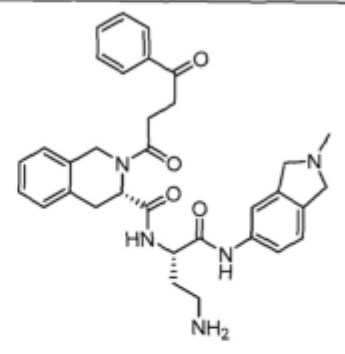
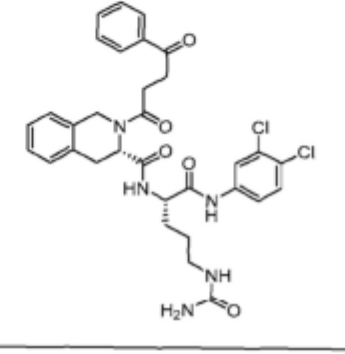
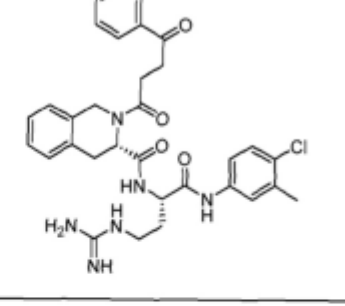
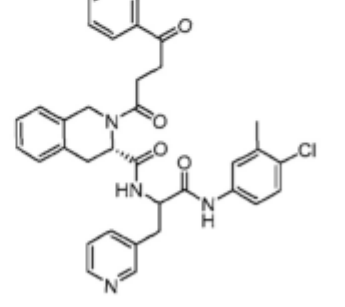
Estructura	Nº comp.
	2-62
	2-63
	2-64
	2-65

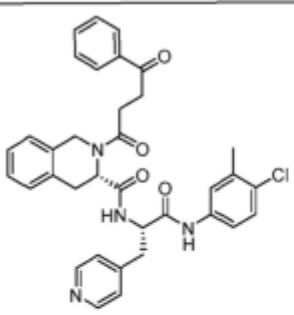
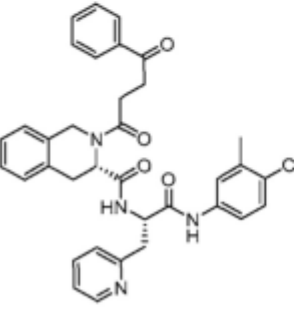
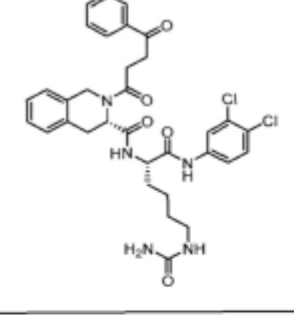
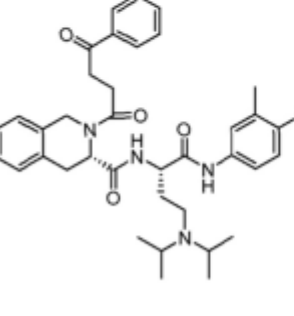
Estructura	Nº comp.
	2-66
	2-67
	2-68
	2-69

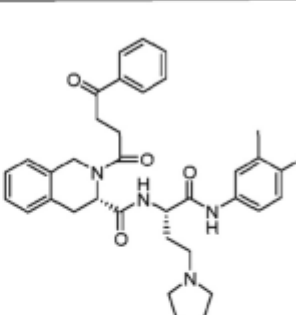
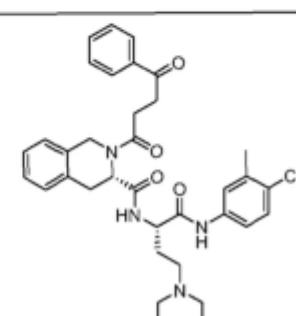
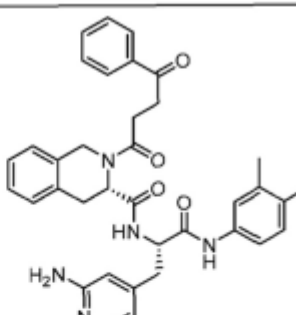
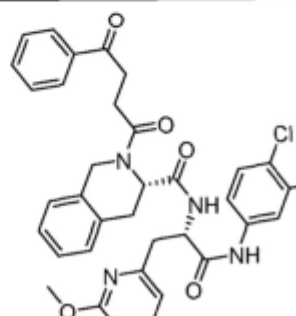
Estructura	Nº comp.
	2-70
	2-71
	2-72
	2-73

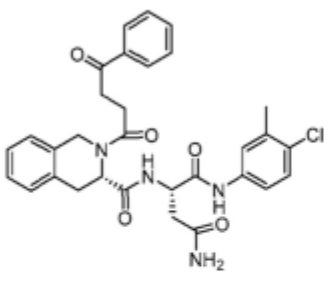
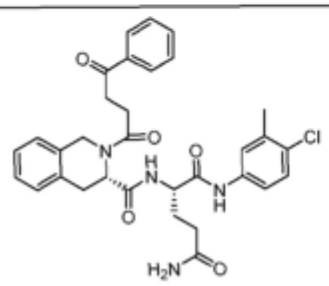
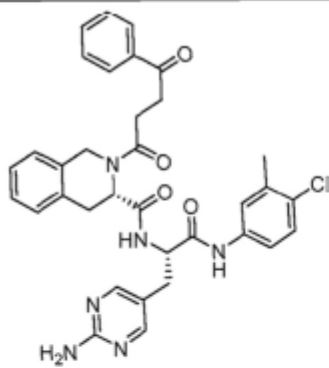
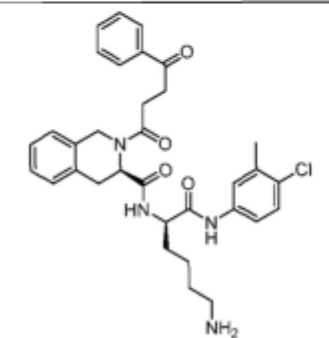
Estructura	Nº comp.
	2-74
	2-75
	2-76
	2-77

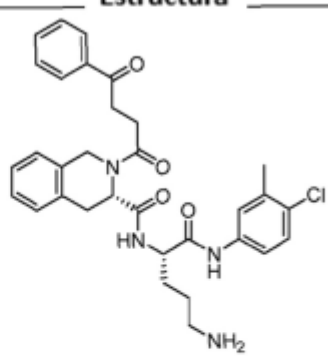
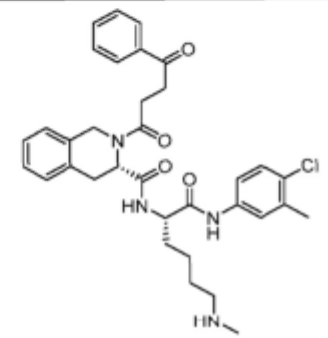
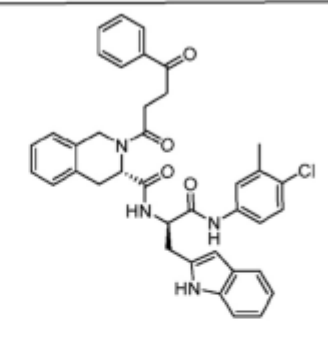
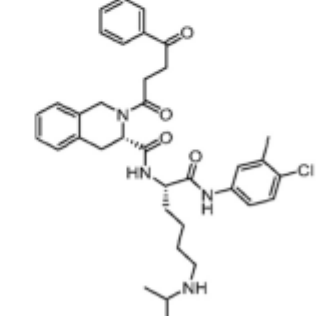
Estructura	Nº comp.
	2-78
	2-79
	2-80
	2-81

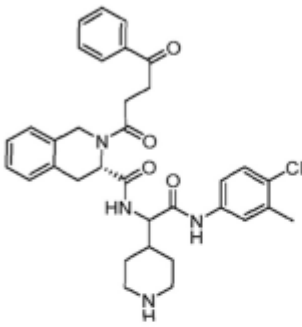
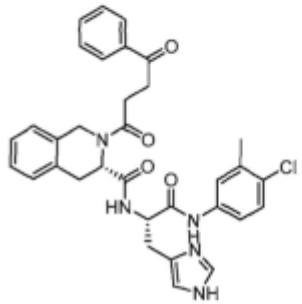
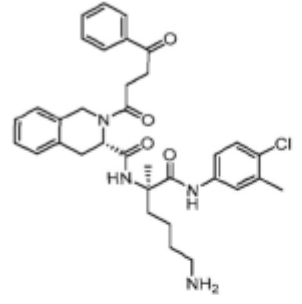
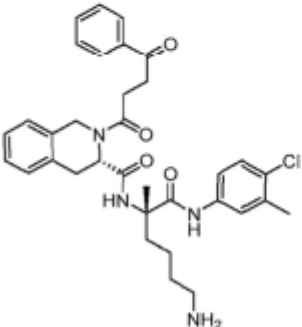
Estructura	Nº comp.
	2-82
	3-1
	3-2
	3-3

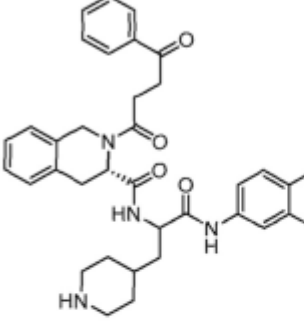
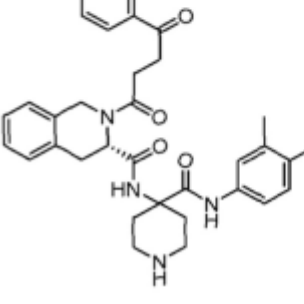
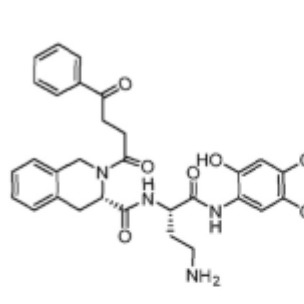
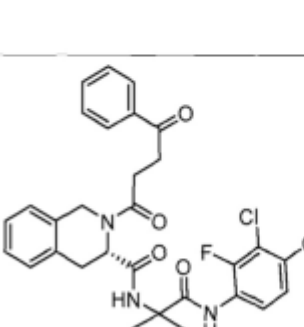
Estructura	Nº comp.
	3-4
	3-5
	3-6
	3-7

Estructura	Nº comp.
	3-8
	3-9
	3-10
	3-11

Estructura	Nº comp.
	3-12
	3-13
	3-14
	4-2

Estructura	Nº comp.
	4-3
	4-4
	4-5
	4-6

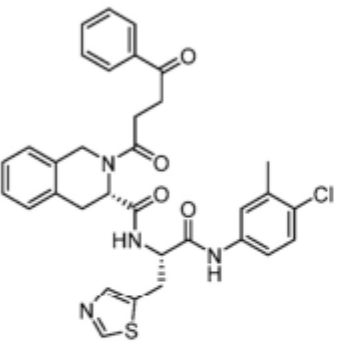
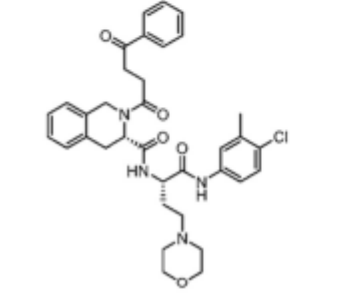
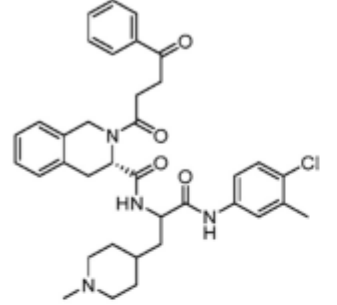
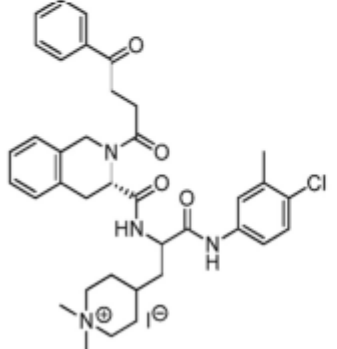
Estructura	Nº comp.
	4-7
	4-8
	4-9
	4-10

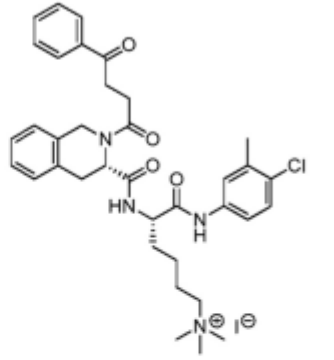
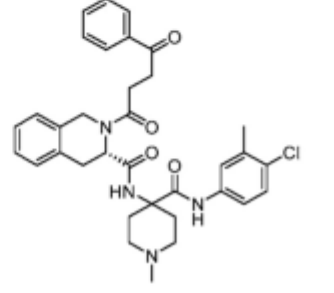
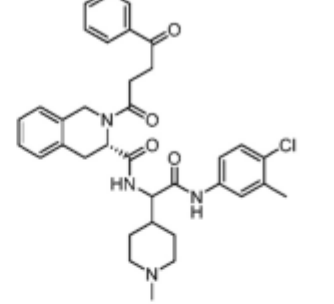
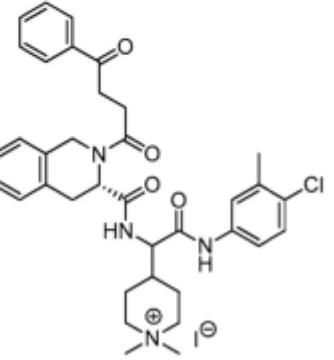
Estructura	Nº comp.
	4-11
	4-12
	4-13
	4-14

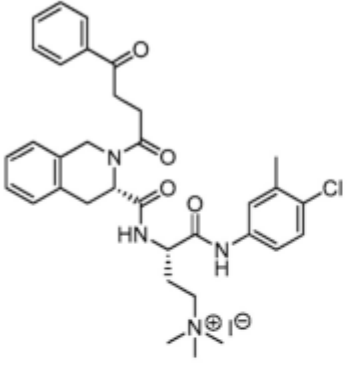
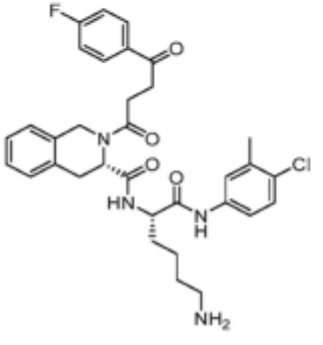
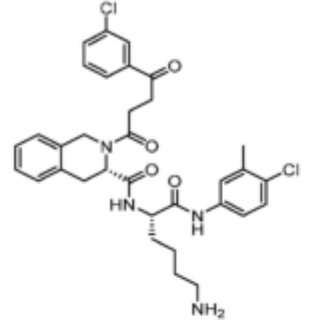
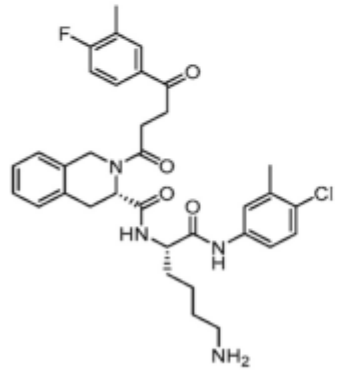
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

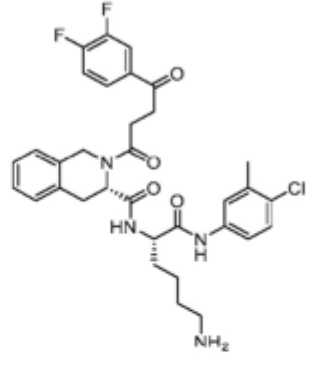
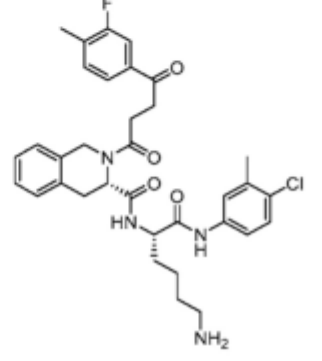
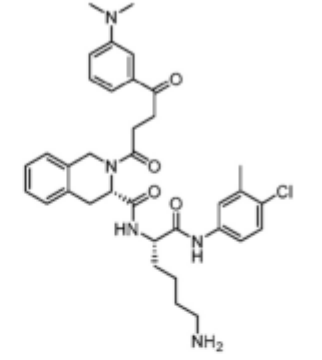
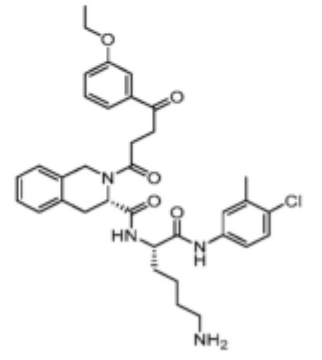
e comp.	4-19	4-20	5-1	5-2
---------	------	------	-----	-----

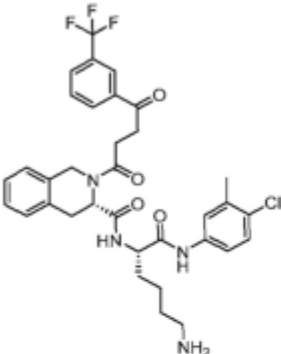
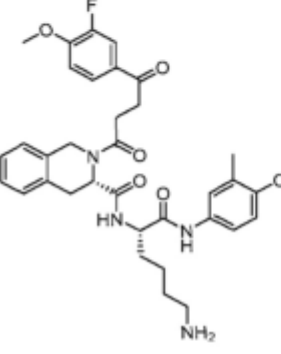
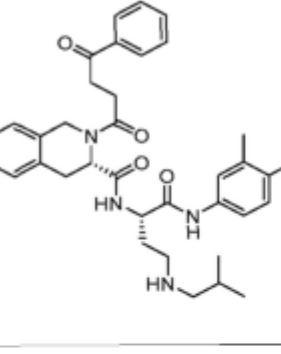
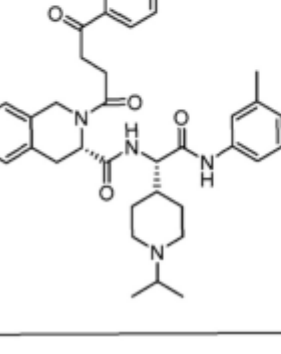


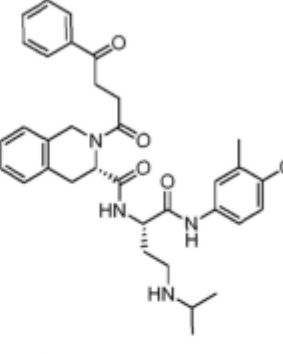
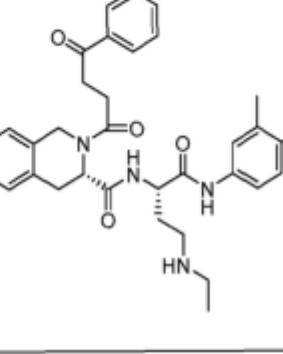
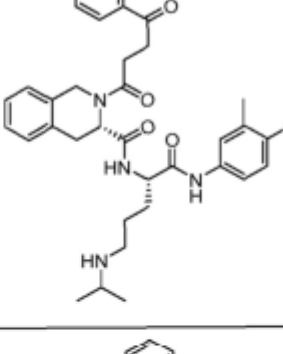
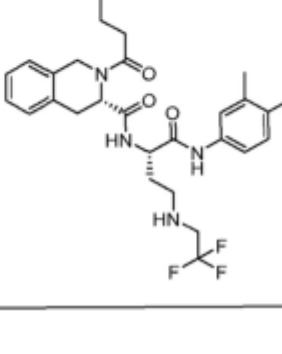
Estructura	Nº comp.
	5-3
	5-4
	6-1
	6-2

Estructura	Nº comp.
	6-3
	6-4
	6-5
	6-6

Estructura	Nº comp.
	<b>6-7</b>
	<b>7-1</b>
	<b>7-2</b>
	<b>7-3</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>7-4</b>
	<b>7-5</b>
	<b>7-6</b>
	<b>7-7</b>

Estructura	Nº comp.
	7-8
	7-9
	8-1
	8-2

Estructura	Nº comp.
	8-3
	8-4
	8-5
	8-6

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

10-3

---

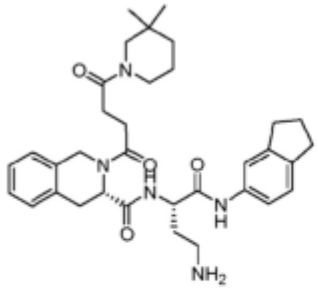
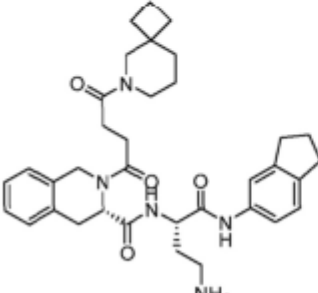
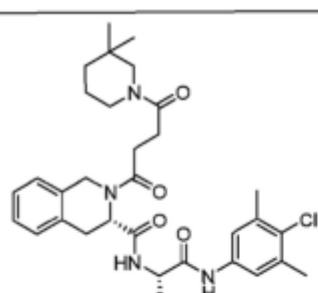
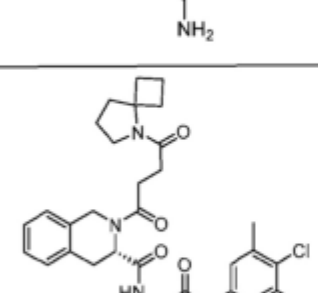
10-4

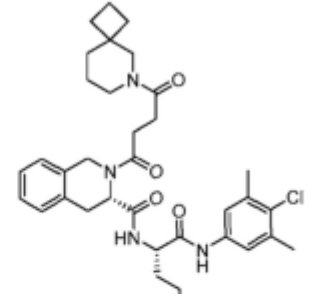
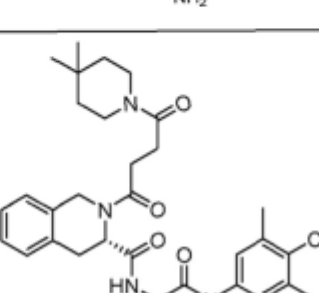
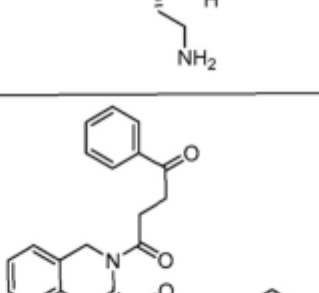
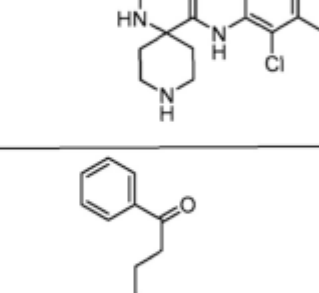
---

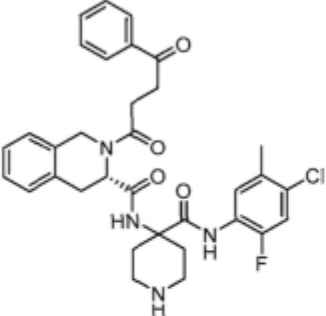
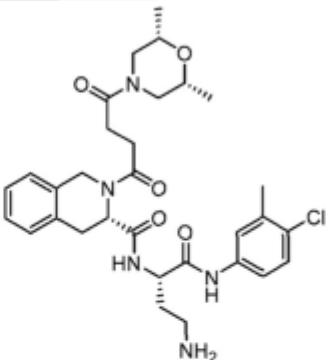
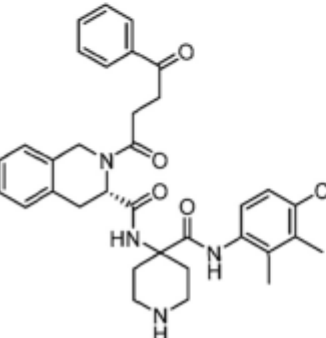
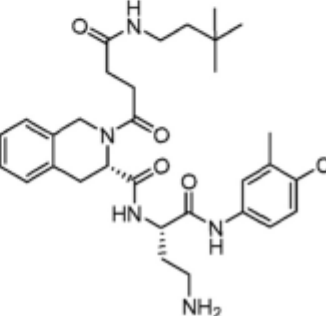
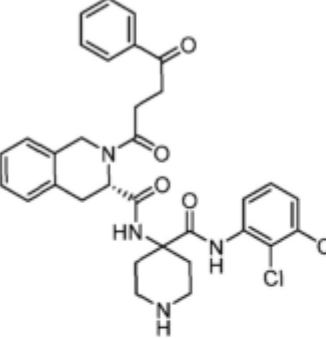
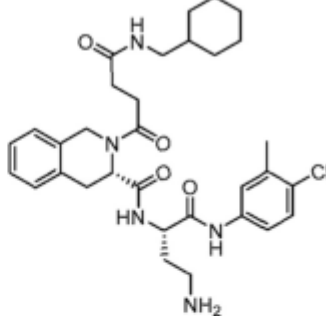
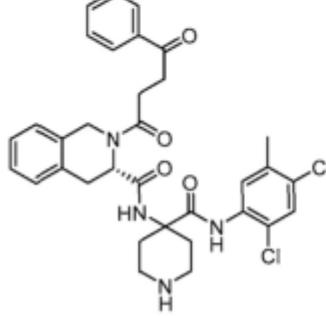
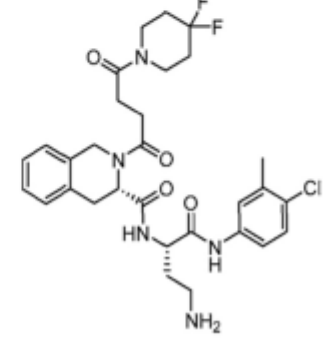
10-5

---

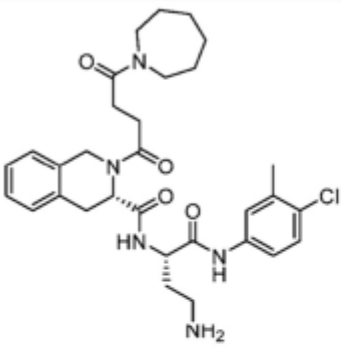
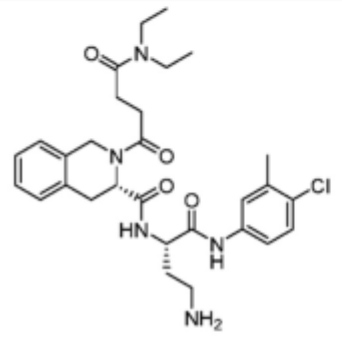
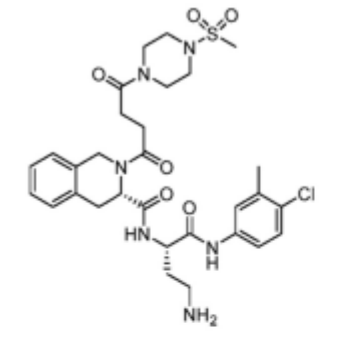
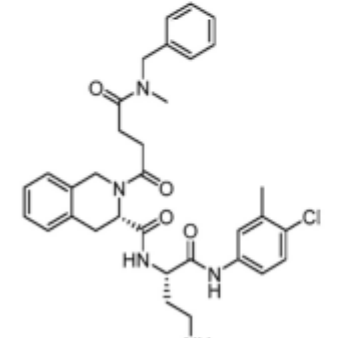
10-6

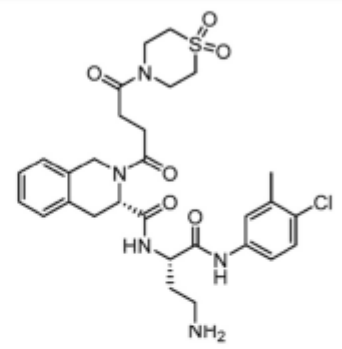
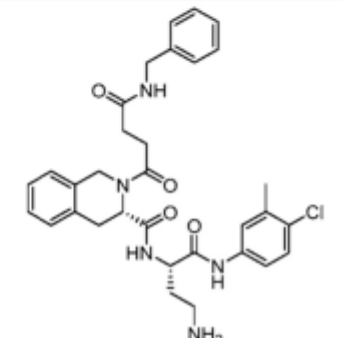
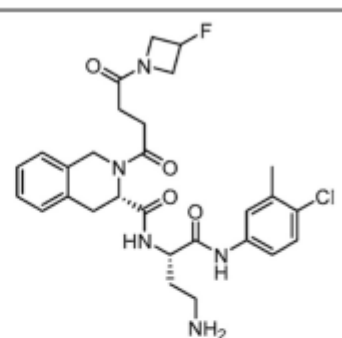
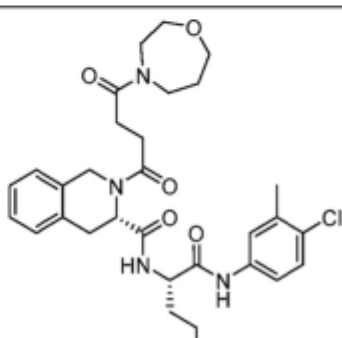
Estructura	Nº comp.
	10-7
	10-8
	10-9
	10-10

Estructura	Nº comp.
	10-11
	10-12
	11-1
	11-2

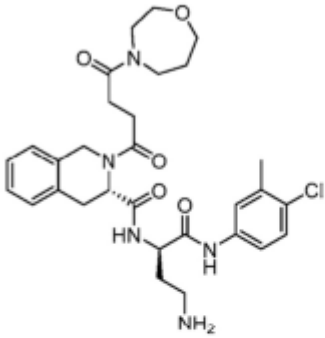
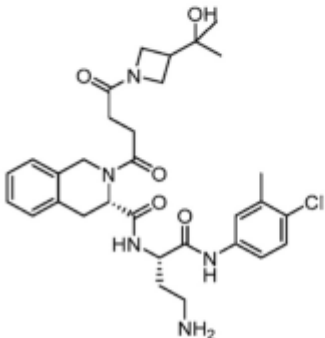
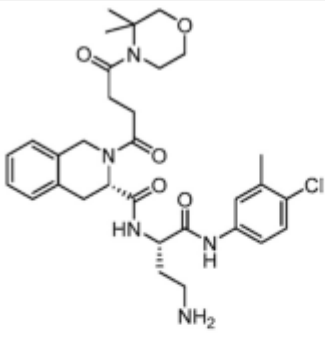
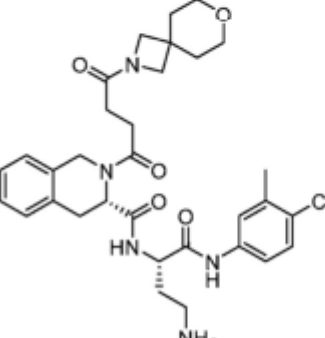
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	11-3		12-1
	11-4		12-2
	11-5		12-3
	11-6		12-4

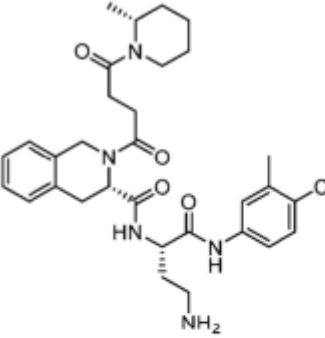
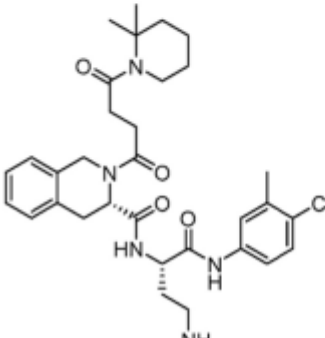
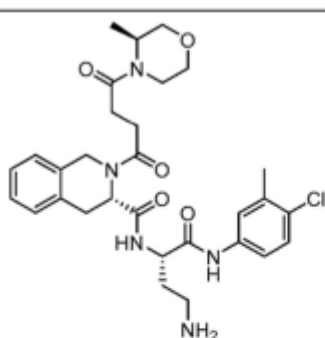
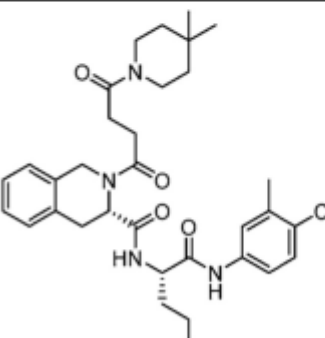
Estructura	Nº comp.
	12-9
	12-10
	12-11
	12-12

Estructura	Nº comp.
	12-13
	12-14
	12-15
	12-16

Estructura	Nº comp.
	12-17
	12-18
	12-19
	12-20

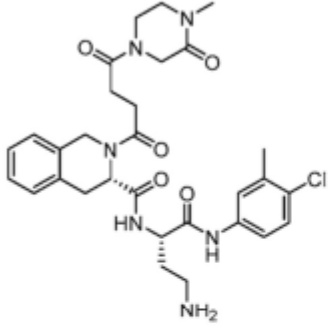
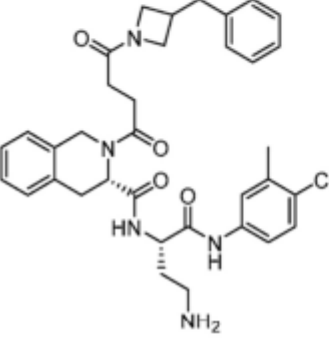
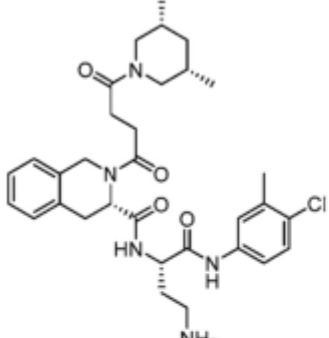
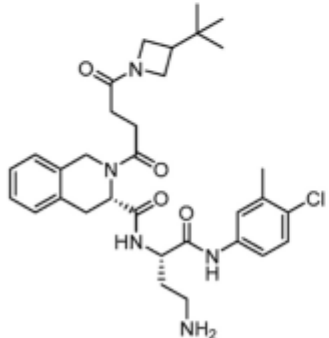


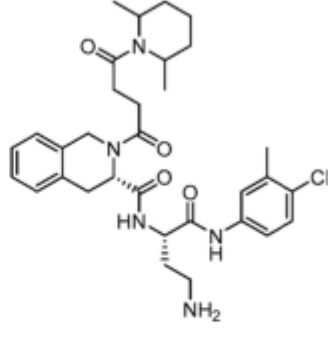
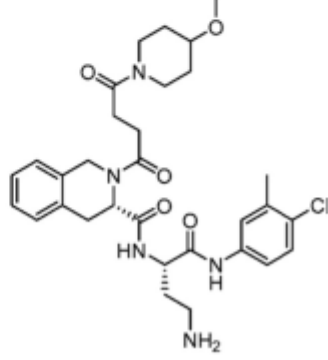
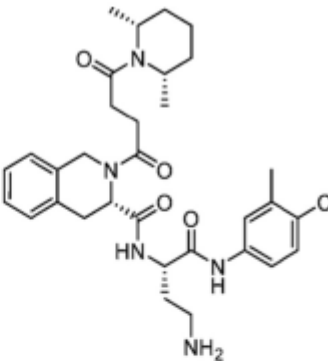
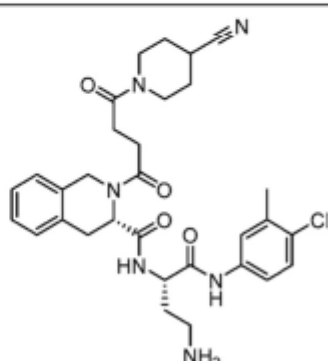
Estructura	Nº comp.
	12-21
	12-22
	12-23
	12-24

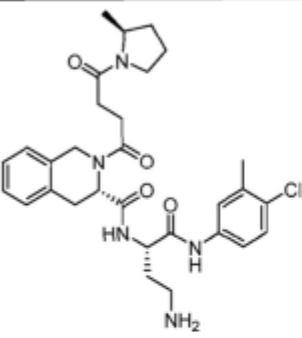
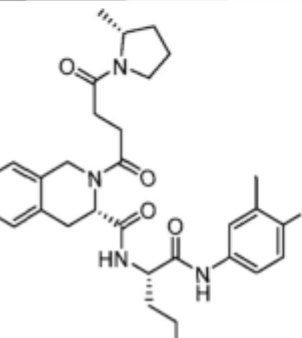
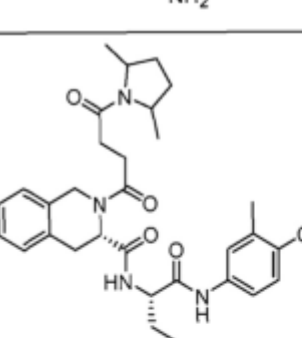
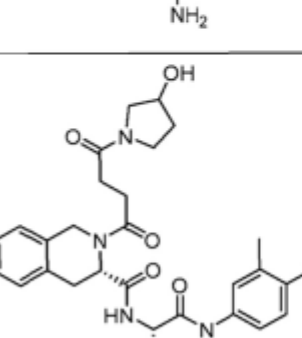
Estructura	Nº comp.
	12-25
	12-26
	12-27
	12-28

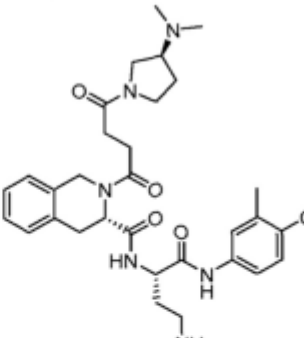
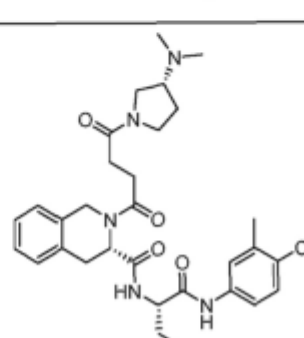
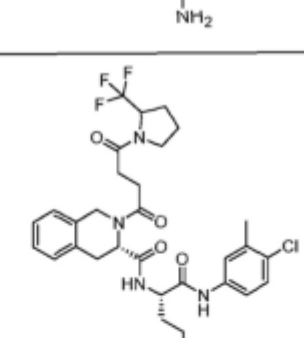
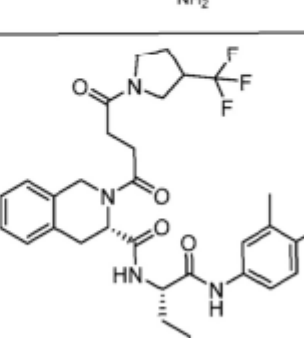
Estructura	Nº comp.
	12-29
	12-30
	12-31
	12-32

Estructura	Nº comp.
	12-33
	12-34
	12-35
	12-36

Estructura	Nº comp.
	12-37
	12-38
	12-39
	12-40

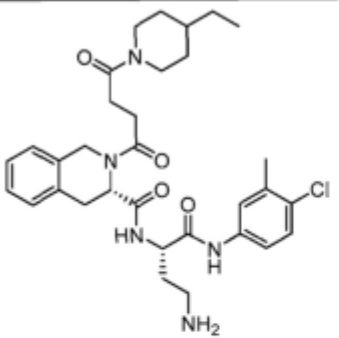
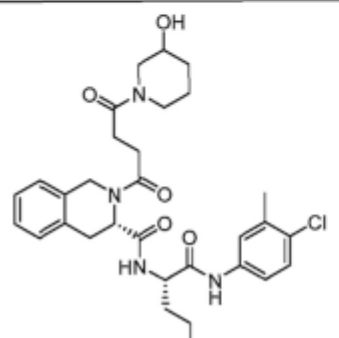
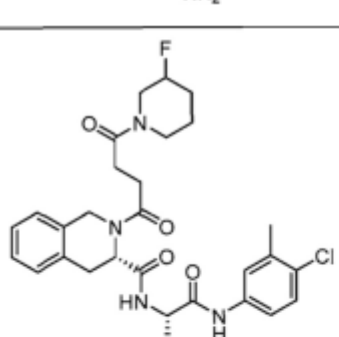
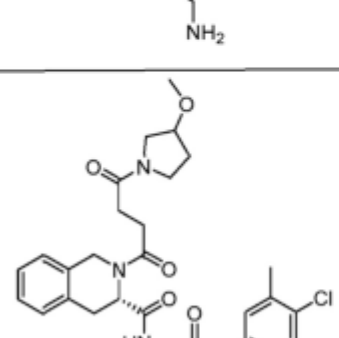
Estructura	Nº comp.
	12-41
	12-42
	12-43
	12-44

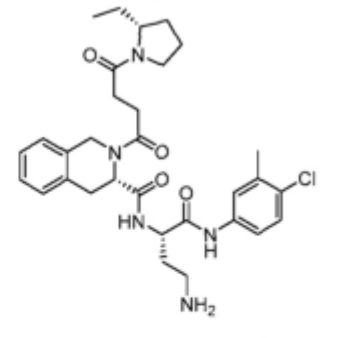
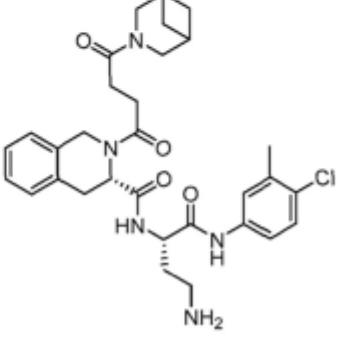
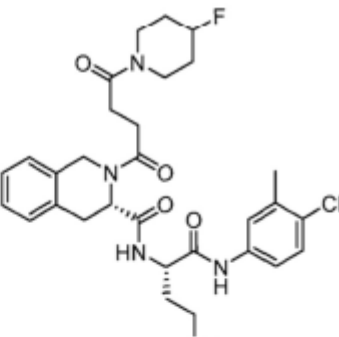
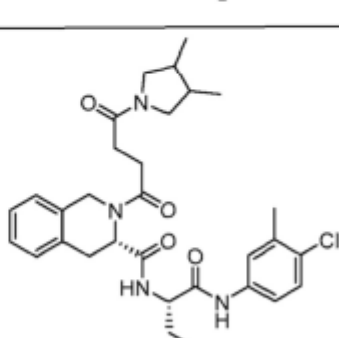
Estructura	Nº comp.
	12-45
	12-46
	12-47
	12-48

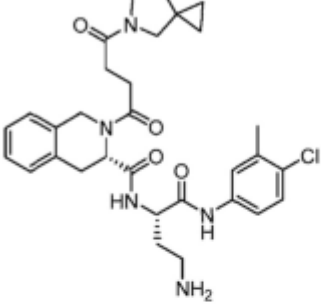
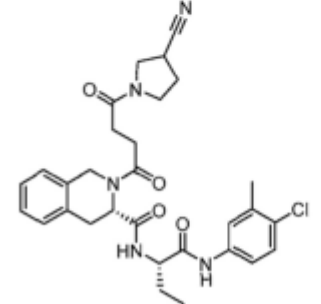
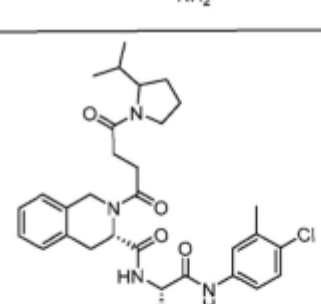
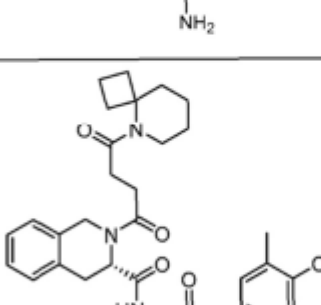
Estructura	Nº comp.
	12-49
	12-50
	12-51
	12-52

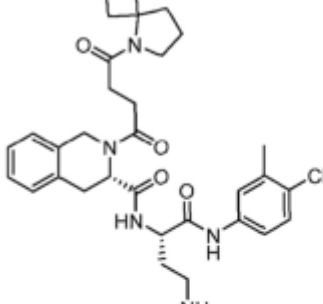
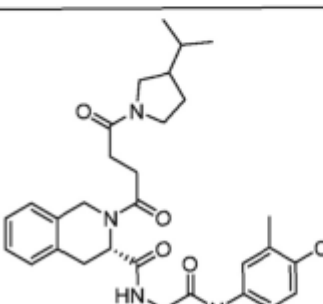
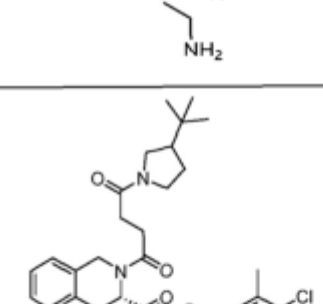
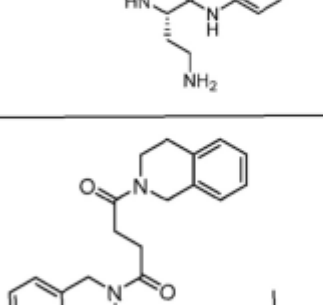
Estructura	Nº comp.
	12-53
	12-54
	12-55
	12-56

Estructura	Nº comp.
	12-57
	12-58
	12-59
	12-60

Estructura	Nº comp.
	12-61
	12-62
	12-63
	12-64

Estructura	Nº comp.
	12-65
	12-66
	12-67
	12-68

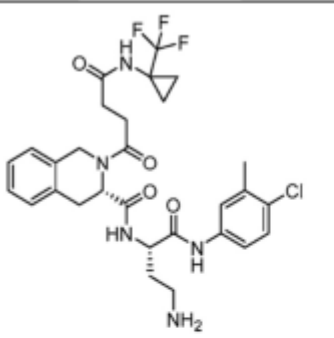
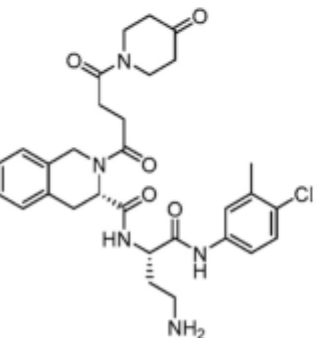
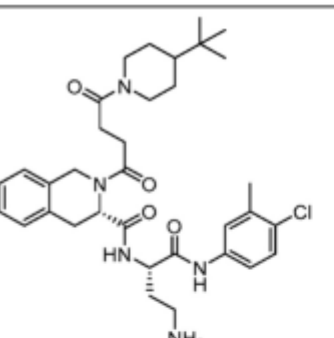
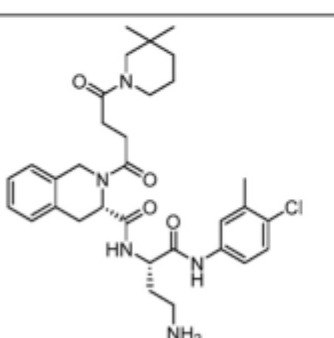
Estructura	Nº comp.
	12-69
	12-70
	12-71
	12-72

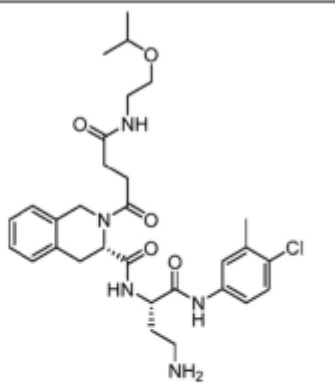
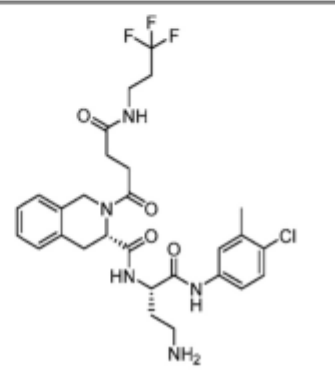
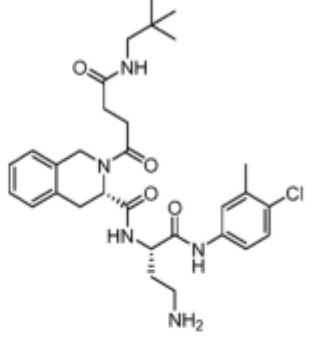
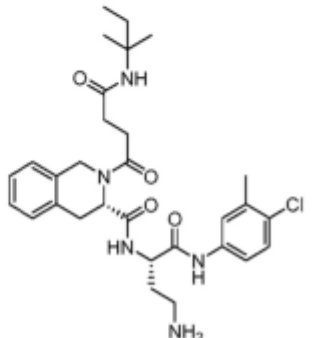
Estructura	Nº comp.
	12-73
	12-74
	12-75
	12-76

Estructura	Nº comp.
	12-77
	12-78
	12-79
	12-80

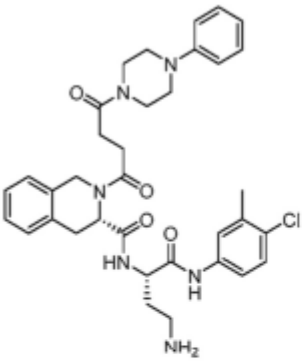
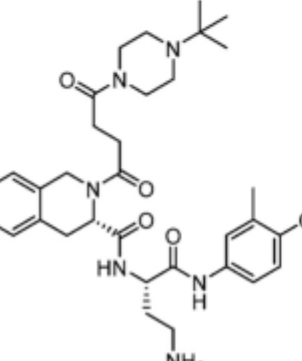
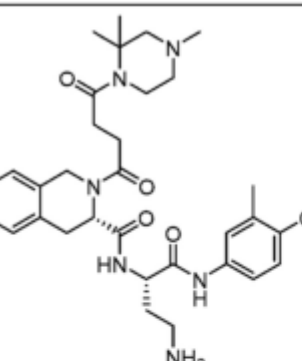
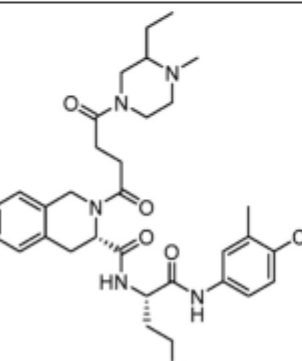
Estructura	Nº comp.
	12-81
	12-82
	12-83
	12-84

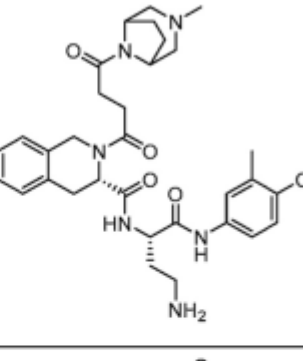
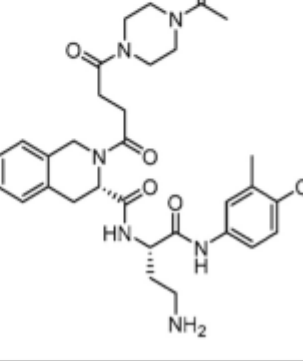
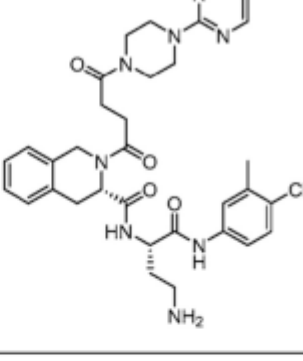
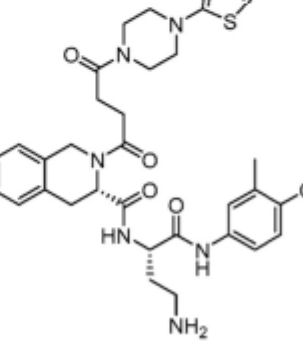


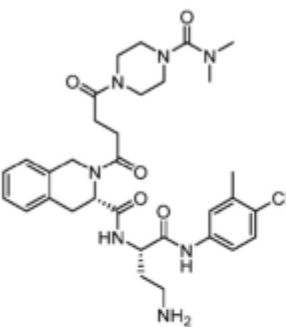
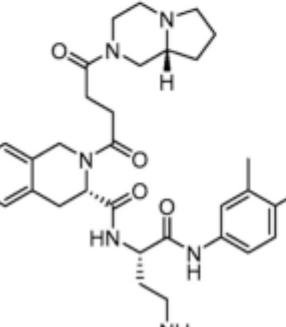
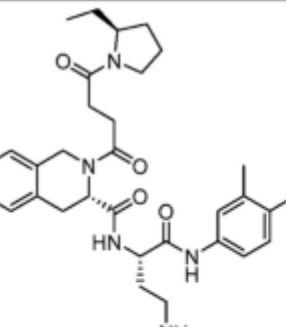
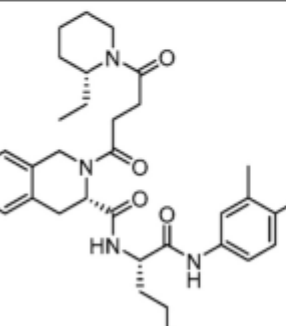
Estructura	Nº comp.
	12-85
	12-86
	12-87
	12-88

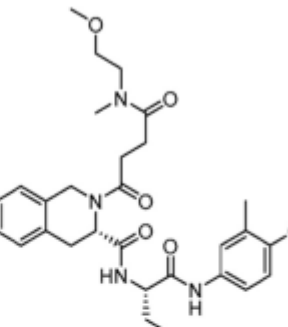
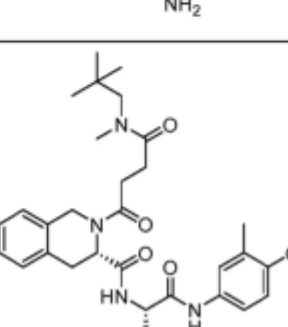
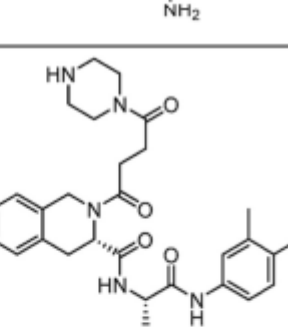
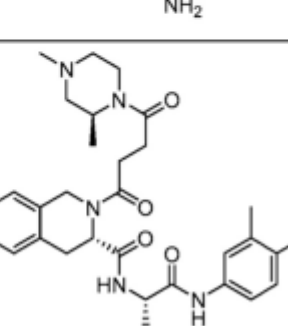
Estructura	Nº comp.
	12-89
	12-90
	12-91
	12-92

Estructura	Nº comp.
	12-97
	12-98
	12-99
	12-100

Estructura	Nº comp.
	12-101
	12-102
	12-103
	12-104

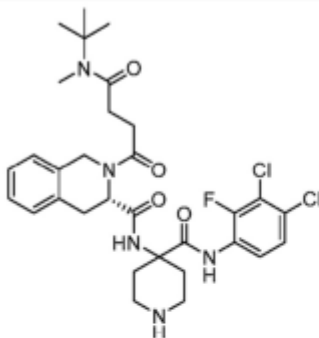
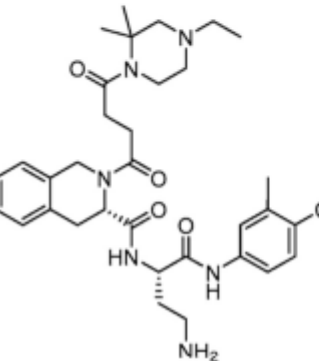
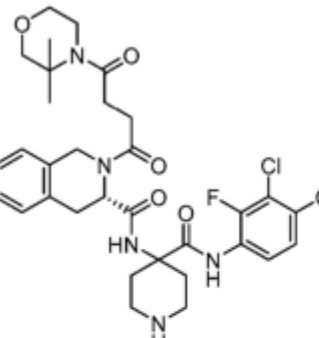
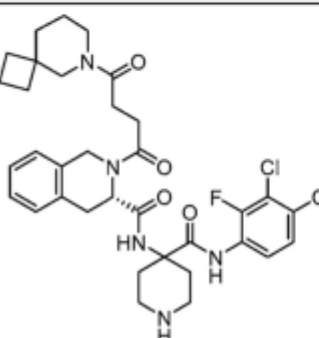
Estructura	Nº comp.
	12-105
	12-106
	12-107
	12-108

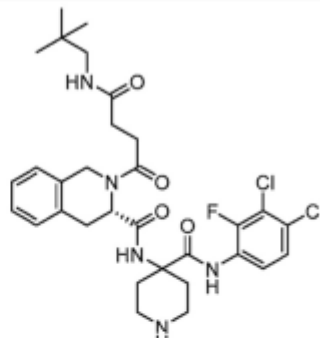
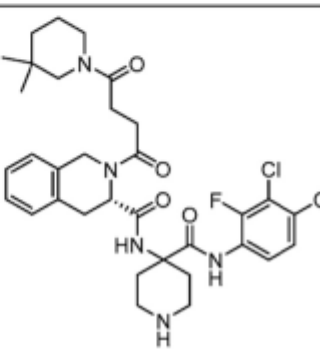
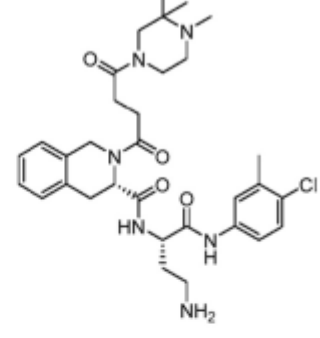
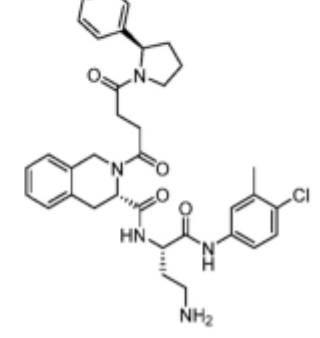
Estructura	Nº comp.
	12-109
	12-110
	12-111
	12-112

Estructura	Nº comp.
	12-113
	12-114
	12-115
	12-116

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

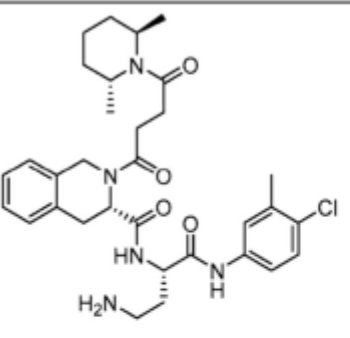
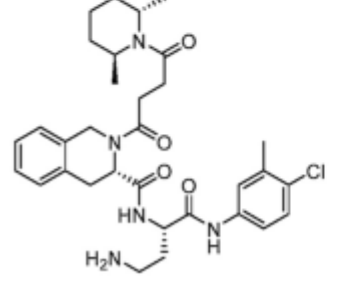
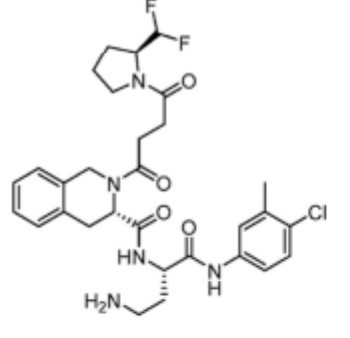
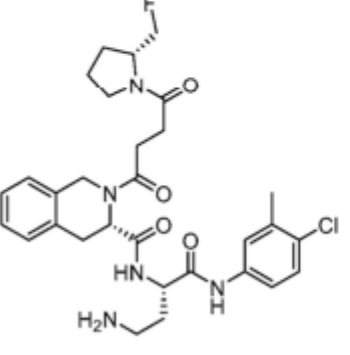
12-  
12-  
12-  
12-

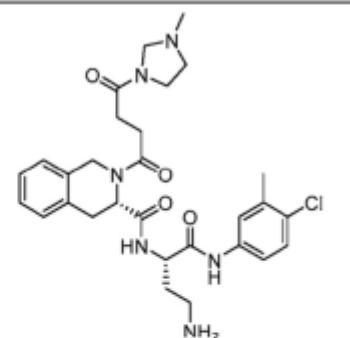
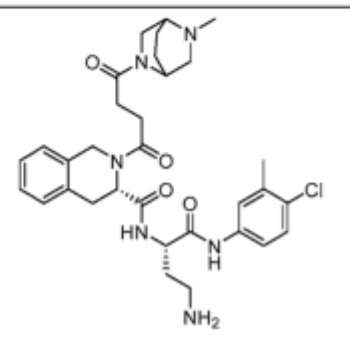
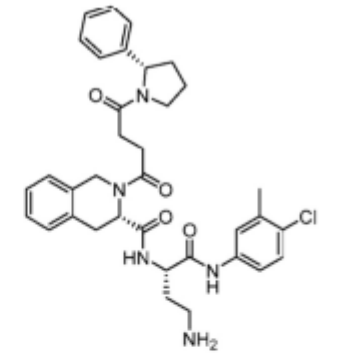
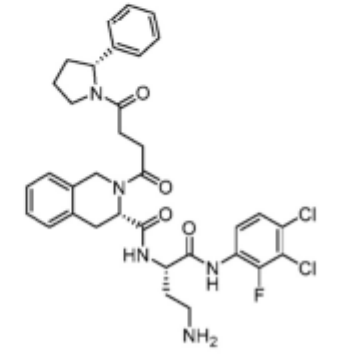
Estructura	Nº comp.
	12-125
	12-126
	12-127
	12-128

Estructura	Nº comp.
	12-129
	12-130
	12-131
	12-132

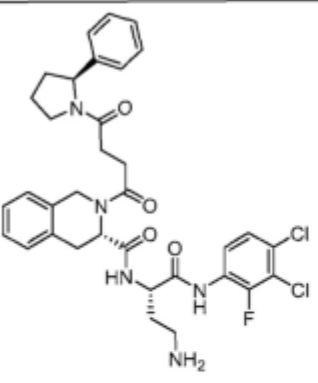
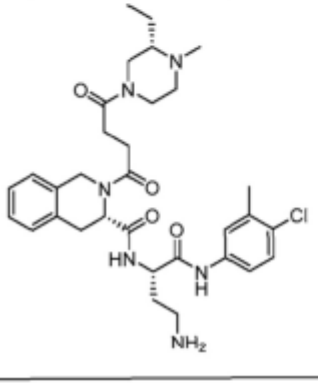
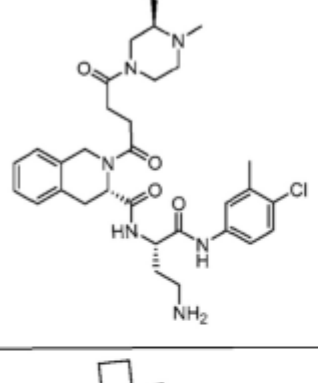
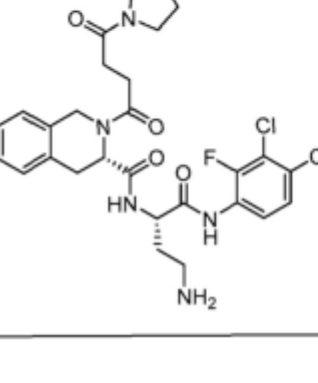
Estructura	Nº comp.
	12-133
	12-134
	12-135
	12-136

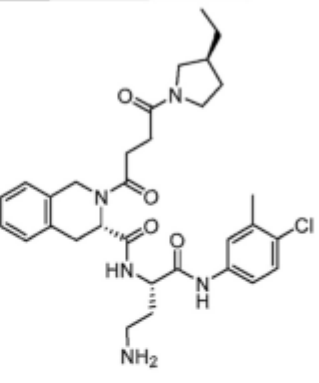
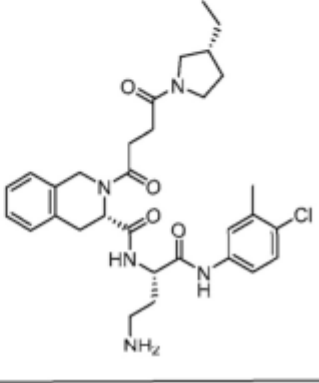
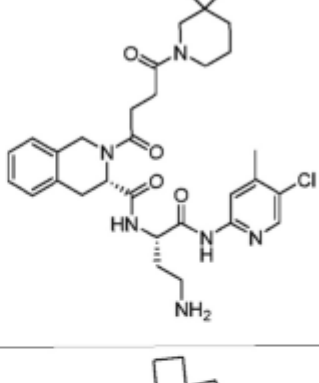
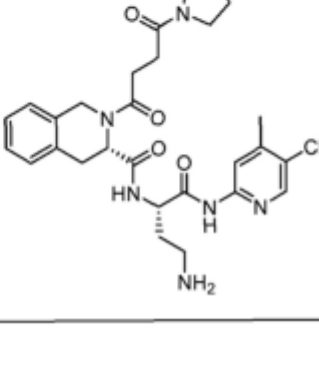
Estructura	Nº comp.
	12-137
	12-138
	12-139
	12-140

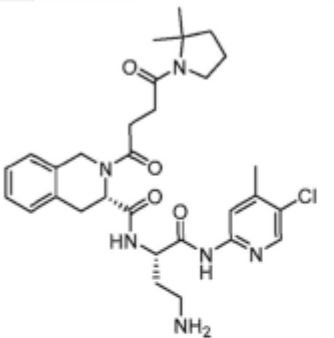
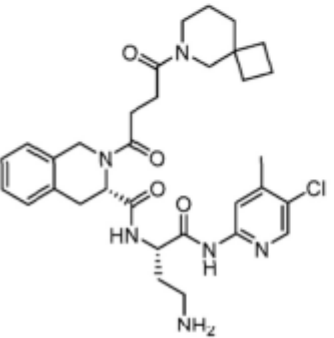
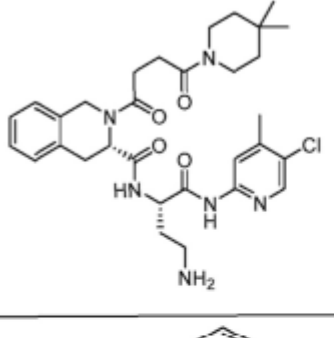
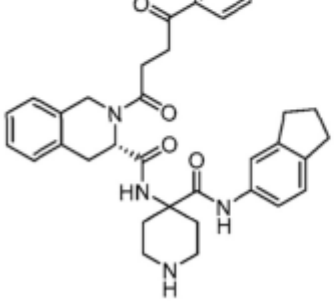
Estructura	Nº comp.
	12-141
	12-142
	12-143
	12-144

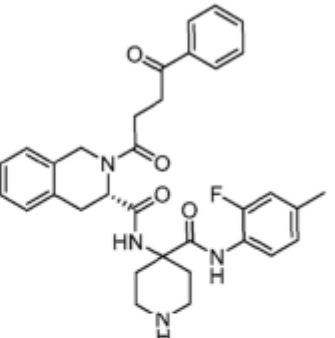
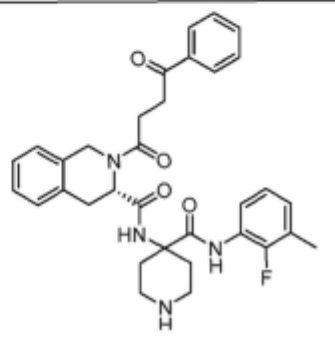
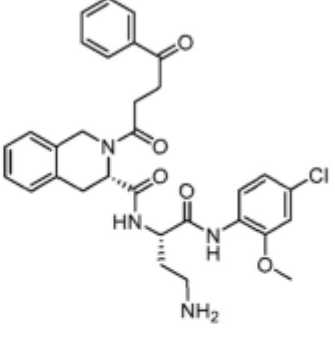
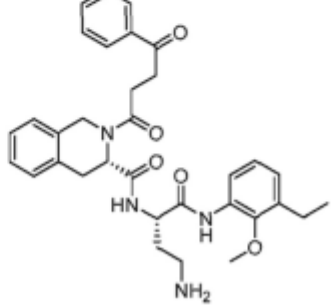
Estructura	Nº comp.
	12-145
	12-146
	12-147
	12-148

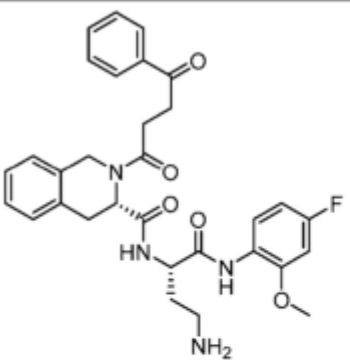
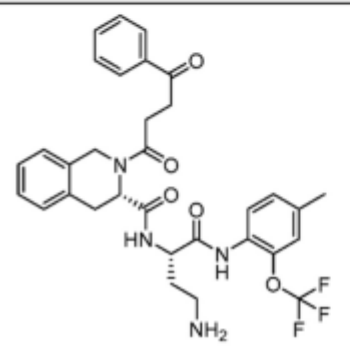
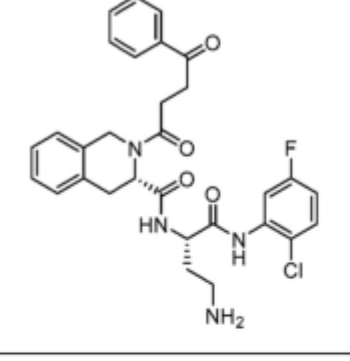
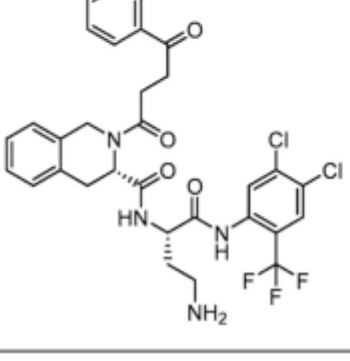


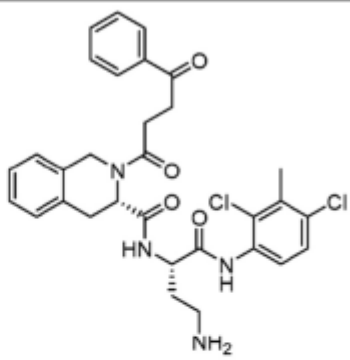
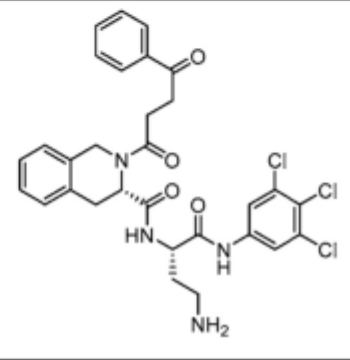
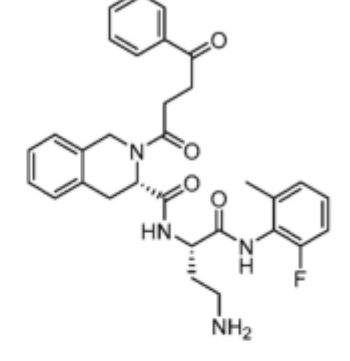
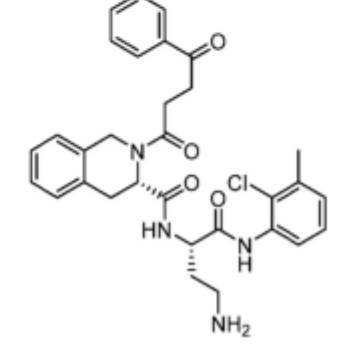
Estructura	Nº comp.
	12-149
	12-150
	12-151
	12-152

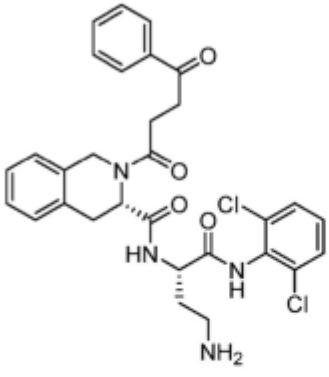
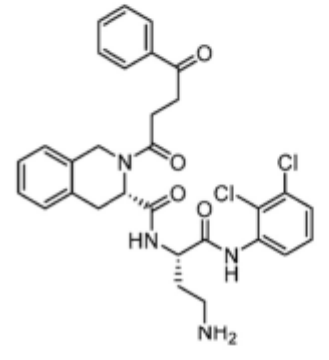
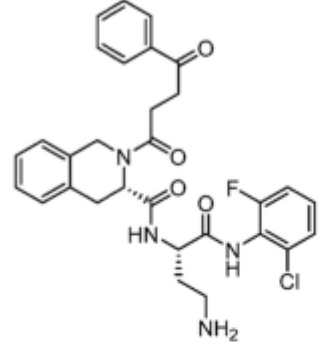
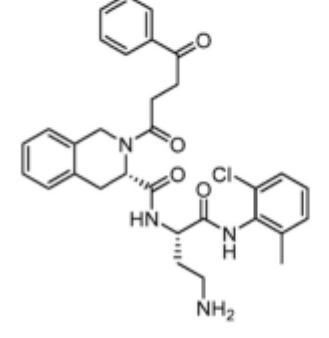
Estructura	Nº comp.
	12-153
	12-154
	12-155
	12-156

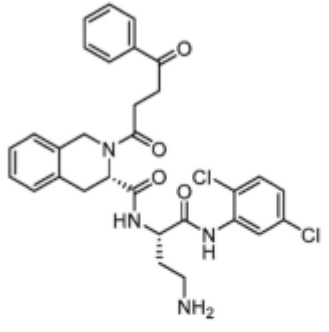
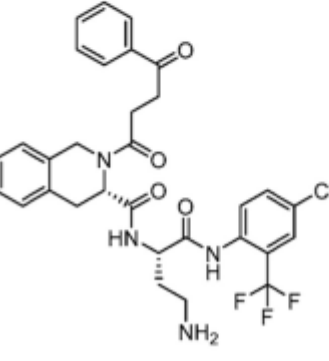
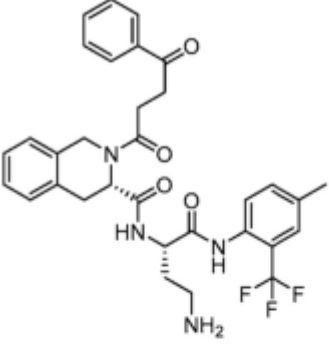
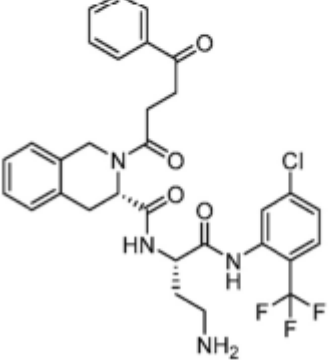
Estructura	Nº comp.
	<b>12-157</b>
	<b>12-158</b>
	<b>12-159</b>
	<b>13-1</b>

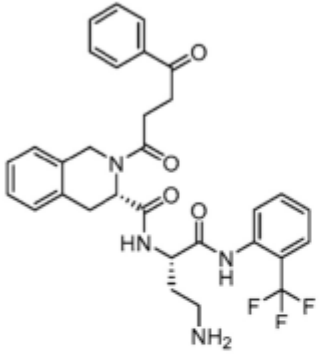
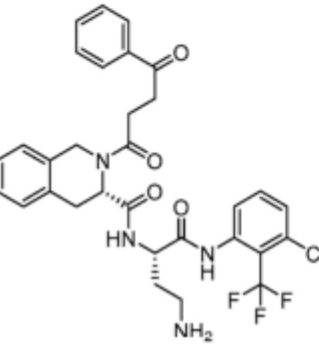
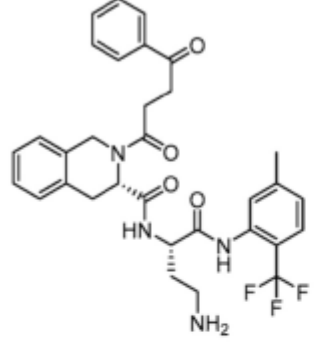
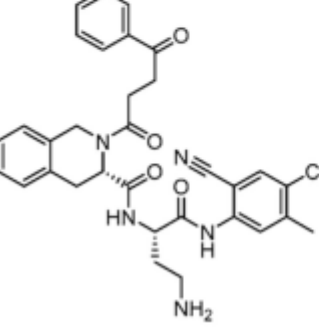
Estructura	Nº comp.
	<b>13-2</b>
	<b>13-3</b>
	<b>13-4</b>
	<b>13-5</b>

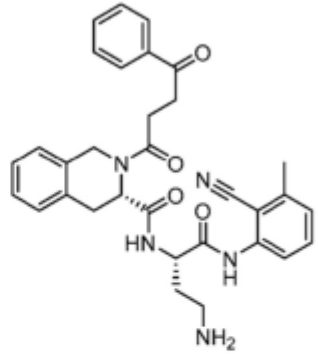
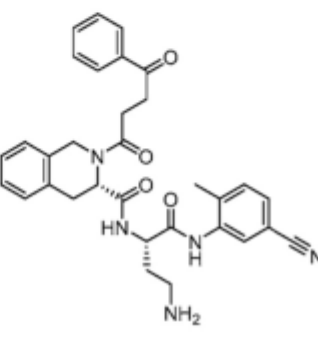
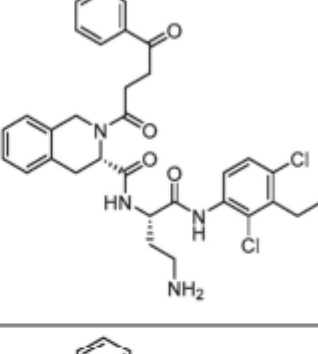
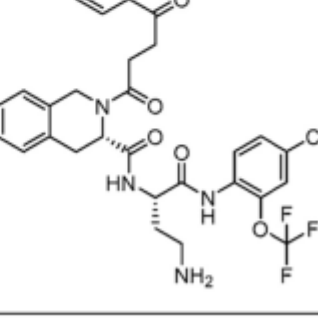
Estructura	Nº comp.
	13-6
	13-7
	14-1
	14-2

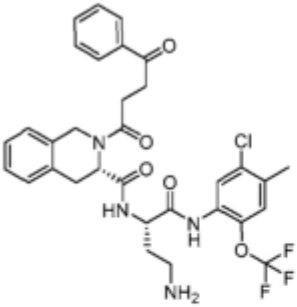
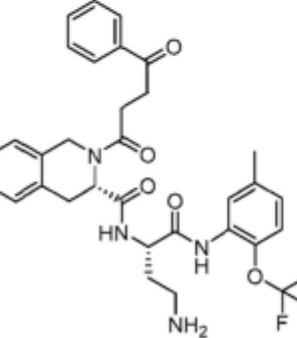
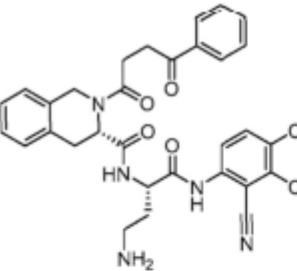
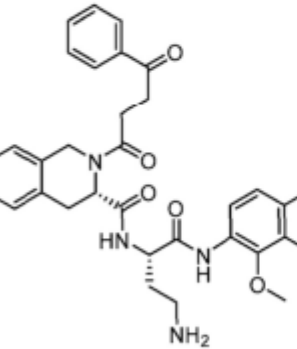
Estructura	Nº comp.
	14-3
	14-4
	14-5
	14-6

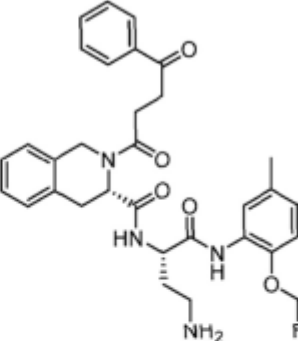
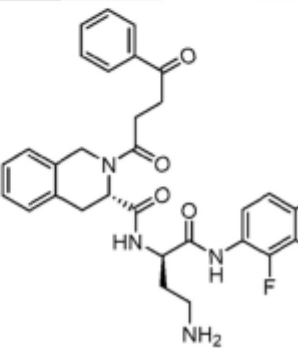
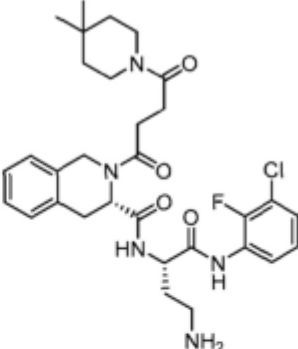
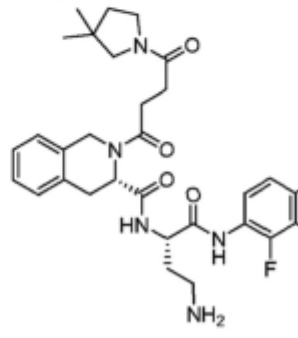
Estructura	Nº comp.
	14-7
	14-8
	14-9
	14-10

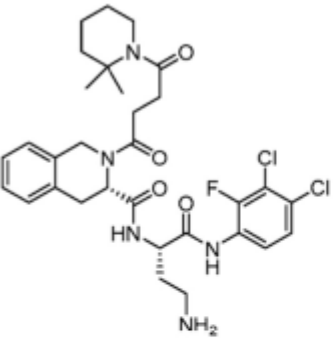
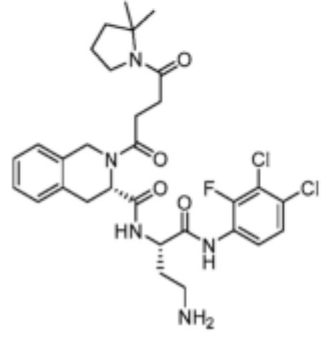
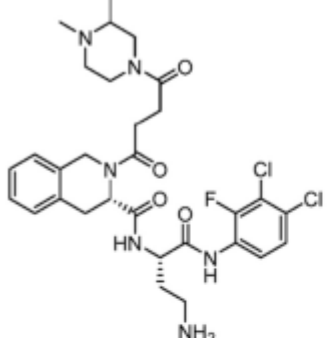
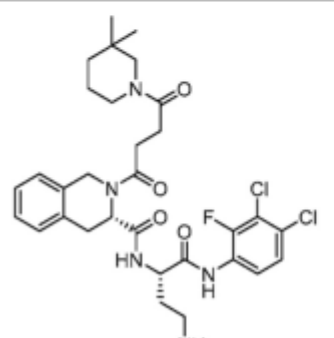
Estructura	Nº comp.
	14-11
	14-12
	14-13
	14-14

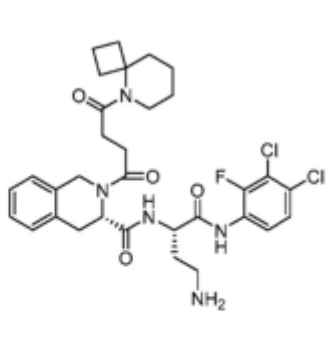
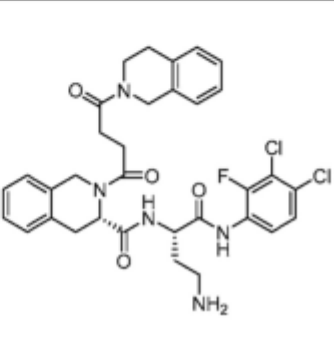
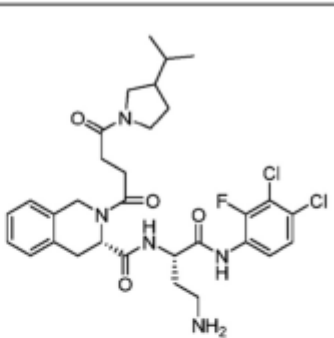
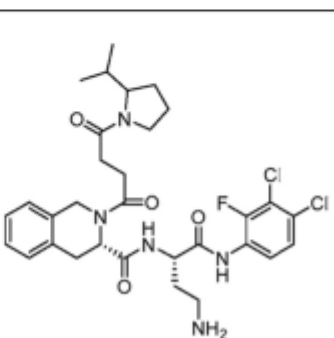
Estructura	Nº comp.
	14-15
	14-16
	14-17
	14-18

Estructura	Nº comp.
	14-19
	14-20
	14-21
	14-23

Estructura	Nº comp.
	14-24
	14-25
	14-26
	14-27

Estructura	Nº comp.
	14-28
	14-29
	15-1
	15-2

Estructura	Nº comp.
	15-3
	15-4
	15-5
	15-6

Estructura	Nº comp.
	15-7
	15-8
	15-9
	15-10

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

15-15

---

15-16

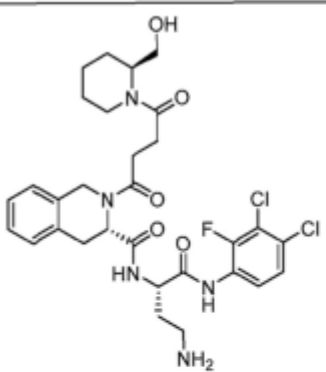
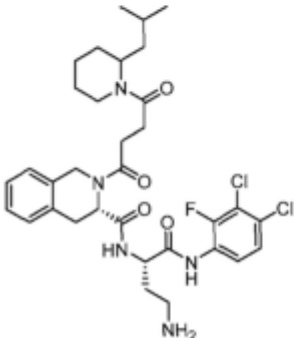
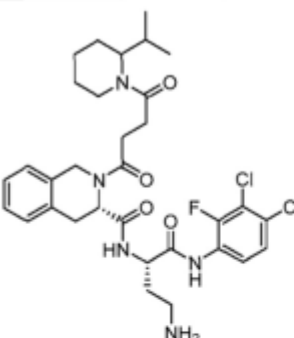
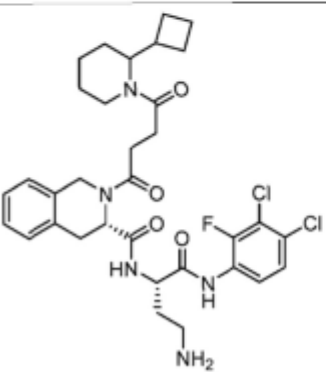
---

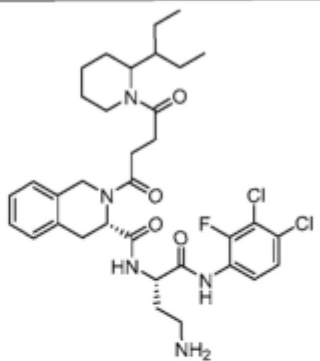
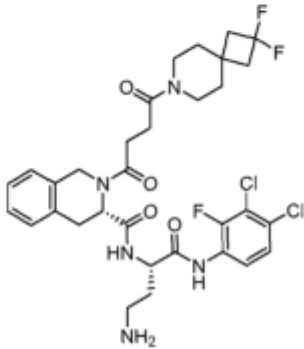
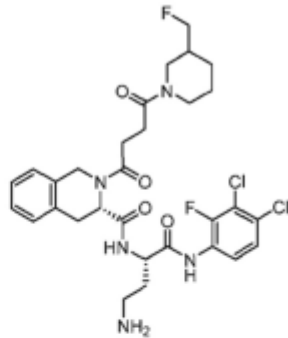
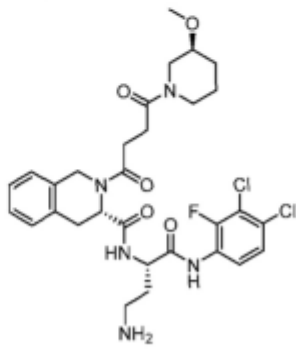
15-17

---

15-18



Estructura	Nº comp.
	15-19
	15-20
	15-21
	15-22

Estructura	Nº comp.
	15-23
	15-24
	15-25
	15-26

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

15-31

---

15-32

---

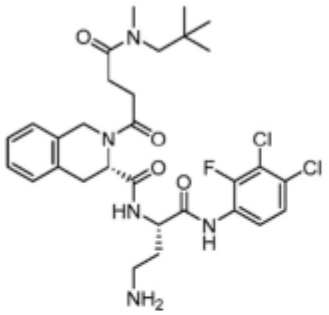
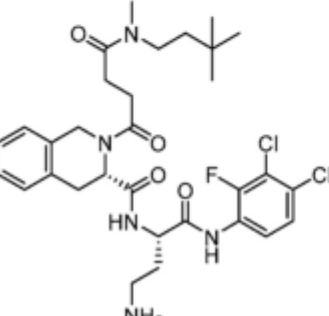
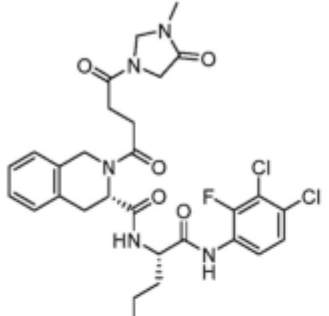
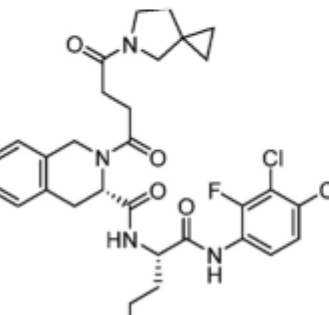
15-33

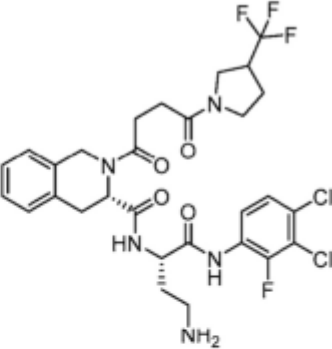
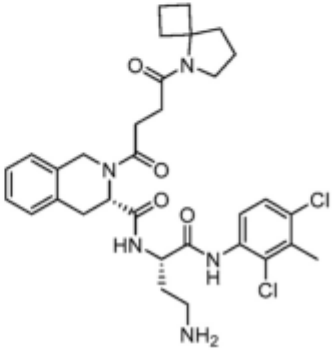
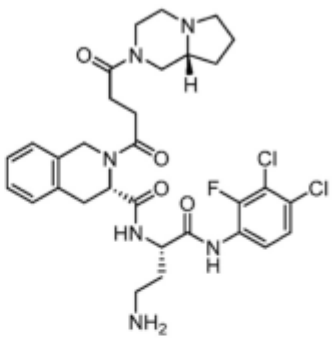
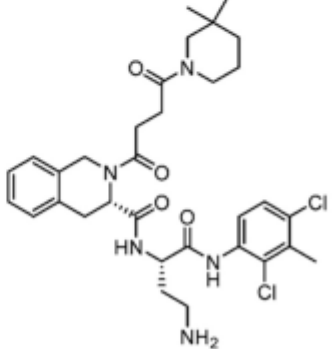
---

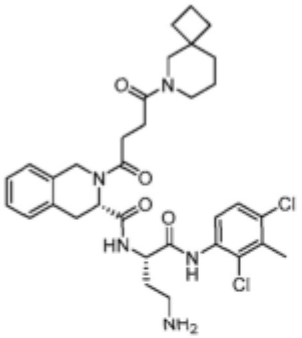
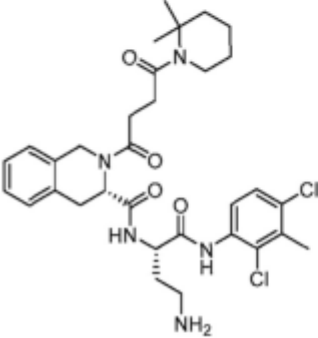
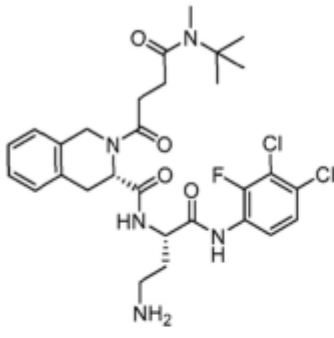
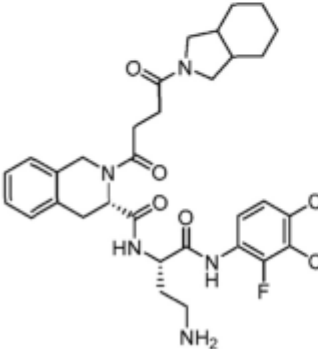
15-34

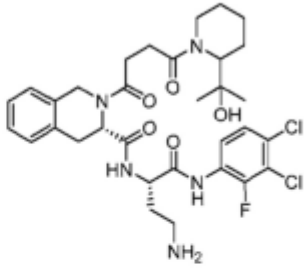
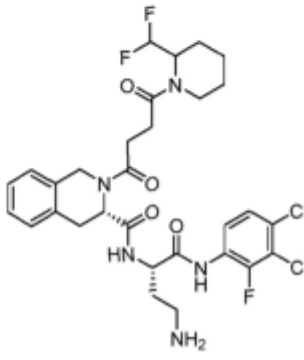
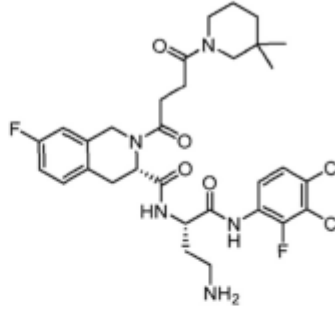
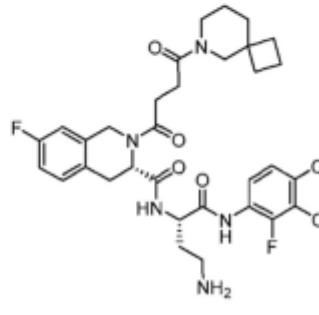
Estructura	Nº comp.
	15-35
	15-36
	15-37
	15-38

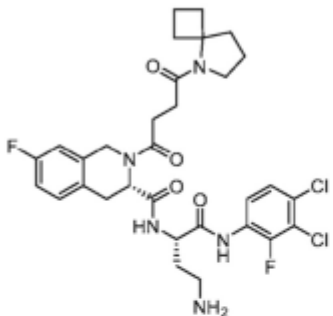
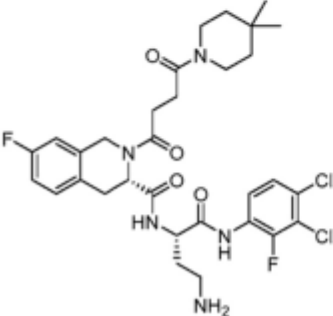
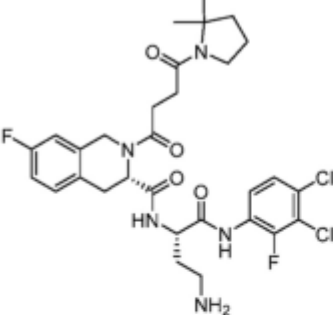
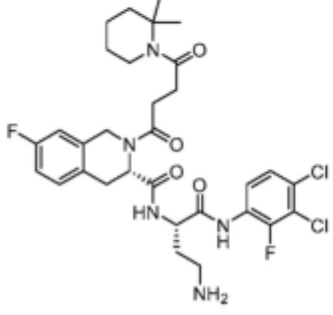
Estructura	Nº comp.
	15-39
	15-40
	15-41
	15-42

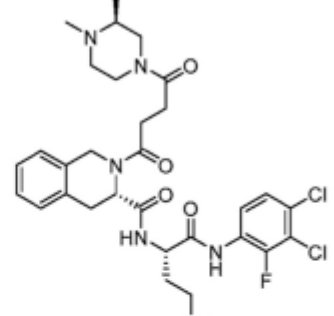
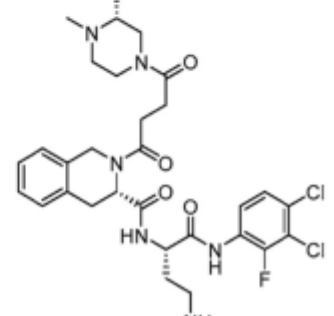
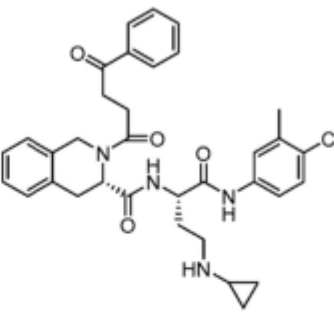
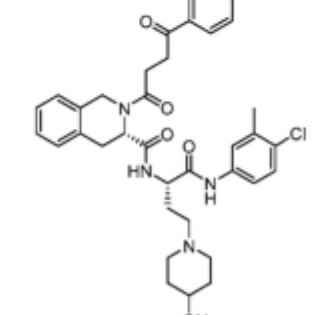
Estructura	Nº comp.
	15-43
	15-44
	15-45
	15-46

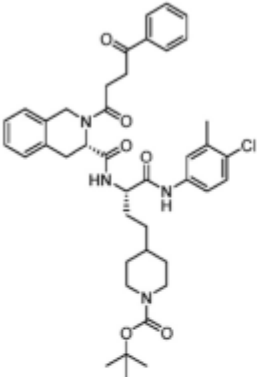
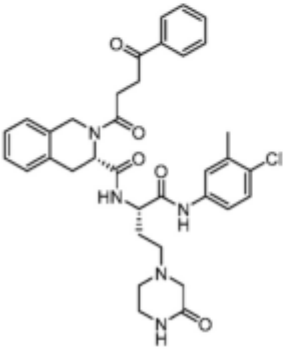
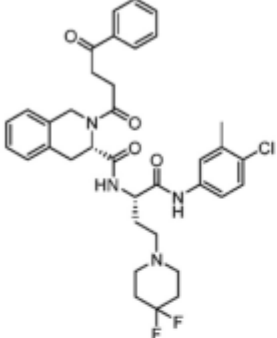
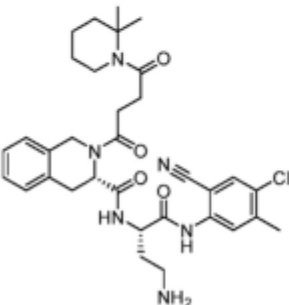
Estructura	Nº comp.
	15-47
	15-48
	15-49
	15-50

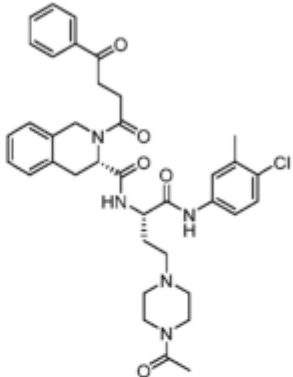
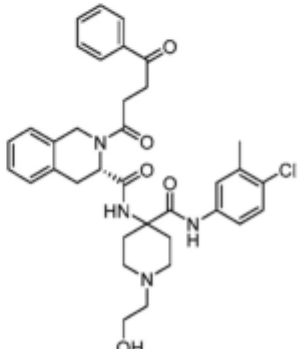
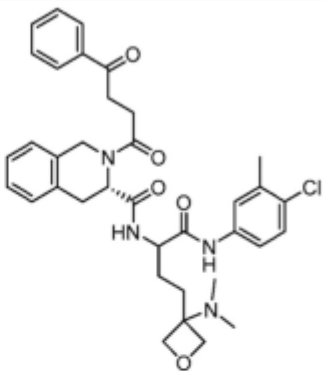
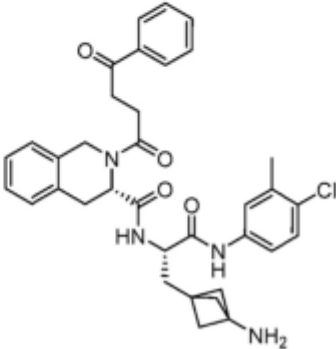
Estructura	Nº comp.
	15-51
	15-52
	15-53
	15-54

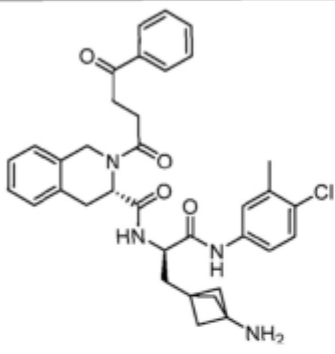
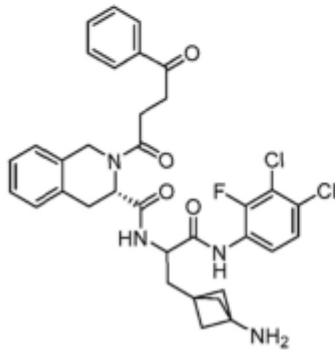
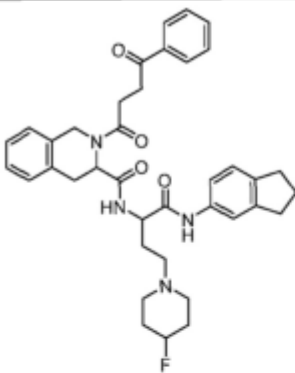
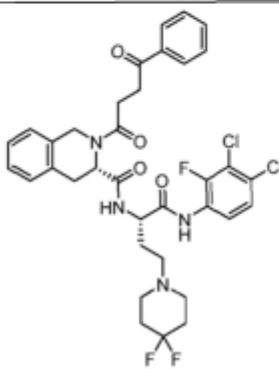
Estructura	Nº comp.
	15-55
	15-56
	15-57
	15-58

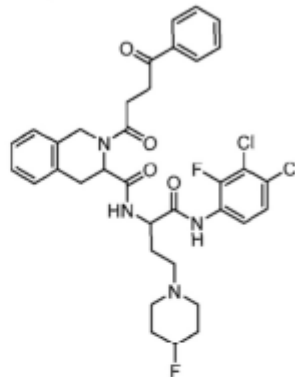
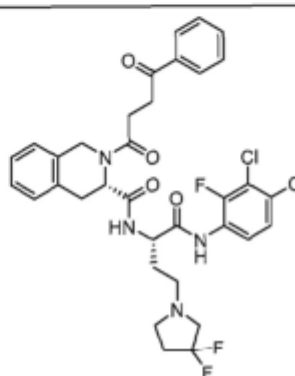
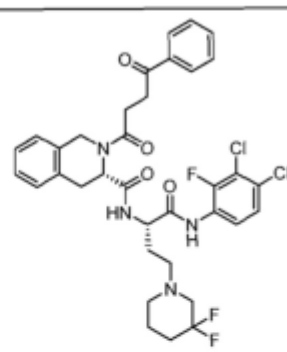
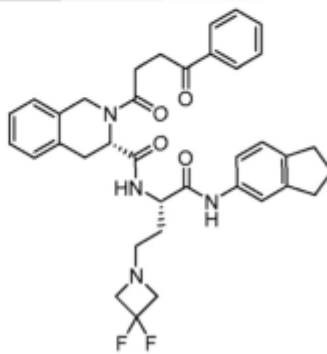
Estructura	Nº comp.
	15-59
	15-60
	15-61
	15-62

Estructura	Nº comp.
	15-63
	15-64
	16-1
	17-1

Estructura	Nº comp.
	<b>17-2</b>
	<b>17-3</b>
	<b>17-4</b>
	<b>18-1</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>19-1</b>
	<b>20-1</b>
	<b>21-1</b>
	<b>22-1</b>

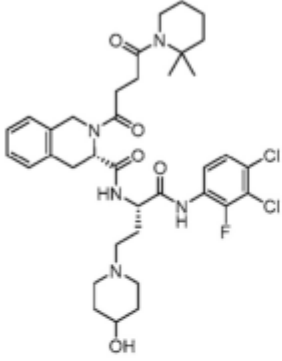
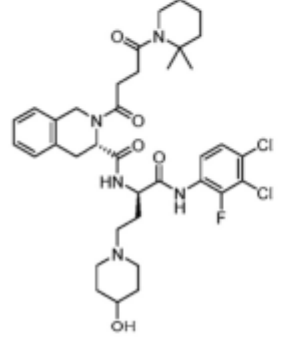
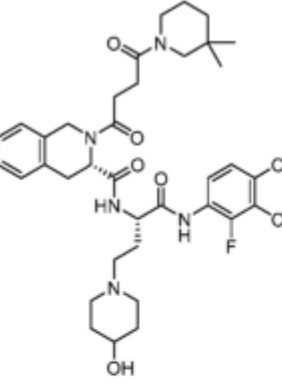
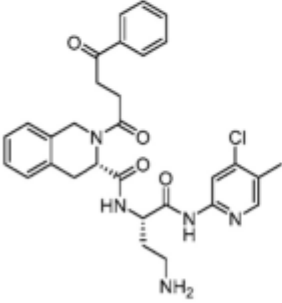
Estructura	Nº comp.
	22-2
	22-3
	23-1
	23-2

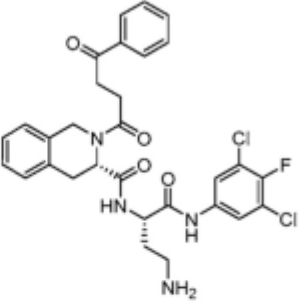
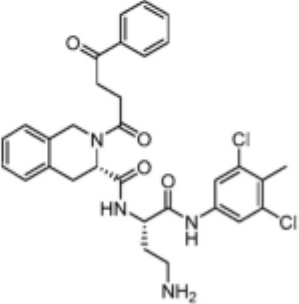
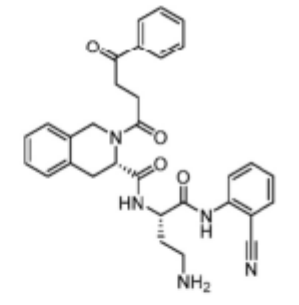
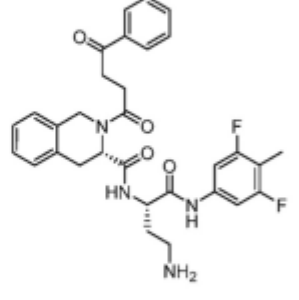
Estructura	Nº comp.
	23-3
	23-4
	23-5
	23-6

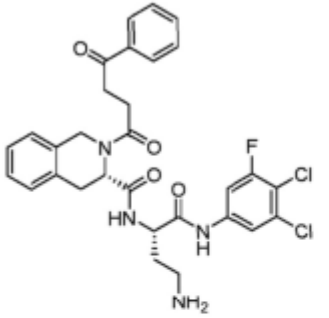
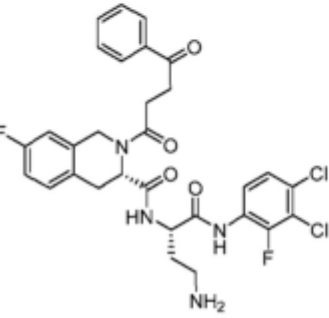
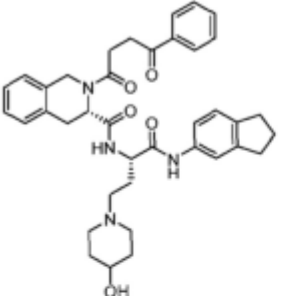
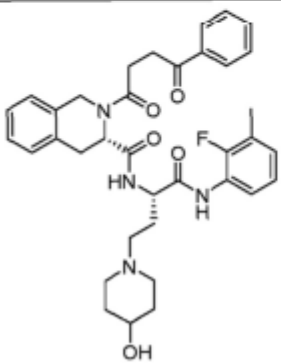


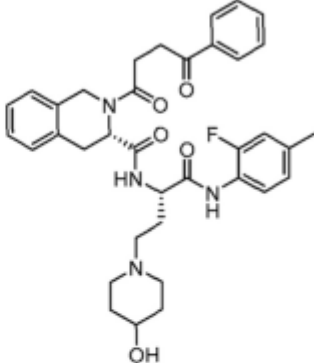
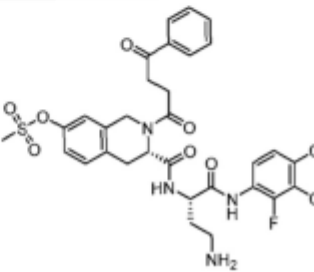
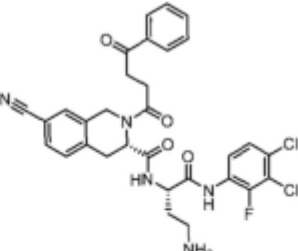
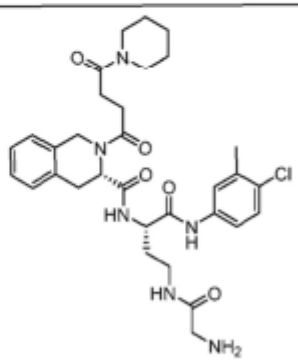
Estructura	Nº comp.
	23-7
	23-8
	23-9
	24-1

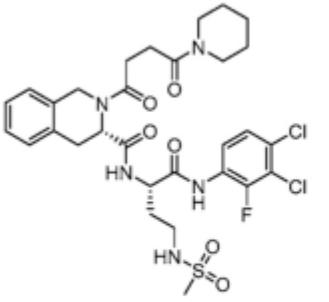
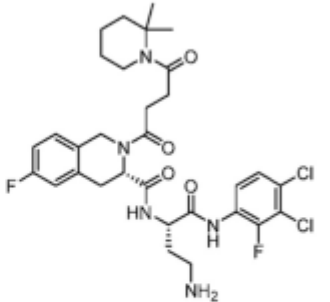
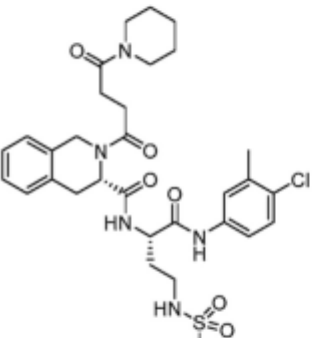
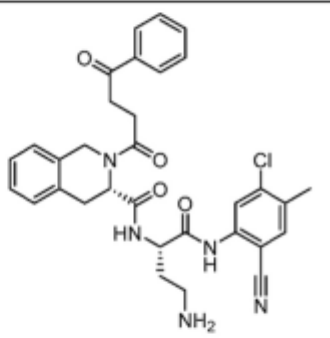
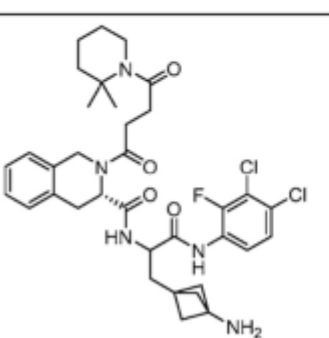
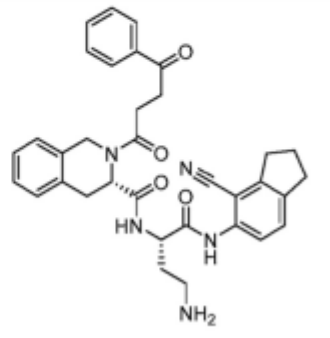
Estructura	Nº comp.
	24-2
	25-1
	25-2
	25-3

Estructura	Nº comp.
	<b>26-1</b>
	<b>26-2</b>
	<b>26-3</b>
	<b>27-1</b>

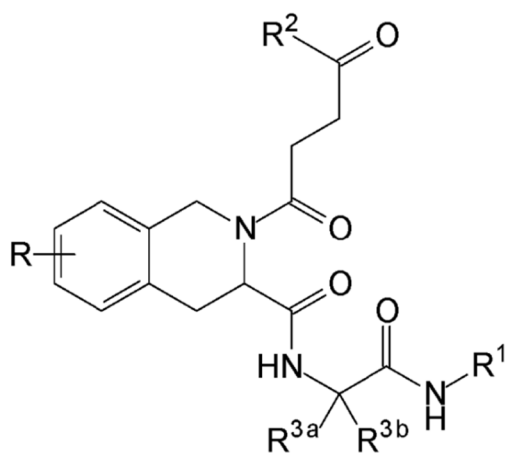
Estructura	Nº comp.
	<b>27-2</b>
	<b>27-3</b>
	<b>27-4</b>
	<b>27-5</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>27-6</b>
	<b>27-7</b>
	<b>28-1</b>
	<b>28-2</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>28-3</b>
	<b>29-1</b>
	<b>30-1</b>
	<b>31-1</b>

Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	32-1		34-1
	32-2		35-2
	33-1		35-1

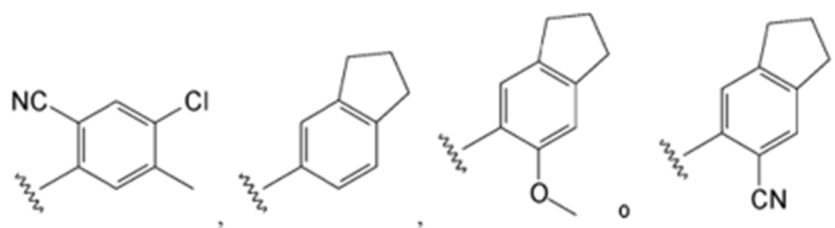
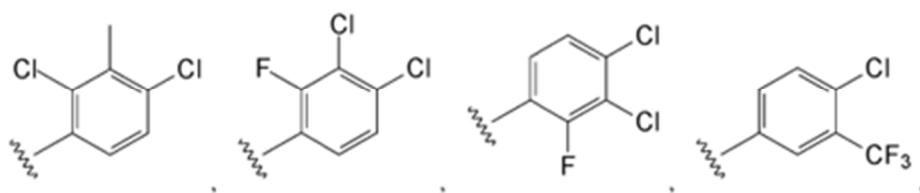
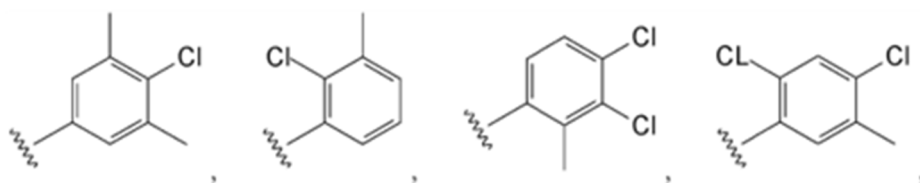
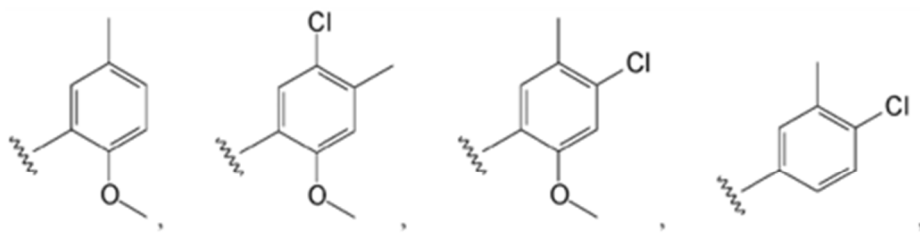
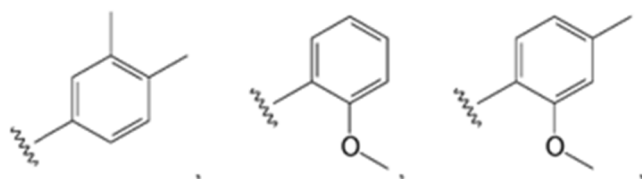
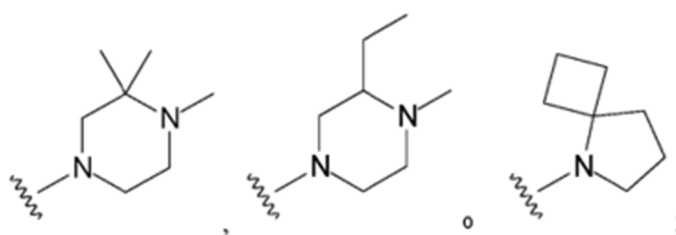
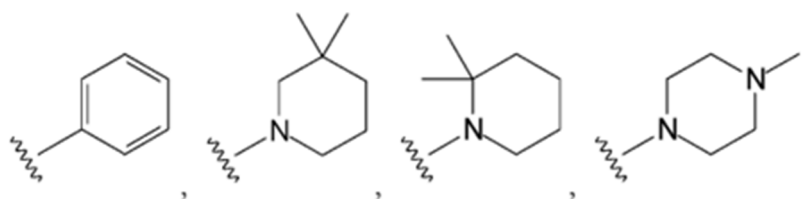
[0117] En una forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la siguiente Fórmula a I, incluidos estereoisómeros, hidratos, solvatos, isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



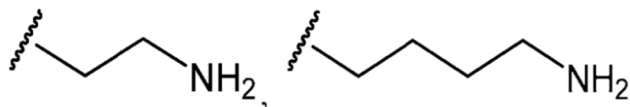
I

en la que:

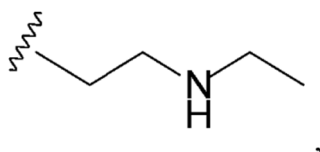
R es H;  
R<sup>1</sup> es

 $R^2$  es

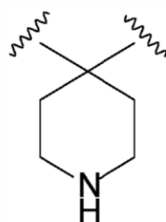
y  
R<sup>3a</sup> es hidrógeno y R<sup>3b</sup> es



o



o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos es



**[0118]** En otra forma de realización, se proporciona un compuesto como se enumera en la siguiente Tabla B.

Tabla B

COMPUESTOS REPRESENTATIVOS				
<b>1-14</b>	<b>1-18</b>	<b>1-29</b>	<b>1-35</b>	<b>1-36</b>
<b>1-37</b>	<b>1-38</b>	<b>1-39</b>	<b>2-2</b>	<b>2-15</b>
<b>2-22</b>	<b>2-24</b>	<b>2-25</b>	<b>2-39</b>	<b>2-57</b>
<b>4-12</b>	<b>4-14</b>	<b>8-4</b>	<b>10-3</b>	<b>12-73</b>
<b>12-88</b>	<b>12-104</b>	<b>12-131</b>	<b>12-136</b>	<b>13-1</b>
<b>14-3</b>	<b>14-6</b>	<b>14-18</b>	<b>15-3</b>	<b>15-6</b>
<b>18-1</b>				

**[0119]** Como se usa en el presente documento, “individuo” (como en el sujeto o paciente del tratamiento) significa tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos; primates no humanos, *p. ej.*, simios y monos; ganado; caballos; oveja; y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

**[0120]** Un “receptor”, como es bien conocido en la técnica, es una entidad biomolecular que normalmente comprende una proteína que se une específicamente a una clase estructural de ligandos o a un solo ligando nativo en un organismo vivo, cuya unión hace que el receptor se transducir la señal de unión en otro tipo de acción biológica, como señalar a una célula que se ha producido un evento de unión, lo que hace que la célula altere su función de alguna manera. Cualquier molécula, natural o no, que se une a un receptor y lo activa para la transducción de señales, se denomina “agonista” o “activador”. Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor, pero que no provoca que se produzca la transducción de señales, y que puede bloquear la unión de un agonista y su consiguiente transducción de señales, se denomina “antagonista”. Ciertas moléculas se unen a los receptores en lugares distintos de los sitios de unión de sus ligandos naturales y tales moléculas de unión alostérica pueden potenciar, activar o agonizar el receptor y pueden potenciar el efecto de un ligando natural o un ligando coadministrado.

**[0121]** Un “compuesto de CXCR3” o “agonista de CXCR3” o “activador de CXCR3” o “modulador de CXCR3” o

“antagonista de CXCR3” o “potenciador de CXCR3” o “modulador de CXCR3” como se usan aquí los términos se refieren a compuestos que interactúan en de alguna manera con el receptor CXCR3. Pueden ser agonistas, potenciadores o activadores, o pueden ser antagonistas o inhibidores, y pueden ser selectivos para la acción de la familia de receptores CXCR3.

**[0122]** El término “enfermedad” o “trastorno” o “mala condición” se usan indistintamente y se usan para referirse a enfermedades o condiciones en las que un receptor CXCR3 juega un papel en los mecanismos bioquímicos involucrados en la enfermedad o mal condición o síntoma (s)) del mismo de manera que se puede lograr un efecto terapéuticamente beneficioso actuando sobre un receptor CXCR3.

**[0123]** “Sustancialmente”, como se usa el término en este documento, significa completamente o casi completamente; por ejemplo, una composición que está “sustancialmente libre” de un componente no tiene componente o contiene una cantidad traza tal que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es “sustancialmente puro” es que solo hay rastros insignificantes de impurezas presentes.

**[0124]** “Tratamiento” o “tratar” dentro del significado del presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno.

**[0125]** La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa para describir el uso de un compuesto de la invención para proporcionar terapia a un paciente que padece un trastorno o mal estado mediado por un receptor CXCR3, se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para unirse como agonista o antagonista a un receptor CXCR3 en los tejidos del individuo, en el que el CXCR3 está implicado en el trastorno, en el que dicha unión se produce en una medida suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso en el paciente. De manera similar, como se usa aquí, una “cantidad efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o condición, o detiene o retarda la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o condición. En particular, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado actuando como agonista de la actividad de CXCR3. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la invención se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de una afección mediada por la activación de un receptor CXCR3, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor CXCR3 de la descripción es una cantidad suficiente para controlar la afección, mitigar el progreso de la afección o aliviar los síntomas del mal estado.

**[0126]** En la siguiente descripción, la referencia a “un compuesto de Fórmula I” pretende incluir la realización más específica de Fórmulas II-XII, así como los compuestos enumerados en las Tablas A y B anteriores.

**[0127]** En determinadas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0128]** En determinadas formas de realización, se proporciona un método *in vitro* para activar, potenciar o agonizar (es decir, para tener un efecto agónico, para actuar como un agonista) un receptor CXCR3, con un compuesto de fórmula I. El método *in vitro* implica poner en contacto el receptor con una concentración adecuada de un compuesto de fórmula I para provocar la activación del receptor. El contacto puede tener lugar *in vitro*, por ejemplo, al realizar un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor CXCR3 de un compuesto que se somete a experimentación relacionada con una presentación para aprobación regulatoria.

**[0129]** En ciertos aspectos de la descripción, el método para activar un receptor CXCR3 puede llevarse a cabo *in vivo*; es decir, dentro del cuerpo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o un animal de prueba. El compuesto de Fórmula I puede ser suministrado al organismo vivo a través de una vía adecuada (p. ej., por vía oral), o puede proporcionarse localmente dentro de los tejidos corporales.

**[0130]** En un aspecto de la divulgación, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto o paciente para el que está médicamente indicada la activación de un receptor CXCR3, en el que al sujeto o paciente se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

**[0131]** En una forma de realización, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un sujeto. o paciente que lo necesite.

**[0132]** En formas de realización más específicas, el sujeto o paciente padece, o corre el riesgo de desarrollar, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal.

**[0133]** En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de

un medicamento.

**[0134]** En ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para la síntesis de compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos de la invención, como se ilustra más completamente en el presente documento. En ciertas otras formas de realización, la invención proporciona ciertos compuestos intermedios asociados con tales métodos de síntesis como se ilustra en este documento.

## EJEMPLOS

**[0135]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos siguientes son representativos de varios aspectos de la invención. Las cuñas sólidas y punteadas dentro de las estructuras descritas aquí ilustran la estereoquímica relativa, con la estereoquímica absoluta representada solo cuando se establece o delinea específicamente.

## Métodos generales

### Espectros de RMN

**[0136]** Se obtuvieron RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) y RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) en solución de deuteriocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) o sulfóxido de dimetilo ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ). Los espectros de RMN se procesaron utilizando MestReNova 6.0.3-5604.

### Datos CLEM

**[0137]** Los espectros de masas (CLEM) se obtuvieron usando uno de 2 sistemas. **Sistema 1:** sistema HPLC Agilent 1100 equipado con una columna Agilent Eclipse XDB-C18 de  $3,5\ \mu\text{m}$  ( $4,6 \times 150\ \text{mm}$ ) que utiliza agua con TFA al 0,05 % como fase móvil A y acetonitrilo con TFA al 0,05 % como fase móvil B con un caudal de 1 ml/min. *Método 1:* 5 % de B (95 % de A) a 95 % de B durante 12 min, luego se mantuvo al 95 % de B durante 3 min y al 5 % de B durante 1 min. *Método 2:* 50 % de B (50 % de A) a 95 % de B durante 4 min, luego se mantuvo al 95 % de B durante 4 min y al 50 % de B durante 0,1 min. **Sistema 2:** sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-C8 de  $2,7\ \mu\text{m}$  ( $50 \times 3\ \text{mm}$ ) que utiliza agua con acetato de amonio 5 mM como fase móvil C y acetonitrilo con acetato de amonio 5 mM como fase móvil. fase móvil D con un caudal de 1 mL/min. *Método 3:* 5 % D (95 % C) a 95 % D durante 12 min, luego se mantuvo en 95 % D durante 2,8 min y luego a 5 % D durante 0,2 min. CLEM Agilent 1260 equipado con una columna Waters Sect CSH C18 de  $3,5\ \mu\text{m}$  ( $4,6 \times 50\ \text{mm}$ ) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. *Método 4:* el gradiente fue fase móvil B de 5 al 95 % durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego mantenida al 95 % durante 0,6 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 5:* el gradiente fue del 5 al 95 % de fase móvil B durante 13,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95 % durante 1,0 min con un caudal de 4,5 ml/min.

### Condiciones de reacción y abreviaturas

**[0138]** La piridina, el diclorometano (DCM), el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno usados en los procedimientos procedían de botellas Aldrich Sure-Seal o disolvente seco Acros AcroSeal y se mantuvieron bajo nitrógeno ( $\text{N}_2$ ). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Se utilizan las siguientes abreviaturas: amoniaco ( $\text{NH}_3$ ), tetrahidrofurano (THF), ácido clorhídrico (HCl), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ), dicloroetano (DCE), ácido trifluoroacético (TFA), sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), hidrógeno ( $\text{H}_2$ ), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), diazabicicoundeceno (DBU), metil *terc*-butil éter (MTBE), ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), acetato de etilo (EA), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), trietilamina (TEA), 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (EDC), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dicarbonato de *di-terc*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA), ácido acético ( $\text{AcOH}$ ), ácido clorhídrico (HCl), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N''*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *terc*-butanol (*t*-BuOH), hidruro de sodio (NaH), triacetoxiborohidruro de sodio ( $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ), etanol (EtOH), metanol (MeOH), sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), diclorometano (DCM), acetonitrilo (ACN), agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), temperatura ambiente (ta), hora (h), minuto (min) y gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ ).

### Purificaciones

**[0139]** Las cromatografías se llevaron a cabo utilizando un sistema de purificación flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) Redisep (Teledyne Isco), Telos (Kinesis) o GraceResolv (Grace Davison Discovery Sciences) o columna RediSep Rf Gold C18. Las purificaciones por CLAR preparativa se realizaron usando uno de dos sistemas. **Sistema 1:** sistema Dionex Ultimate 3000 equipado con una columna Waters-Sunfire Prep-C18, OBD, de  $5\ \mu\text{m}$  ( $30 \times 150\ \text{mm}$ ) que utiliza agua con un 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil A y metanol con un 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil B. El gradiente fue de 10 % de fase móvil B durante 2 min, luego 10-95 % de fase móvil B durante 13 min, mantenido al 95 % durante 7 min y luego volvió al 10 % durante 0,1 min con un caudal de 10 ml/min. Las fracciones se recogieron por detección UV a 254 nm. **Sistema 2:** Columna Waters X-Select CSH C18, de  $5\ \mu\text{m}$ , 19350 mm o Waters X-Bridge BEH C18, de  $5\ \mu\text{m}$ , 19350 mm con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN y ácido fórmico acuoso al 0,1 %, o un gradiente de MeCN y bicarbonato de amonio 10 mM (ac). Las fracciones se recolectaron después de la detección



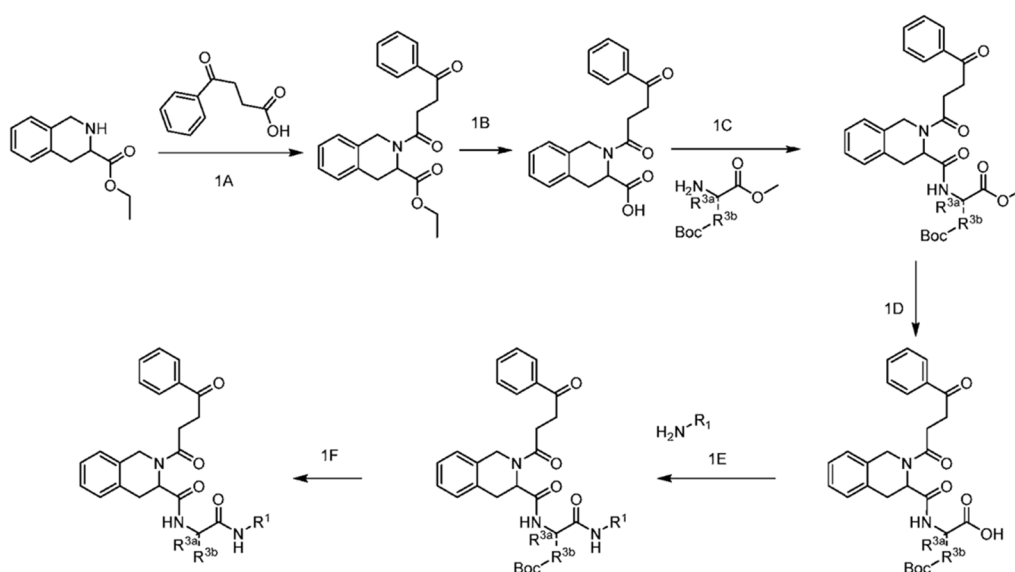
por UV en una sola longitud de onda medida por un detector de longitud de onda variable en un Gilson 215 o por detección de iones de masa y UV en una sola longitud de onda medida por un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ, con electrospray de iones positivos y negativos, y detección de longitud de onda dual en un Waters FractionLynx CLEM.

**Sistema 3:** sistema Waters Fractionlynx equipado con una columna Agilent Prep-C18 de 5  $\mu\text{m}$  (21,2  $\times$  50 mm) que utiliza agua que contiene ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. El gradiente fue Fase móvil B al 20-95 % durante 12 min, mantenida al 95 % durante 4 min y luego vuelta al 20 % durante 1,5 min con un caudal de 28 ml/min. Las fracciones se recogieron por detección UV a 254 nm o por masa y se concentraron usando un Genevac EZ-2.

#### Métodos sintéticos para preparar compuestos

**[0140]** Las formas de realización moleculares de la presente invención se pueden sintetizar usando técnicas sintéticas estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los procedimientos sintéticos generales expuestos en los Esquemas 1-22.

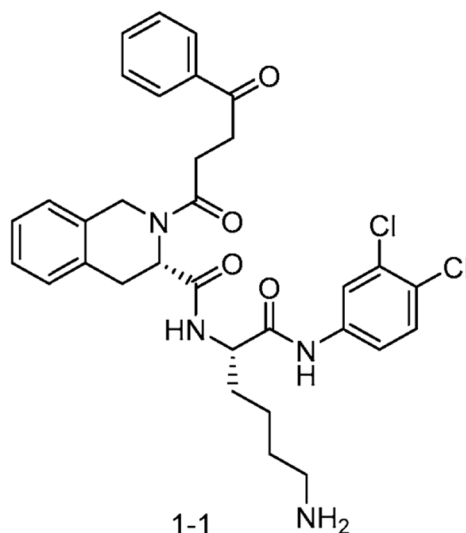
Esquema 1



#### EJEMPLO 1

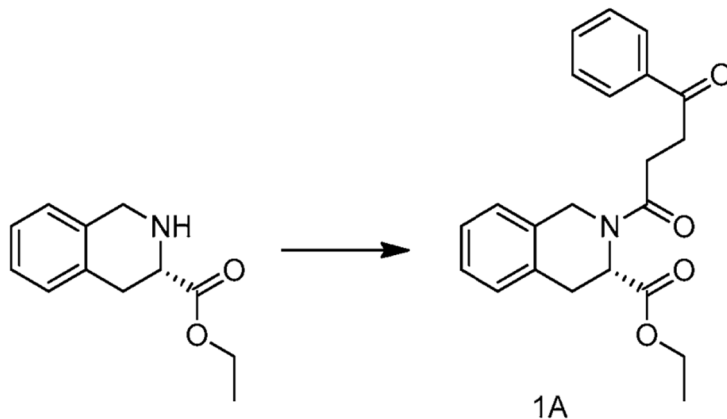
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-6-AMINO-1-((3,4-DICLOROFENIL)AMINO)-1-OXOHEN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 1-1)

#### [0141]



Paso 1A: (S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 1A).

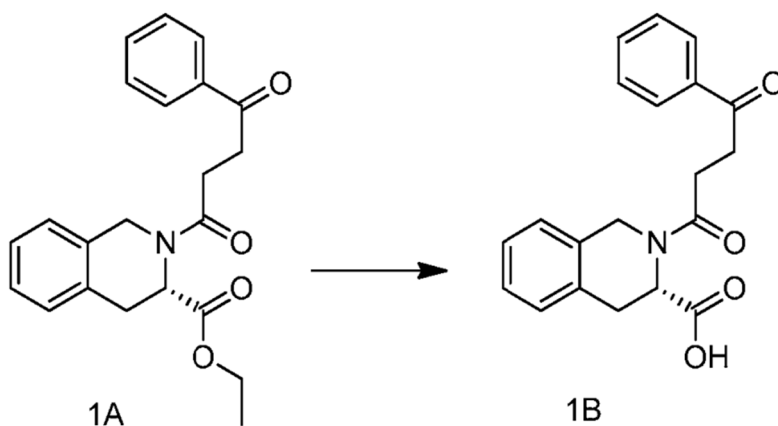
[0142]



[0143] Una solución en agitación de THF (100 ml) y DMF (20 ml) que contiene (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo HCl (4,5 g, 18,5 mmol), 4-oxo- Se enfrió a 0°C ácido 4-fenilbutanoico (3,0 g, 16,8 mmol) y DIEA (20,3 mmol, 58,9 mmol) en THF (100 ml) y DMF (20 ml). Se añadió HATU (6,7 g, 17,7 mmol) durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron mediante cromatografía en columna (EA/Hexano) para proporcionar el Intermedio 1A. Rendimiento 4,9 g (81 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 365,2; encontró 366 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 6,43 min (Método 1).

Paso 1B: Ácido (S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 1B).

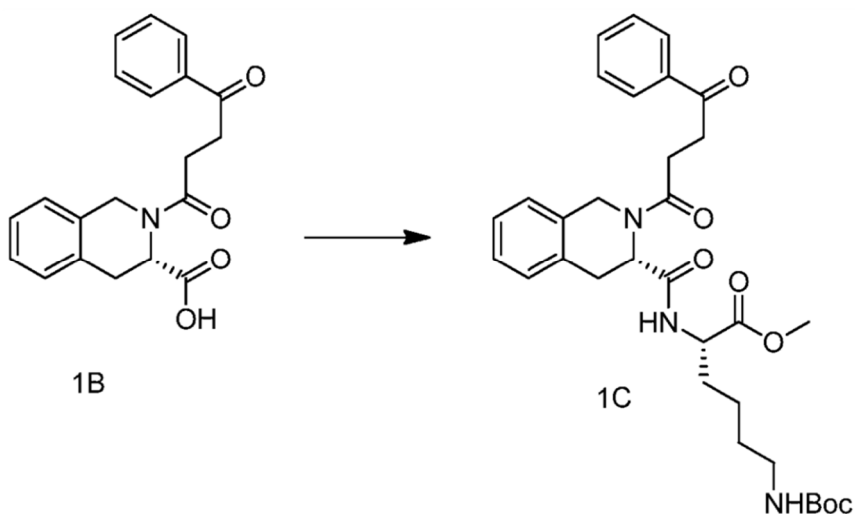
[0144]



[0145] A una mezcla del Intermedio 1A (7,7 g, 20,5 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se le añadió LiOH 1,0 μ (24,6 mL, 24,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. El THF se eliminó *al vacío*. La capa acuosa se lavó con éter, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EA. Las capas de EA se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el Intermedio 1B (5,8 g, 82 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 337,1; encontrado 338,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 10,78 min (Método 1).

Paso 1C: N<sup>6</sup>-(*tert*-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)-L-lisinato de metilo (Intermedio 1C).

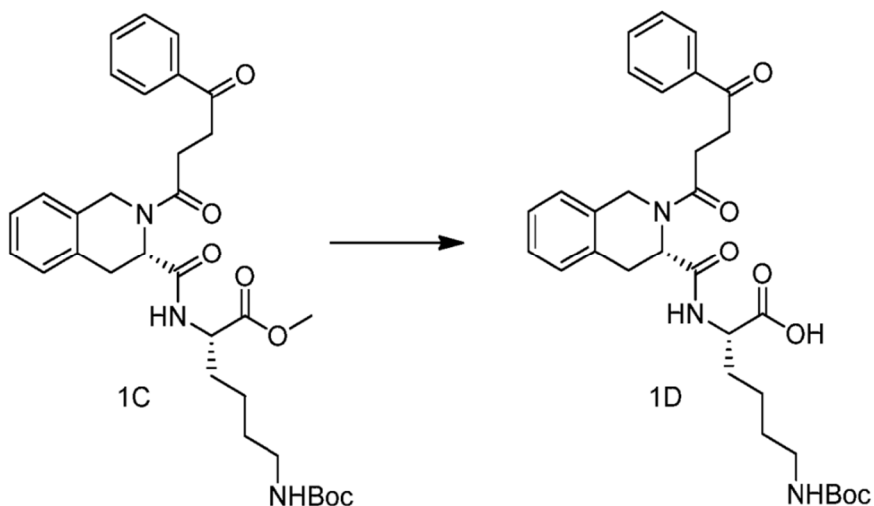
[0146]



[0147] Una solución en agitación del Intermedio 1B (1,2 g, 3,6 mmol), H-lys(Boc)OMe HCl (1,0 g, 3,4 mmol) y DIEA (2,05 mL, 11,8 mmol) en THF (30 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HATU (1,3 g, 3,5 mmol) en THF (8 mL) durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a t<sub>a</sub> y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), luego se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (EA/hexano y luego MeOH/DCM) para proporcionar el Intermedio 1C (1,5 g, 76 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 579,3; encontrado 580,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 17 min (Método 1).

Paso 1D: N<sup>6</sup>-(*tert*-butoxicarbonil)-N<sup>2</sup>-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carbonil)-L-lisina Intermedio 1D).

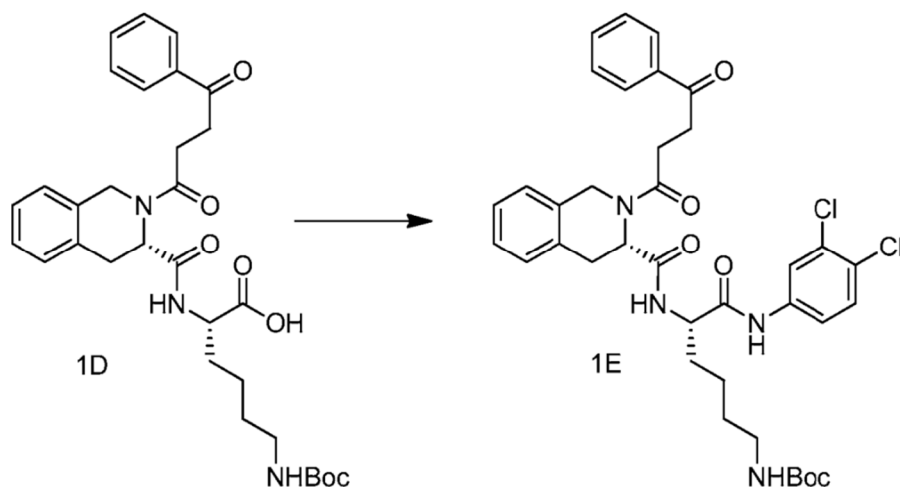
[0148]



[0149] A una mezcla del Intermedio 1C (1,5 g, 2,6 mmol) en THF (25 mL) y H<sub>2</sub>O (5 mL) se le añadió LiOH 1,0M (3,1 mL, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O. El THF se eliminó *al vacío*. La capa acuosa se lavó con éter, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EA. Las capas de EA se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el Intermedio 1D (1,2 g, 79 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 565,3; encontró 566,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 11,72 min (Método 1).

Paso 1E: *tert*-butilo ((S)-6-((3,4-diclorofenil)amino)-6-oxo-5-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)hexil)carbamato (Intermedio 1E).

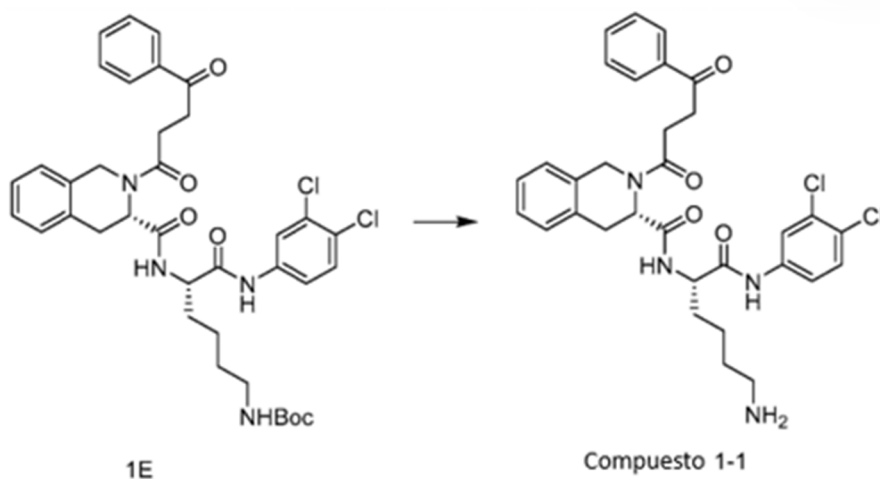
[0150]



**[0151]** Una solución en agitación del Intermedio 1D (30 mg, 0,053 mmol), 3,4-dicloroanilina (8,2 mg, 0,05 mmol) y DIEA (0,023 mL, 0,13 mmol) en THF (5 mL) se enfrió a 0 °C.. Se añadió gota a gota una solución de HATU (20 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se purificaron mediante cromatografía en columna (EA/hexano y luego MeOH/DCM) para proporcionar el Intermedio 1E (28 mg, 78 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 708,3; encontrado 609,0 [M-Boc]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 13,25 min (*Método 1*).

Paso 1F: (S)-N-((S)-6-amino-1-((3,4-diclorofenil)amino)-1-oxohexan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 1-1)

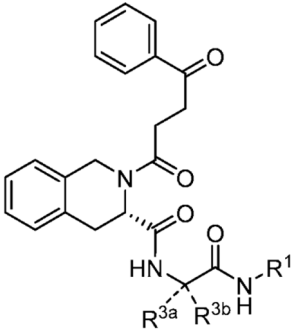
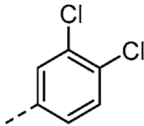
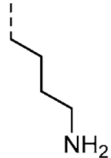
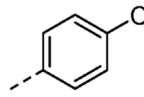

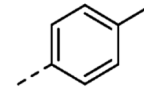

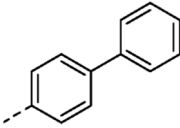
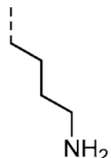
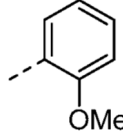
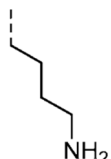
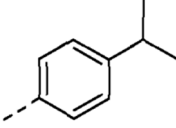
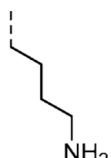
**[0152]**



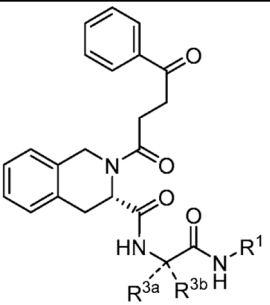
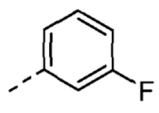

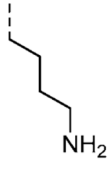
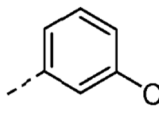

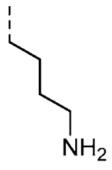
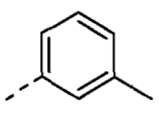

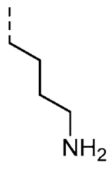
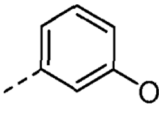

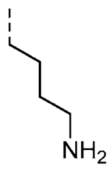
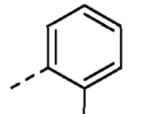


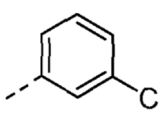


**[0153]** Se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,03 mL, 0,1 mmol) al intermedio 1E (28 mg, 0,04 mmol) en DCM (0,5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a ta, luego se concentró *al vacío* y se suspendió en éter dietílico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el Compuesto 1-1. CLEM (m/z) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 608,2; encontró 609,2 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 11,31 min (*Método 1*).

**[0154]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 1 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 1 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

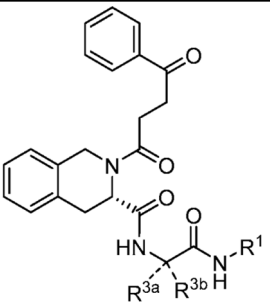
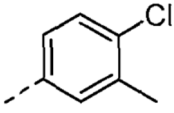

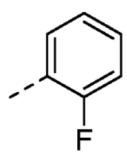

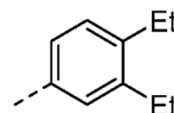

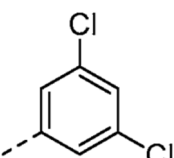

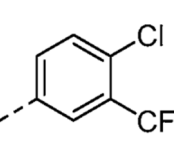
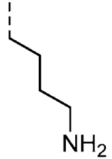
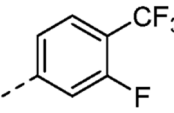
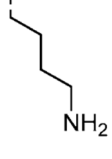
Tabla 1

								
Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreo- equim	Cál- culo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-1		H		S	608,2	609,2	11,31	1
1-2		H		S	574,2	575,0	10,70	1
1-3		H		S	554,3	555,5	10,42	1
1-5		H		S	616,3	617,3	11,28	1
1-6		H		S	570,3	571,9	10,15	1
1-7		H		S	582,3	583,3	11,38	1

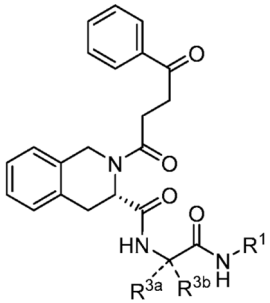
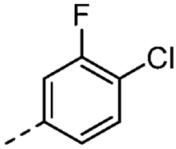
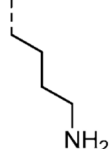
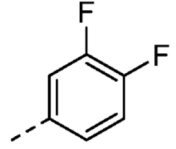
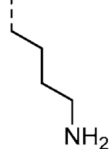
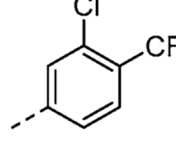
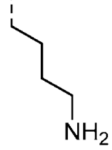
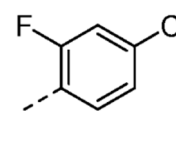
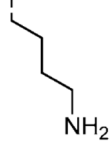
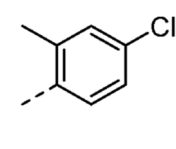
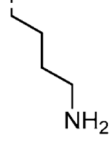
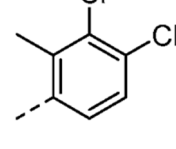
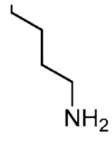
(Continuación)

								
Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreo- quím	Cál- culo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-8				S	558,3	559,3	10,29	1
1-9				S	574,2	576,0	10,73	1
1-10				S	554,3	555,2	10,41	1
1-11				S	570,3	571,3	10,27	1
1-12				S	554,3	555,1	10,14	1
1-13				S	608,3	609,2	10,83	1

(Continuación)

								
Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreo- quím	Cál- culo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-14		H		S	588,3	589,2	10,95	1
1-15		H		S	558,3	559,1	9,78	1
1-16		H		S	596,3	597,3	11,65	1
1-17		H		S	608,2	609,2	10,36	1
1-18		H		S	642,2	643,3	12,42	1
1-19		H		S	626,3	627,0	11,03	1

(Continuación)

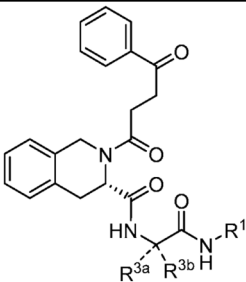
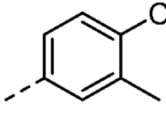

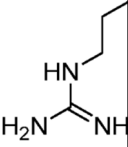
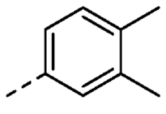

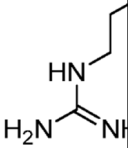
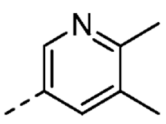

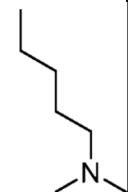
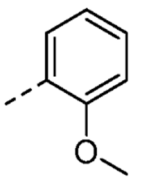

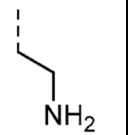
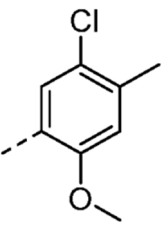

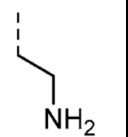
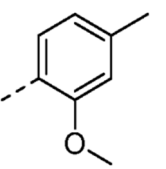

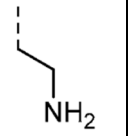
								
Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estér- eoquim	Cál- culo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-20		H		S	592,2	593,0	11,88	1
1-21		H		S	576,3	577,5	10,22	1
1-22		H		S	642,2	643,2	11,39	1
1-23		H		S	592,2	593,2	11,86	1
1-24		H		S	588,3	588,9	12,03	1
1-25		H		S	622,2	623,2	12,43	1



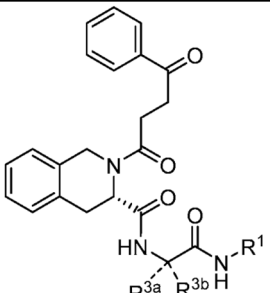
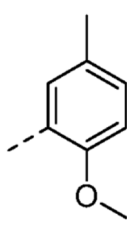
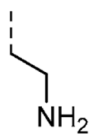
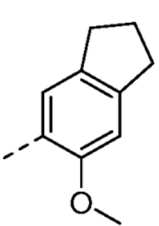
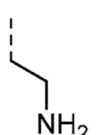
(Continuación)

Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreo- quím	Cál- culo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-26		H		S	626,3	627,4	10,82	1
1-27		H		S	588,3	589,3	12,21	1
1-28		H		S	622,2	623,0	11,12	1
1-29		H		S	568,3	569,3	10,51	1
1-30		H		S	622,3	623,3	11,10	1
1-31		H		S	636,2	637,3	10,42	1

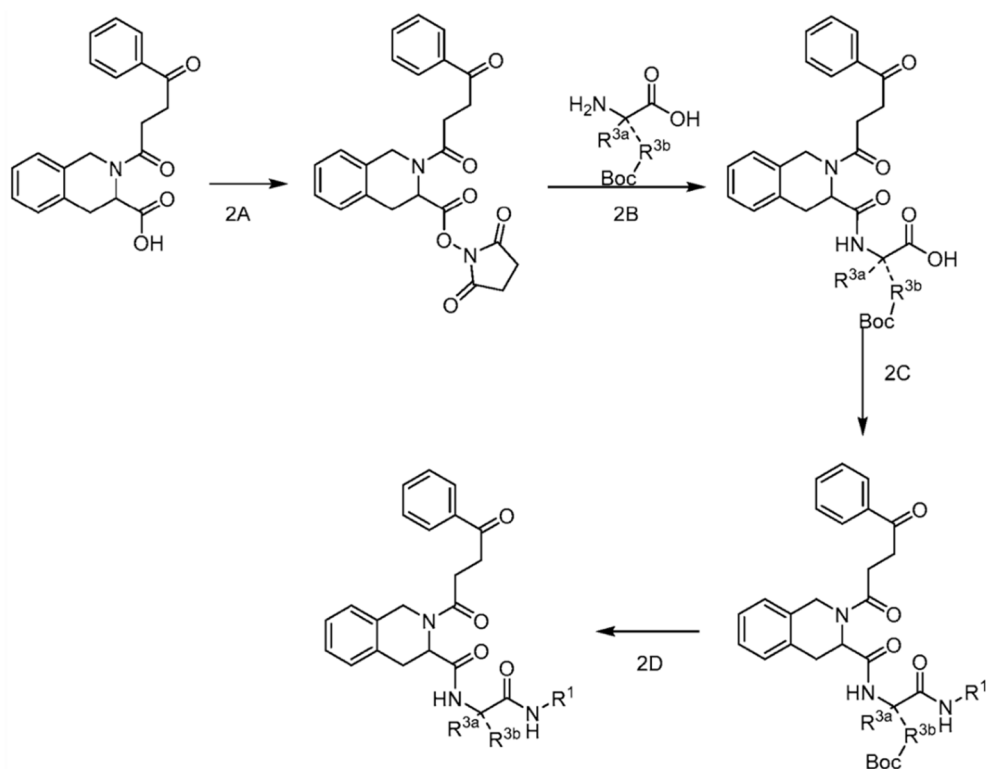
(Continuación)

								
Comp. No	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreoquím	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-32				S	616,3	617,0	12,27	1
1-33				S	596,3	596,0	11,95	1
1-34				S	569,3	570,3	9,02	1
1-35				S	542,3	543,1	11,23	1
1-36				S	590,2	592,0	11,9	1
1-37				S	556,3	557,0	11,67	1

(Continuación)

								
Comp. N°	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estéreoquim	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
1-38		H		S	556,3	557,2	11,78	1
1-39		H		S	582,3	583,4	12,26	1

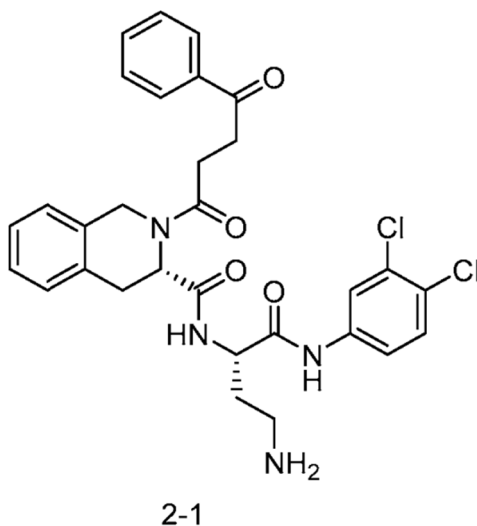
Esquema 2



## EJEMPLO 2

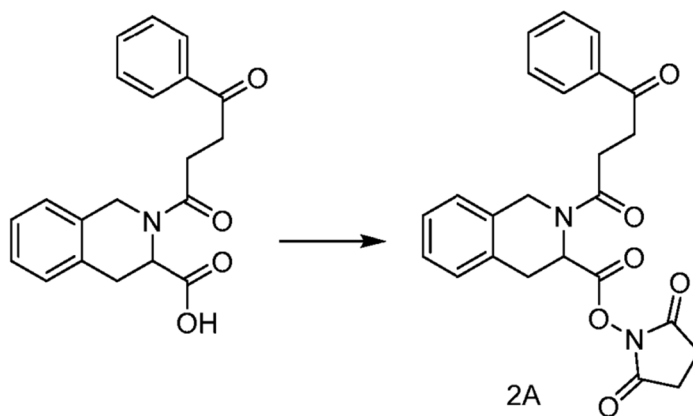
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-AMINO-1-((3,4-DICLOROFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 2-1)

[0155]



Paso 2A: (S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il (Intermedio 2A).

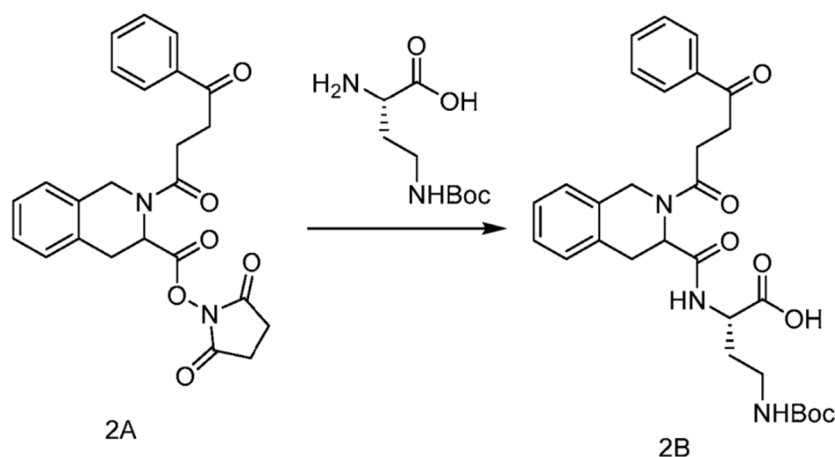
[0156]



[0157] Se añadió EDCI (4,9 g, 26 mmol) a una solución de N-hidroxisuccinimida (2,96 g, 26 mmol) y ácido (S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 1B) (6,2 g, 18 mmol) en DCM (25 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (EA/Hexano) para proporcionar el Intermedio 2A (5,6 g, 70 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 434,2; encontró 434,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3,99 min (Método 2).

Paso 2B: Ácido (S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butanoico (Intermedio 2B).

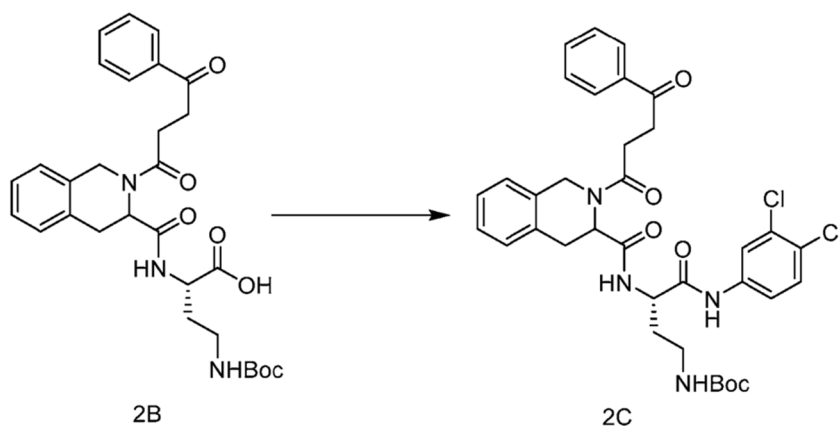
[0158]



**[0159]** Se añadió DIEA (0,5 ml, 2,8 mmol) a una solución de ácido (S)-2-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico (0,27 g, 1,23 mmol) y el Intermedio 2A (0,5 g, 1,15 mmol) en DCM (2,5 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con HCl 1N y agua. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (MeOH/DCM). El material resultante se recristalizó en THF/Et<sub>2</sub>O para proporcionar el Intermedio 2B (0,3 g, 49 %). CLEM (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 537,3; encontró 537,9 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 4,67 min (*Método 2*).

Paso 2C: *tert*-butil ((S)-4-((3,4-diclorofenil)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato (Intermedio 2C).

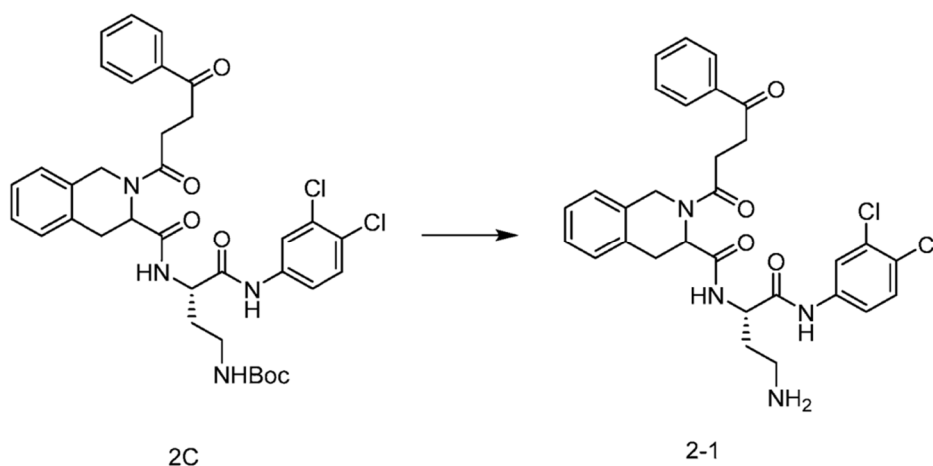
**[0160]**



**[0161]** Se añadieron HATU (233 mg, 0,61 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,4 mmol) a una solución del Intermedio 2B (0,3 g, 0,6 mmol) y 3,4-dicloroanilina (99 mg, 0,61 mmol) en THF (15 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EA y se lavó con HCl 0,1 M, NaOH 0,1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera. El material resultante (Intermedio 2C) se usó sin purificación adicional. CLEM (m/z) calculado para C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 680,2; encontró 681,1 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 13,28 min (*Método 1*).

Paso 2D: (S)-N-((S)-4-amino-1-((3,4-diclorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 2-1).

**[0162]**



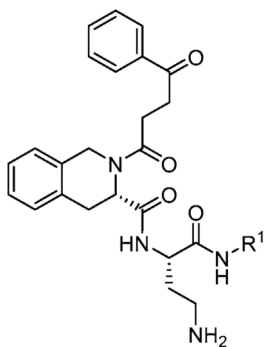
**[0163]** Se añadió una solución de HCl 4M (4, 4 ml, 17, 6 mmol) en dioxano a una solución del Intermedio 2C (0, 3 g, 0, 44 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Se añadió DCM (5 ml) para disolver el precipitado resultante. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante RP-Prep CLAR para proporcionar el Compuesto 2-1 (31 mg, 12 %). CLEM (m/z) calculado para  $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_4$ : 580,2; encontrado 582,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 12,42$  min (Método 1).

**[0164]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 2 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 2 se prepararon usando los reactivos  $R^1$  apropiados:

Tabla 2

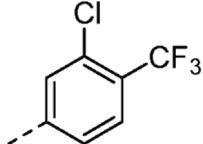
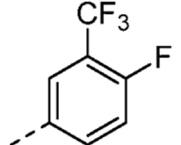
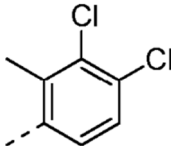
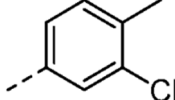
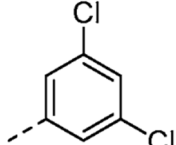
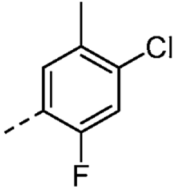
Nº Comp.	$R^1$	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-1		580,2	582,0	12,42	1
2-2		560,2	561,2	12, 23	1
2-3		540,3	541,0	10,43	1
2-4		614,2	615,0	10,09	1

(Continuación)



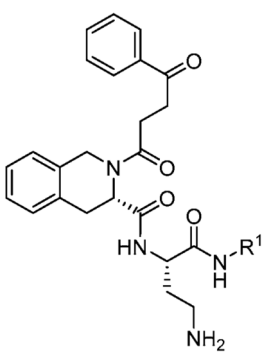
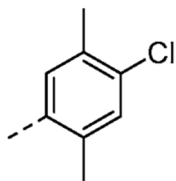
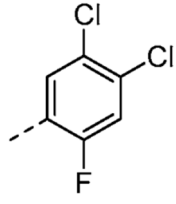
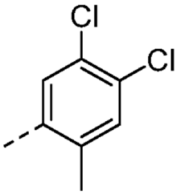
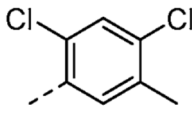
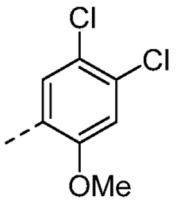
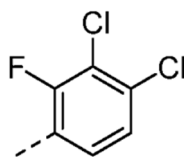
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-5		526,3	527,1	11,50	1
2-6		580,2	581,0	11,48	1
2-7		594,3	595,0	12,19	1
2-8		548,2	549,0	11,6	1
2-9		564,2	565,3	11,81	1
2-10		560,2	561,3	12,03	1
2-11		598,2	599,0	12,06	1
2-12		564,2	565,0	11,96	1

(Continuación)

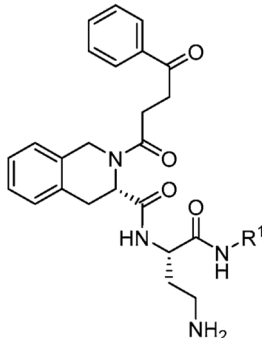
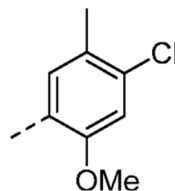
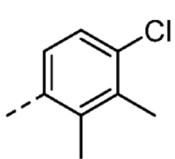
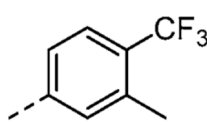
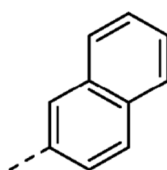
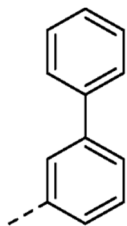
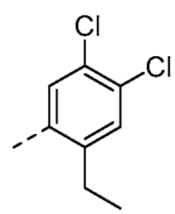
<p><b>2-13</b></p>		614,2	615,0	12,4	1
<p><b>2-14</b></p>		598,2	599,0	12,67	1
<p><b>2-15</b></p>		594,2	595,0	12,38	1
<p><b>2-16</b></p>		560,2	561,0	12,16	1
<p><b>2-17</b></p>		580,2	581,0	12,59	1
<p><b>2-18</b></p>		578,2	579,0	12,07	1



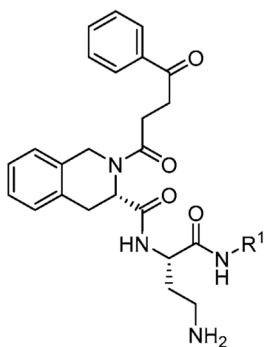
(Continuación)

					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-19		574,2	575,1	12,28	1
2-20		598,2	598,9	12,22	1
2-21		594,2	595,0	12,3	1
2-22		594,2	595,2	12,49	1
2-23		610,2	611,0	12,22	1
2-24		598,2	599,0	12,35	1

(Continuación)

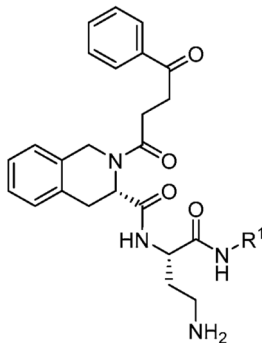
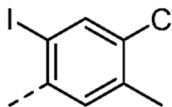
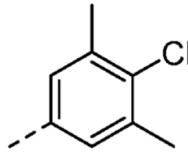
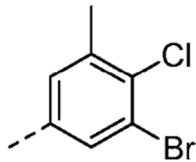
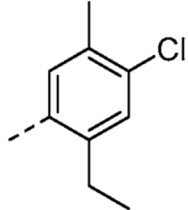
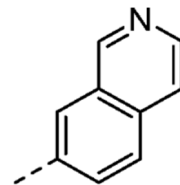
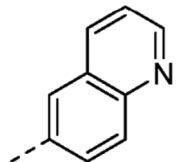
<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-25	<div></div>	590,2	591,3	12,22	1
2-26	<div></div>	574,2	575,0	12,14	1
2-27	<div></div>	594,2	595	12,32	1
2-28	<div></div>	562,3	563,4	11,98	1
2-29	<div></div>	588,3	589,2	12,38	1
2-30	<div></div>	608,2	609,5	12,74	1

(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-31		544,3	545,4	11,5	1
2-32		544,3	544,6	11,54	1
2-33		544,3	545,0	11,5	1
2-34		564,2	565,0	11,69	1
2-35		560,2	561,0	11,79	1
2-36		560,2	561,0	11,83	1
2-37		564,2	565,0	11,72	1

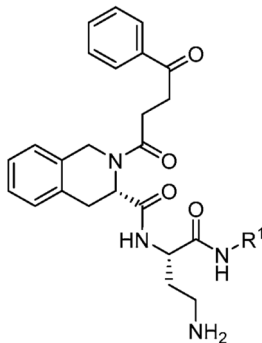
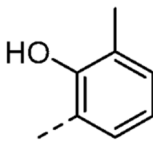
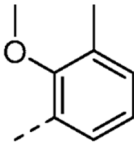
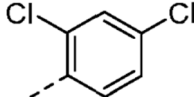
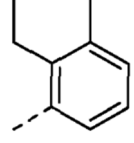
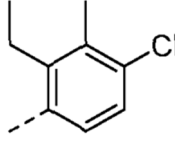
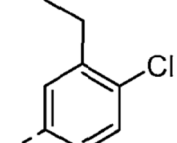
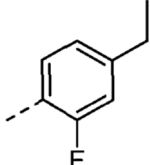
(Continuación)

<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-38	<div></div>	686,1	687,0	12,6	1
2-39	<div></div>	574,2	575,0	11,55	1
2-40	<div></div>	638,1	640,0	12,77	1
2-41	<div></div>	588,3	589,0	12,51	1
2-42	<div></div>	563,3	564,0	8,89	1
2-43	<div></div>	563,3	564,0	8,69	1

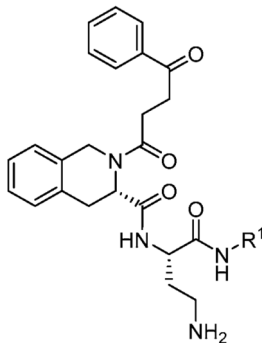
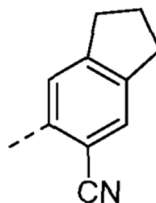
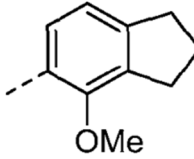
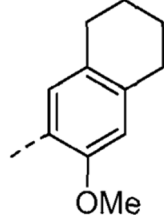
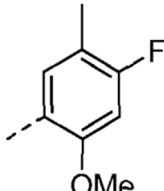
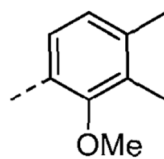
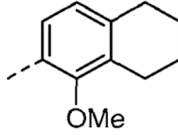
(Continuación)

<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-44	<div></div>	563,3	564,0	8,75	1
2-45	<div></div>	563,3	564,0	8,75	1
2-46	<div></div>	566,3	566,7	12,3	1
2-47	<div></div>	552,3	553,0	12,07	1
2-48	<div></div>	608,2	609,0	12,52	1
2-49	<div></div>	540,3	541,0	11,42	1

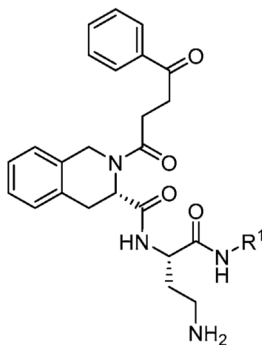
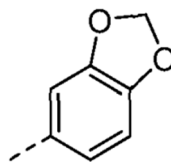
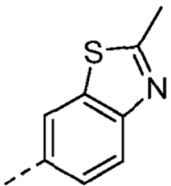
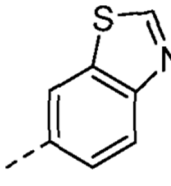
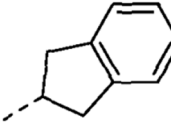
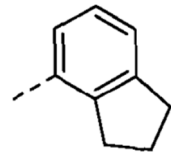
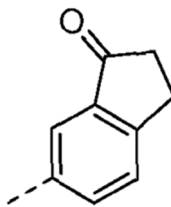
(Continuación)

<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-50	<div></div>	542,3	543,0	11,42	1
2-51	<div></div>	556,3	557,0	11,64	1
2-52	<div></div>	580,2	581,2	12,23	1
2-53	<div></div>	554,3	555,4	11,72	1
2-54	<div></div>	588,3	589,0	12,42	1
2-55	<div></div>	574,2	575,0	12,38	1
2-56	<div></div>	558,3	559,0	11,77	1

(Continuación)

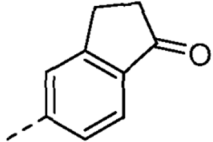
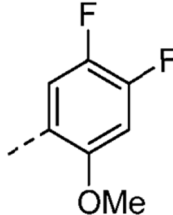
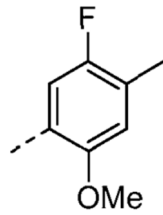
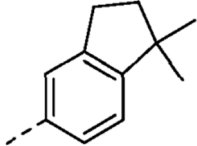
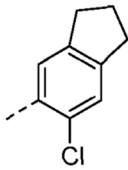
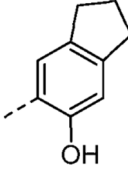
<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-57	<div></div>	577,3	578,0	11,52	1
2-58	<div></div>	582,3	583,2	12,12	1
2-59	<div></div>	596,3	597,3	12,57	1
2-60	<div></div>	574,3	575,5	11,86	1
2-61	<div></div>	570,3	571,2	11,92	1
2-62	<div></div>	596,3	597,3	12,48	1

(Continuación)

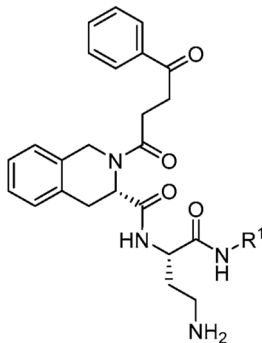
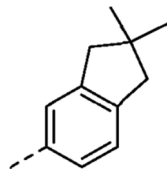
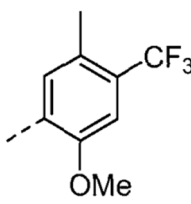
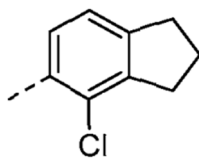
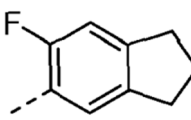
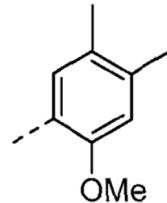
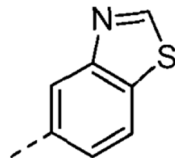
<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-63	<div></div>	556,2	557,2	10,76	1
2-64	<div></div>	583,2	584,2	12,43	1
2-65	<div></div>	569,2	570,4	10,48	1
2-66	<div></div>	552,3	553,3	11,85	1
2-67	<div></div>	552,3	553,3	11,97	1
2-68	<div></div>	566,3	567,5	10,42	1



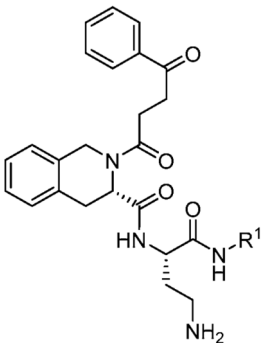
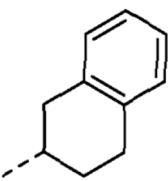
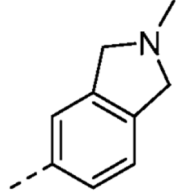
(Continuación)

N° Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-69		566,3	567,3	10,34	1
2-70		578,2	579,3	11,53	1
2-71		574,3	575,3	11,61	1
2-72		580,3	581,2	12,71	1
2-73		586,2	587,2	12,03	1
2-74		568,3	569,1	11,61	1

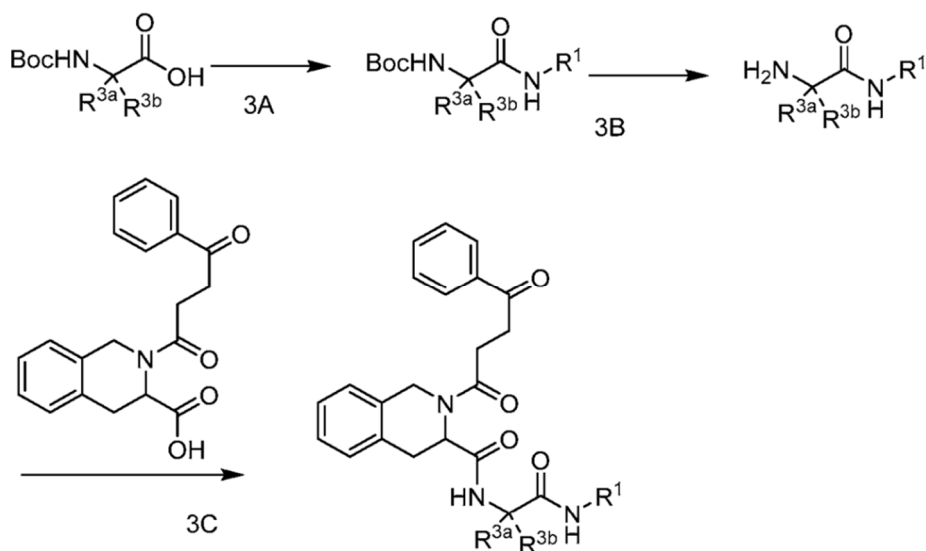
(Continuación)

<div></div>					
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-75	<div></div>	580,3	581,2	12,77	1
2-76	<div></div>	624,3	625,5	12,09	1
2-77	<div></div>	586,2	587,2	12,09	1
2-78	<div></div>	570,3	571,2	11,84	1
2-79	<div></div>	570,3	571,2	12,00	1
2-80	<div></div>	569,2	570,2	10,67	1

(Continuación)

					
N° Comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
2-81		566,3	567,5	12,06	1
2-82		567,3	568,1	8,89	1

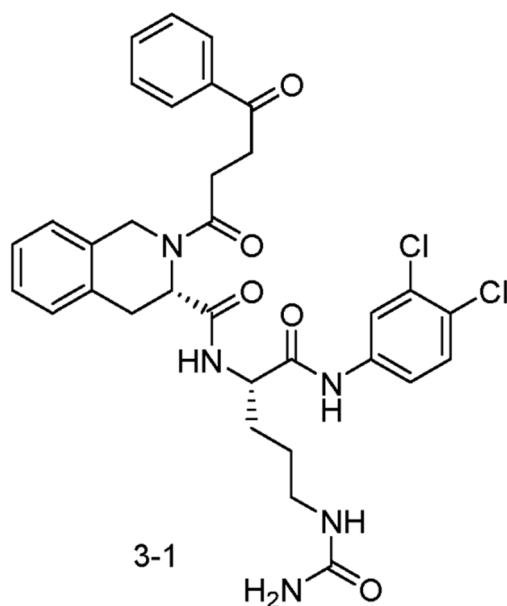
Esquema 3



## EJEMPLO 3

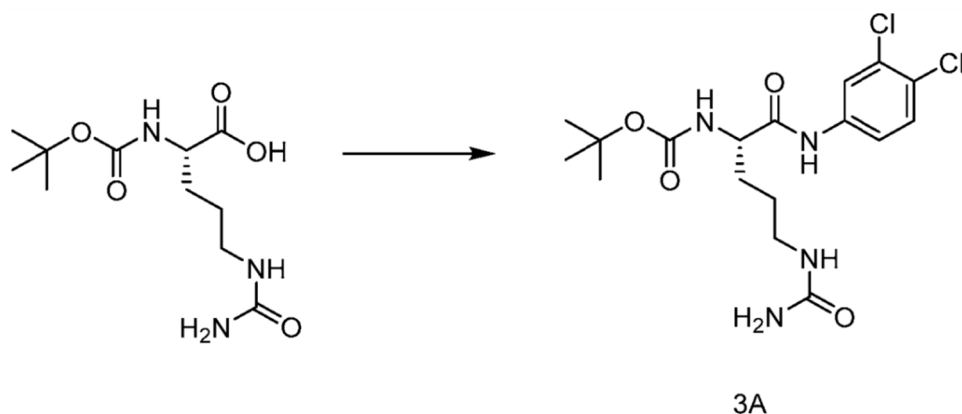
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((3,4-DICLOROFENIL)AMINO)-1-OXO-5-UREIDOPENTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 3-1)

[0165]



Paso 3A: Síntesis de *terc*-butil (S)-1-((3,4-diclorofenil)amino)-1-oxo-5-ureidopentan-2-il)carbamato (Intermedio 3A).

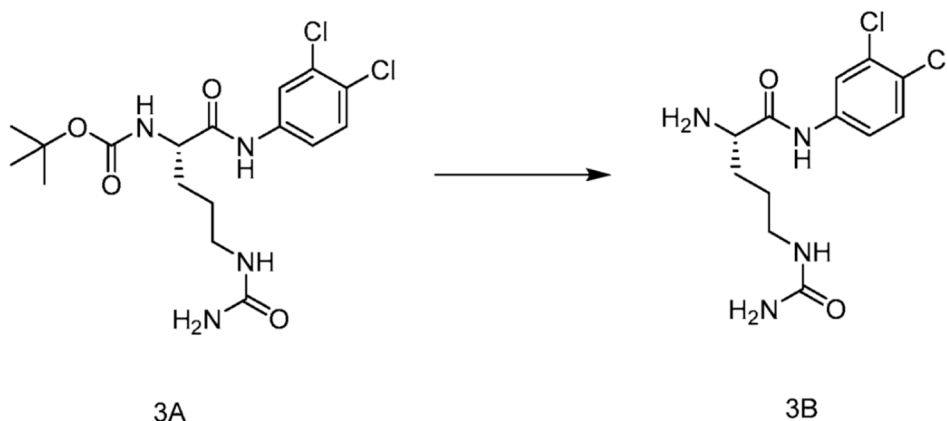
[0166]



[0167] Una solución en agitación de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-ureidopentanoico (1,0 g, 3,6 mmol), 3,4-dicloroanilina (0,56 g, 3,5 mmol) y DIEA (1,5 mL, 8,7 mmol) en 10 mL de THF se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HATU (1,4 g, 3,6 mmol) en 1 ml de THF durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). El disolvente orgánico se concentró y se añadió agua. El sólido resultante se filtró y se secó para proporcionar el Intermedio 3A. CLEM (m/z) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 418,1; encontró 419 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,73 min (Método 2).

Paso 3B: Síntesis de (S)-2-amino-N-(3,4-diclorofenil)-5-ureidopentanamida. (Intermedio 3B).

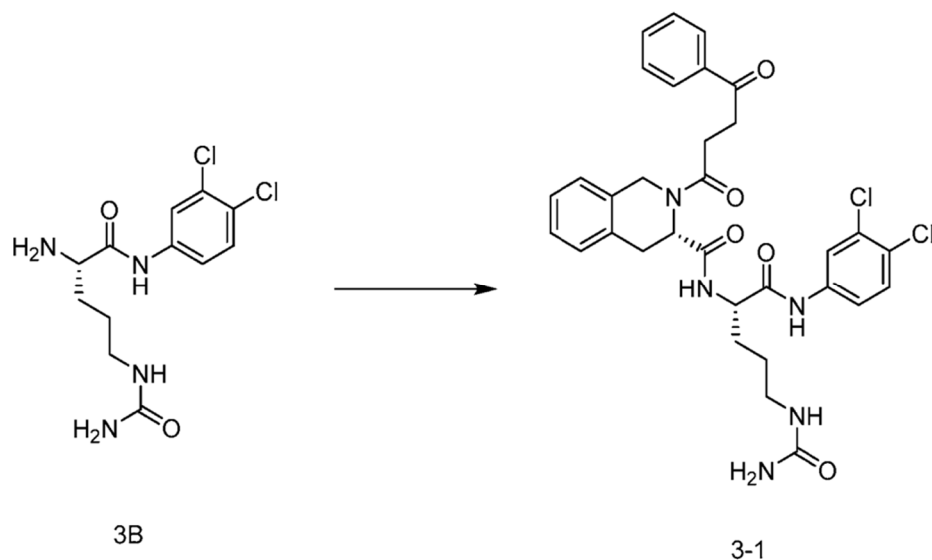
[0168]



**[0169]** Se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (3,3 ml, 13,1 mmol) al intermedio 3A (1,1 g, 2,6 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró. Se añadió éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el Intermedio 3B. CLEM (m/z) calculado para  $C_{12}H_{16}Cl_2N_4O_2$ : 318,1; encontró 319  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3,08$  min (Método 2).

Paso 3C: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((3,4-diclorofenil)amino)-1-oxo-5-ureidopentan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 3-1).

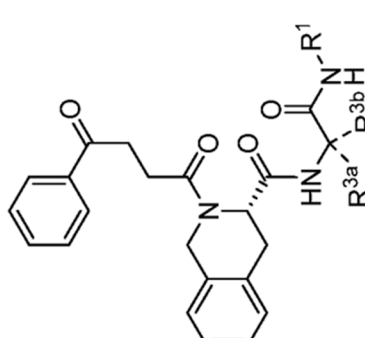
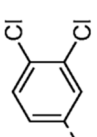

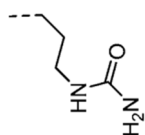
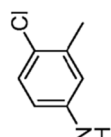

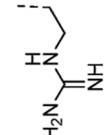
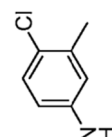

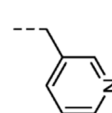
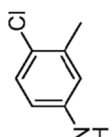

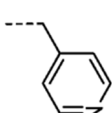
**[0170]**



**[0171]** Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  una solución en agitación del Intermedio 1B (50 mg, 0,15 mmol), Intermedio 3B (50 mg, 0,14 mmol) y DIEA (0,09 mL, 0,5 mmol) en THF (3 mL). Se añadió gota a gota una solución de HATU (56 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), luego se concentraron y purificaron mediante CLAR preparativa para proporcionar el Compuesto 3-1. CLEM (m/z) calculado para  $C_{32}H_{33}Cl_2N_5O_5$ : 637,2; encontró 638,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 11,94$  min (Método 1).

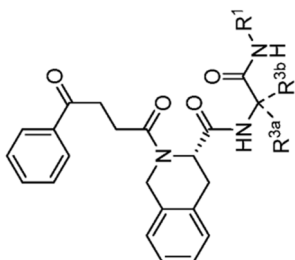
**[0172]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 3 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 3 se prepararon usando los reactivos  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  apropiados:

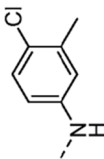

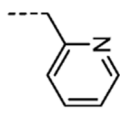
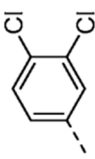

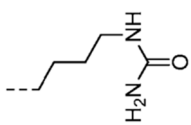
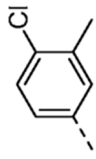

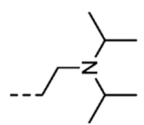
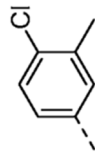

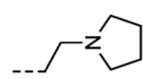
Tabla 3

								
Nº comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estereo- chem.	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
3-1				S	637,2	638,0	11,94	1
3-2				S	602,2	603,3	12,24	1
3-3				Racémico	608,2	609,0	12,37	1
3-4				S	608,2	609,0	12,22	1

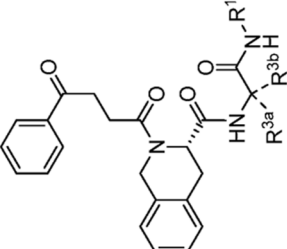
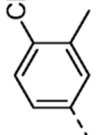

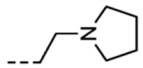
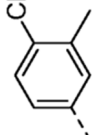

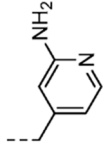
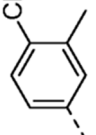

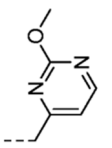
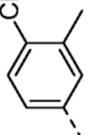

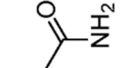
(Continuación)

Continúa con 17



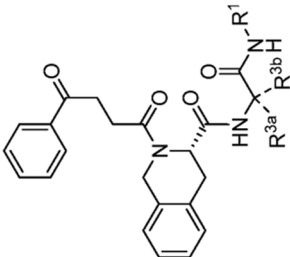
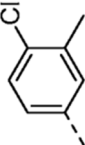

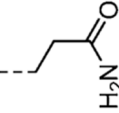
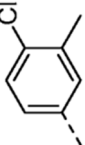

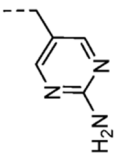
Nº comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estereo- chem.	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
3-5				S	608,2	609,0	12,58	1
3-6				S	651,2	652,5	12,01	1
3-7				S	644,3	645,4	4,88	5
3-8				S	614,3	615,3	4,55	5

(Continuación)

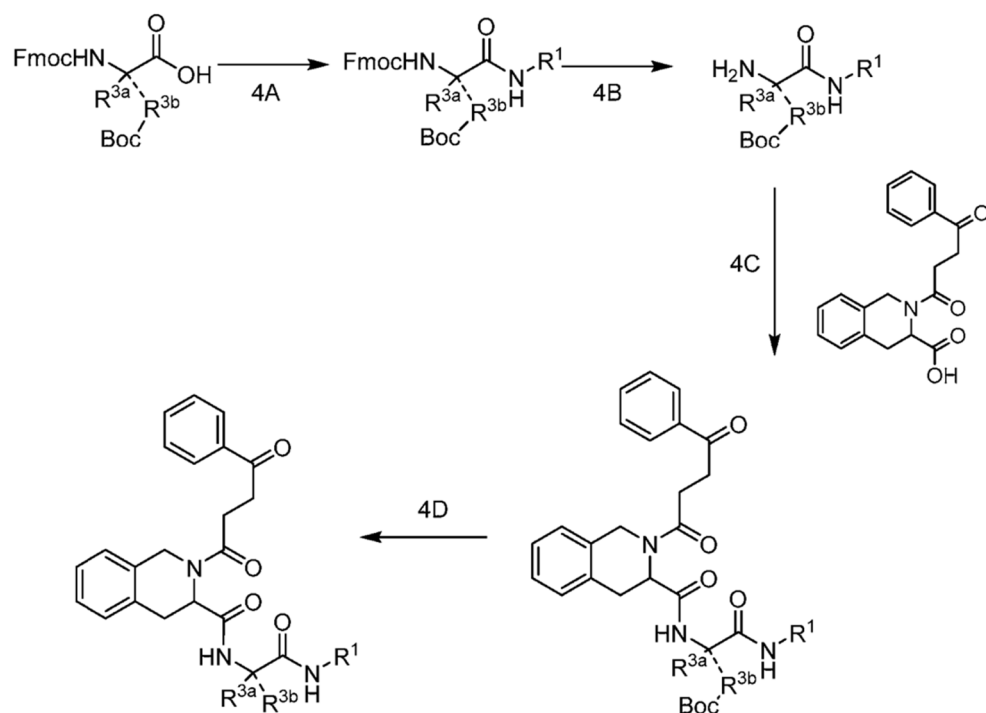
<div>  </div>	N° comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estereo- chem.	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
3-9					S	628,3	629,3	4,71	5
3-10					S	623,2	624,2	4,61	5
3-11					S	639,2	640,3	7,03	5
3-12					S	574,2	575,2	6,24	5



(Continuación)

								
Nº comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> Estereo- chem.	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
3-13				S	588,2	589,2	6,36	5
3-14				S	624,2	625,0	5,35	5

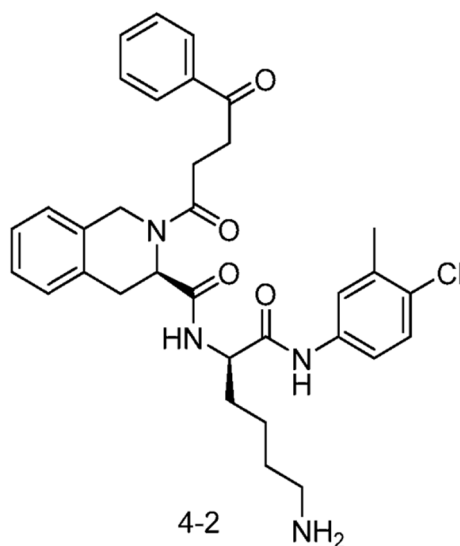
Esquema 4



## EJEMPLO 4

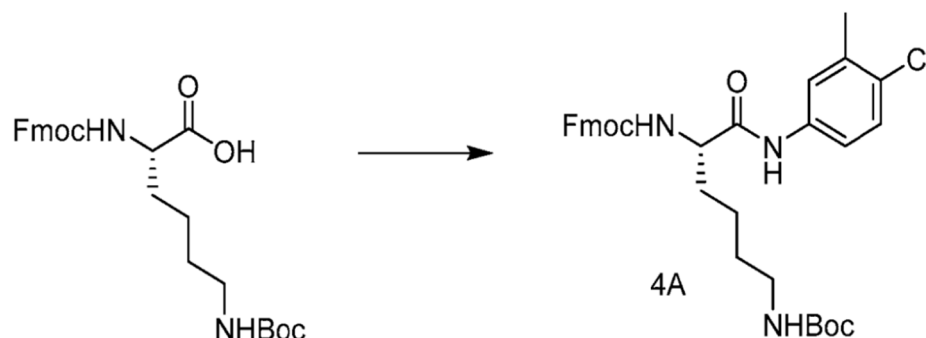
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-6-AMINO-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOHEXANO-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 4-2)

[0173]



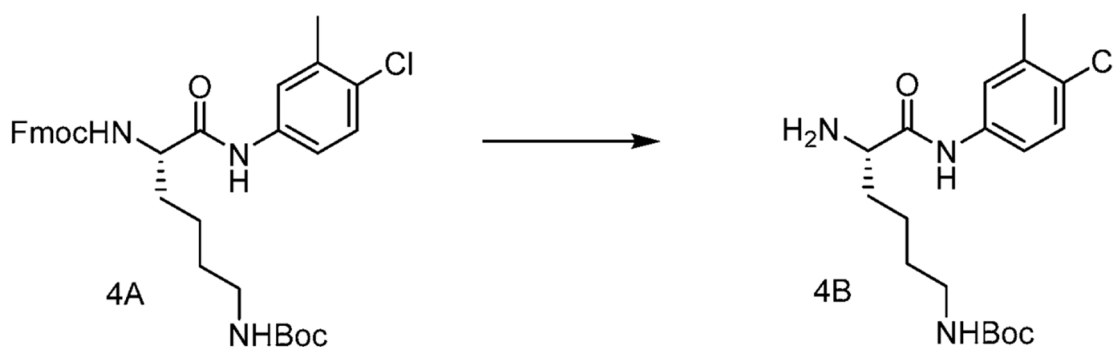
Paso 4A: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil *terc-butilo* (6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-6-oxohexano-1,5-diil)(S)-dicarbamato (Intermedio 4A).

[0174]



**[0175]** Una solución en agitación de N<sub>2</sub>-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-N<sup>6</sup>-(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina (2,0 g, 4,3 mmol), 4-cloro-3-metilanilina (0,58 g, 4,1 mmol) y DIEA (1,77 ml, 10,2 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HATU (1,62 g, 4,3 mmol) en THF (1 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se concentraron para proporcionar 2 g (83 %) del Intermedio 4A crudo. CLEM (m/z) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 591,3; encontrado 592,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 6,4 min (*Método 2*).

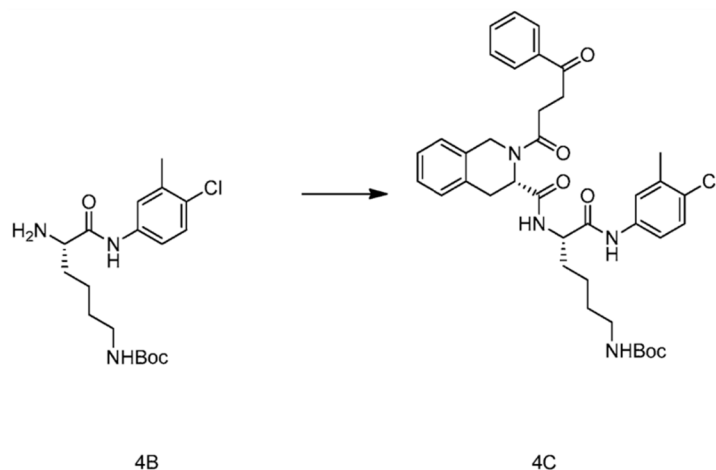
Paso 4B: Síntesis de (S)-(5-amino-6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-6-oxohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 4B).



**[0177]** Se añadió una solución de piperidina al 50 % en DMF (1 ml) a una solución del Intermedio 4A (2,0 g, 3,4 mmol) DCM (25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo (Intermedio 4B) se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. CLEM (m/z) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 369,2; encontrado 370,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 4,5 min (*Método 2*).

Paso 4C: Síntesis de *tert*-butilo ((S)-6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-6-oxo-5-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido) hexil) carbamato. (Intermedio 4C).

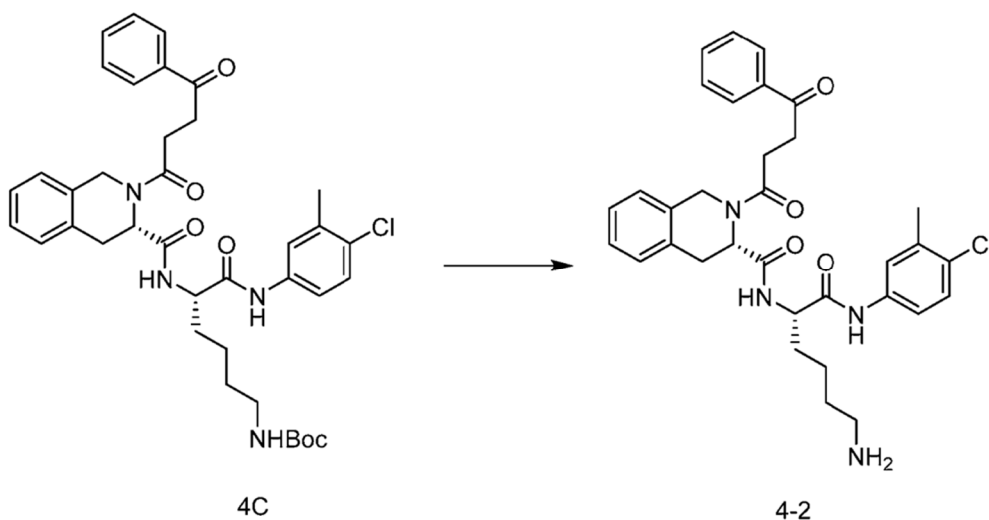
**[0178]**



**[0179]** Se enfrió a 0°C una solución en agitación del Intermedio 1B (80 mg, 0,24 mmol), Intermedio 4B (88 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,87 mL, 0,6 mmol) en THF (5 mL). Se añadió gota a gota una solución de HATU (90 mg, 0,24 mmol) en THF (1 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat. acuoso). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se concentraron para proporcionar el Intermedio 4C bruto. CLEM (m/z) calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 688,3; encontró 689,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4,5 min (Método 2).

**Paso 4D: Síntesis de (S)-N-((S)-6-amino-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxohexan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 4-2).**

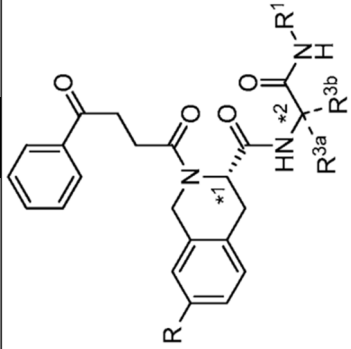


















**[0180]**



**[0181]** Se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución del Intermedio 4C (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante RPprep CLAR para proporcionar el Compuesto 4-2. CLEM [m/z] calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 588,3; encontrado: 589,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 11,05 min (Método 1).

**[0182]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 4 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 4 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

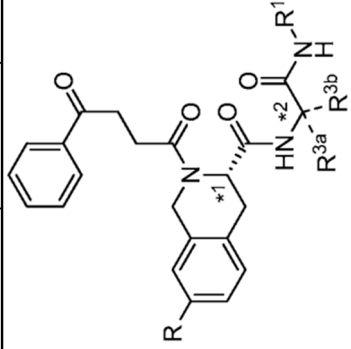
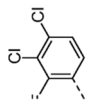


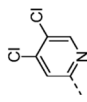


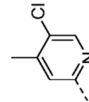


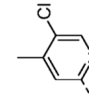


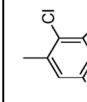


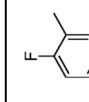


Tabla 4

	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 Estereoquim. central	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquim.	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método pureza
	4-2				R	R	588,3	589,0	11,05	1
	4-3				S	S	574,2	575,0	10,97	1
	4-4				S	S	602,3	603,0	12,28	1
	4-5				S	R	646,2	647,0	11,13	1
	4-6				S	S	630,3	631,0	12,43	1
	4-7				S	racémico	600,3	601,3	12,66	1

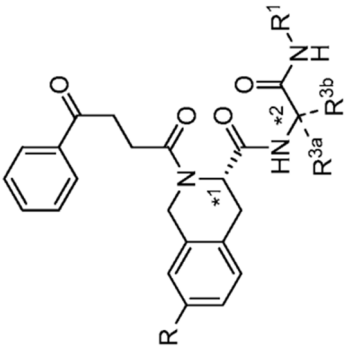
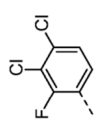


(Continuación)

<div> </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 Estereoquim. central	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquim.	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método pureza
	4-8		H		S	S	597,2	598,0	12,3	1
	4-9			Me	S	R	602,3	604,0	12,52	1
	4-10		Me		S	S	602,3	604,0	12,32	1
	4-11		H		S	racémico	614,3	615,0	12,22	1
	4-12				S	N / A	586,2	587,2	12,21	1
	4-13		H		S	racémico	596,2	599	6,04	4

(Continuación)

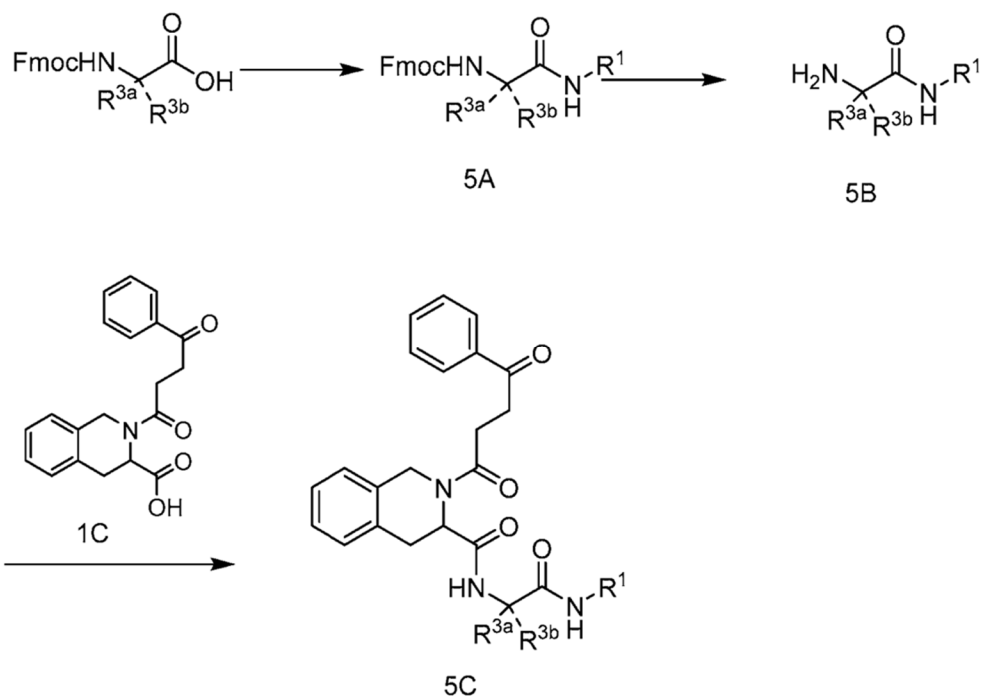
	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 Estereoquim. central	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquim.	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método pureza
	4-14				S	N / A	624,2	626,9	6,59	4
	4-15				S	S	58 1,2	582	3,98	5
	4-16				S	S	561,2	562	3,78	5
	4-17				R	S	561,2	562,1	4,12	5
	4-18				S	S	594,2	595,3	4,76	5
	4-19				S	S	578,2	579,3	4,61	5

(Continuación)

<div></div>									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 Estereoquim. central	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquim.	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método pureza
4-20	<div></div>	<div></div>	<div></div>	S	S	614,2	615,2	3,99	5



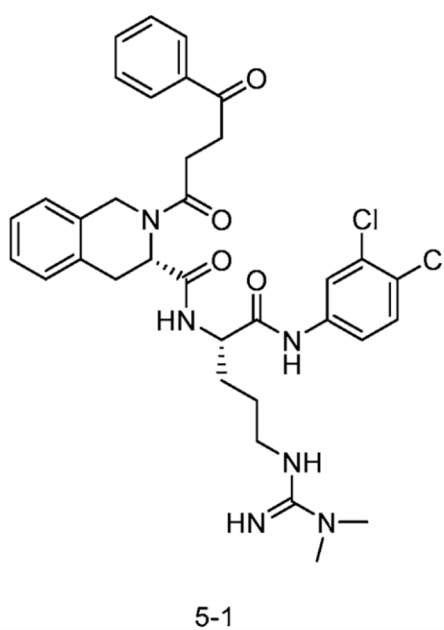
Esquema 5



## EJEMPLO 5

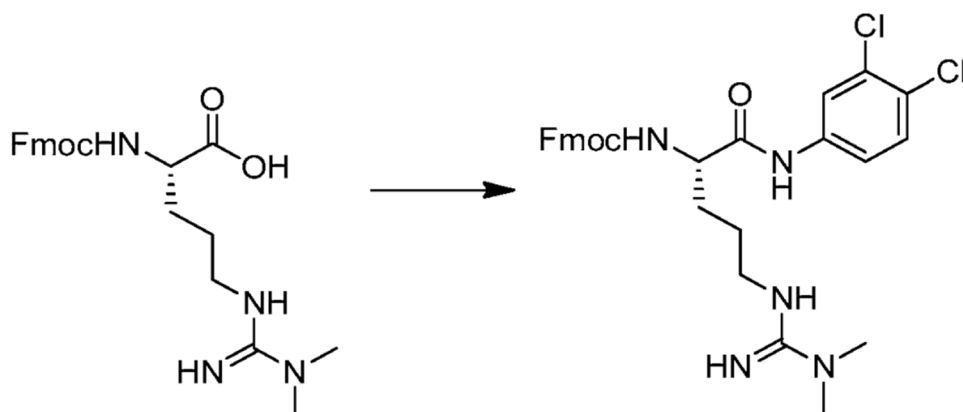
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((3,4-DICLOROFENIL)AMINO)-5-(3,3-DIMETILGUANIDINO)-1-OXOPENTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 5-1).

[0183]



Paso 5A. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-1-((3,4-diclorofenil)amino)-5-(3,3-dimetilguanidino)-1-oxopentan-2-il(carbamato (Intermedio 5A).

[0184]

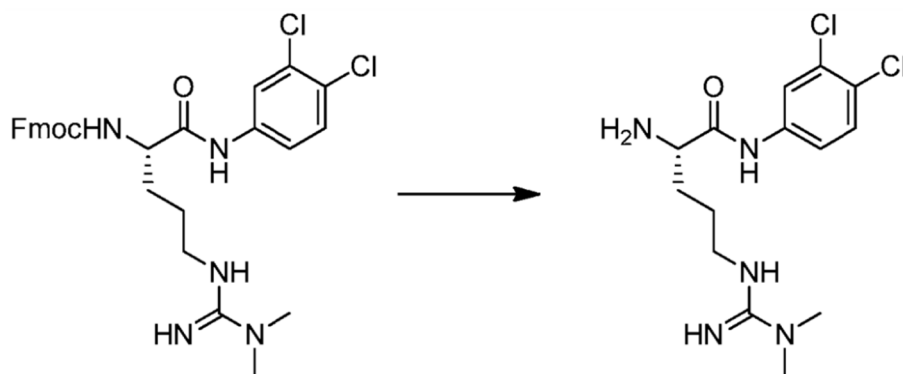


5A

**[0185]** Una solución en agitación de *N* 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*N*<sup>ω</sup>,*N*<sup>ω</sup>-dimetil-L-arginina (0,20 g, 0,47 mmol), 3,4-dicloroanilina (0,076 g, 0,47 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,2 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HATU (0,18 g, 0,47 mmol) en THF (1 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se concentraron para proporcionar el Intermedio 5A crudo. CLEM (m/z) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 567,2; encontró 568,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 5,2 (*Método* 2).

Paso 5B. Síntesis de (S)-2-amino-N-(3,4-diclorofenil)-5-(3,3-dimetilguanidino) pentanamida (Intermedio 5B).

**[0186]**



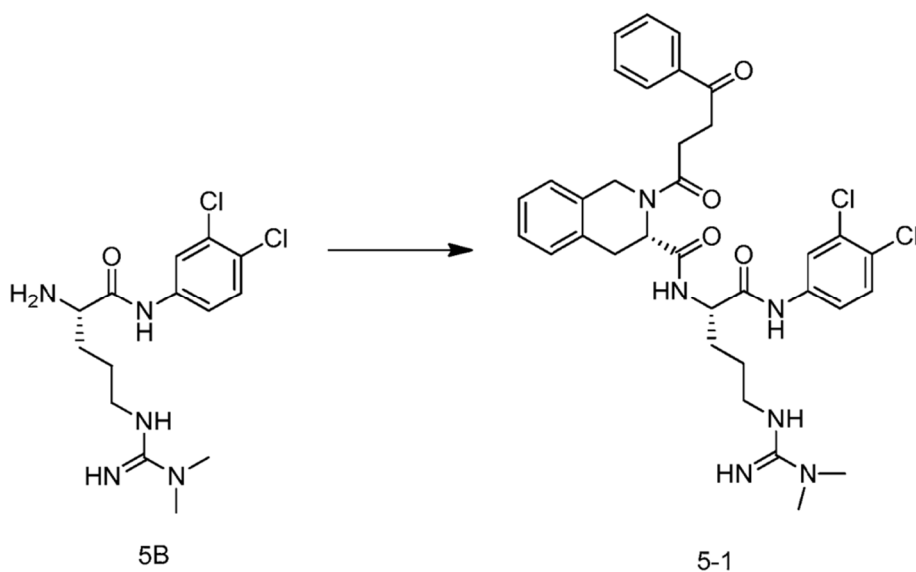
5A

5B

**[0187]** Se añadió una solución de piperidina al 50 % en DMF (10 ml) a una solución del Intermedio 5A (70 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo (Intermedio 5B) se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. CLEM (m/z) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O: 345,1; encontrado 346,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 2,7 min (*Método* 2).

Paso 5C. Síntesis de (S)-N-((S)-1-((3,4-diclorofenil)amino)-5-(3,3-dimetilguanidino)-1-oxopentan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 5-1).

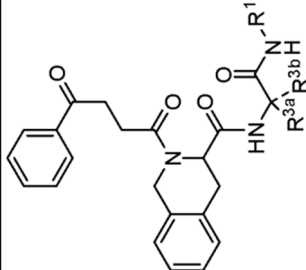
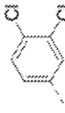

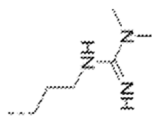
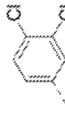





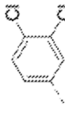


**[0188]**



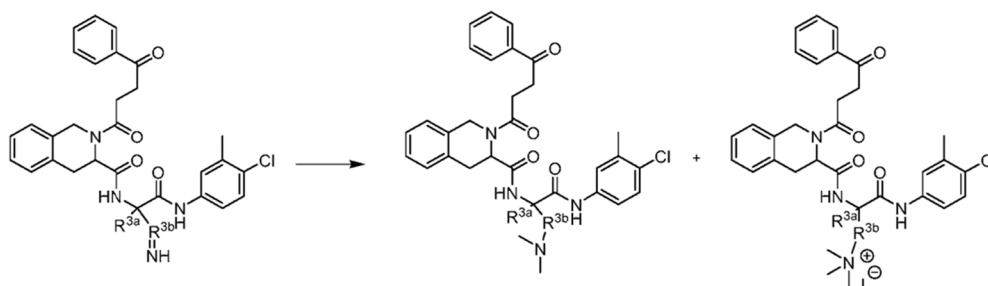
**[0189]** Se enfrió a 0°C una solución en agitación del Intermedio 1D (30 mg, 0,09 mmol), Intermedio 5B (31 mg, 0,09 mmol) y DIEA (0,054 mL, 0,31 mmol) en THF (10 mL). Se añadió gota a gota una solución de HATU (36 mg, 0,09 mmol) en THF (8 mL) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a t<sub>a</sub> y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y luego se concentraron para proporcionar material bruto que se purificó mediante RP-Prep CLAR para proporcionar el producto Compuesto 5-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 665,6; encontró 666,9[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 11,56 min (*Método 1*).

**[0190]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 5 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 5 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

Tabla 5

									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 Estéreoquim.	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estéreoquim.	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
5-1				S	S	664,2	666,9	11,56	1
5-2				S	S	611,2	612	12,45	1
5-3				S	S	614,2	615	13,6	1
5-4				S	S	630,3	631	4,5	5

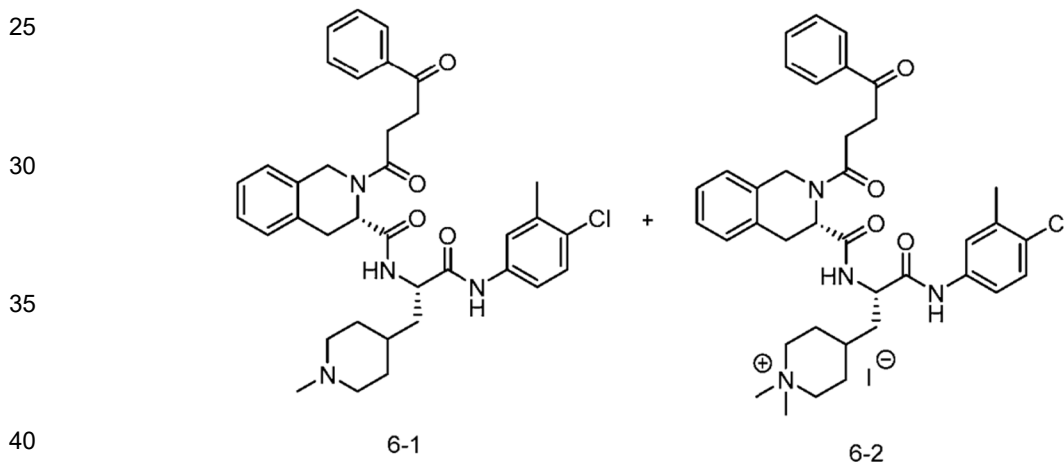
Esquema 6



## EJEMPLO 6

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-3-(1-METILPIPERIDINA-4-IL)-1-OXOPROPAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 6-1) E YODURO DE 4-((S)-3-((4-CLORO-3-METHILFENIL)AMINO)-3-OXO-2-((S)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDO)PROPI)-1,1-DIMETILPIPERIDINA-1-IO (COMPUESTO 6-2)

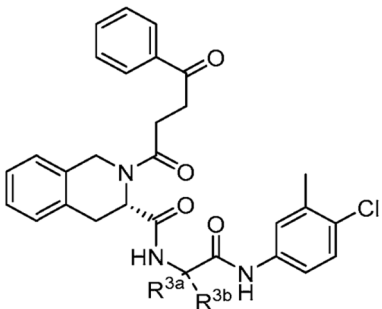
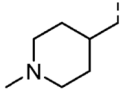
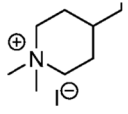
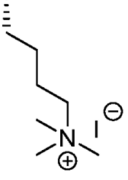


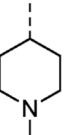
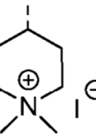
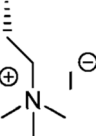
[0191]



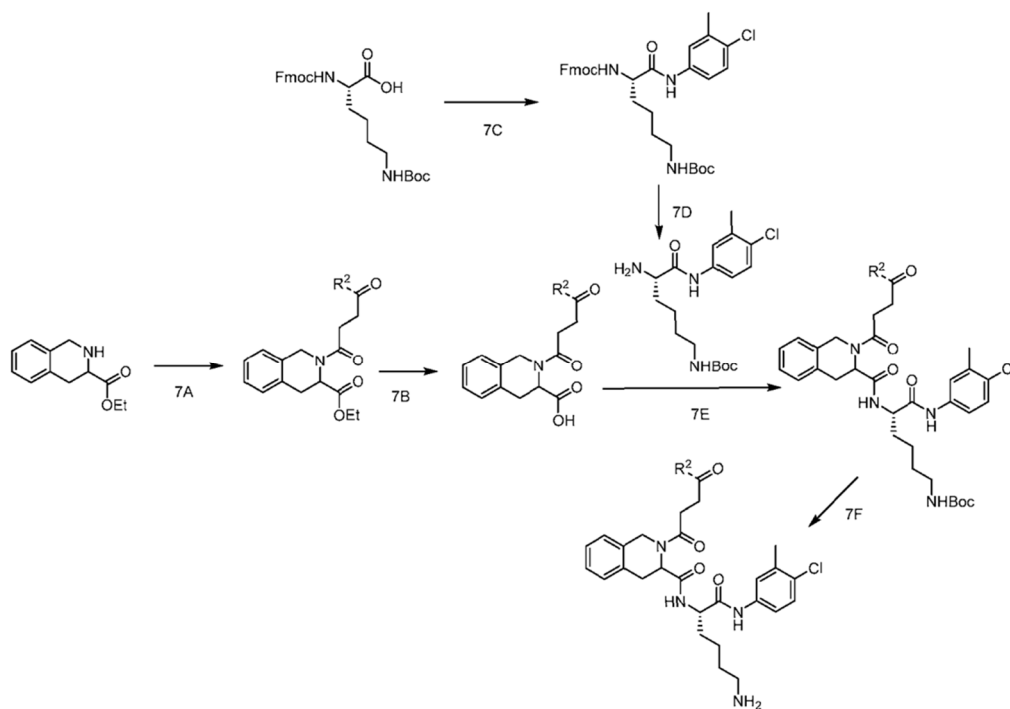
[0192] Se disolvió el compuesto 4-11 (15 mg, 0,024 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se desgasificó (burbujeo de  $\text{N}_2$ ). Se añadió MeI (3,5 mg, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, protegida de la luz. La mezcla de reacción se concentró y purificó por RP-CLAR para proporcionar tanto el Compuesto 6-1, CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 628,3; encontrado 629,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 12,33$  min (Método 1) y Compuesto 6-2 CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 643,3; encontró 643,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 12,34$  min (Método 1).

[0193] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 6 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 6 se prepararon a partir del material de partida de amina apropiado.

Tabla 6

							
Nº Comp.	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estéreo química	Cálculo MS	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
6-1	H		racémico	628,3	629,0	12,33	1
6-2	H		racémico	643,3	643,0	12,34	1
6-3	H		S	631,3	631,0	12,17	1
6-4			Sin centro estéreo	600,3	600,8	12,14	1
6-5	H		racémico	614,3	615,0	12,63	1
6-6	H		racémico	629,3	629,0	12,38	1
6-7	H		S	603,3	603,3	12,11	1

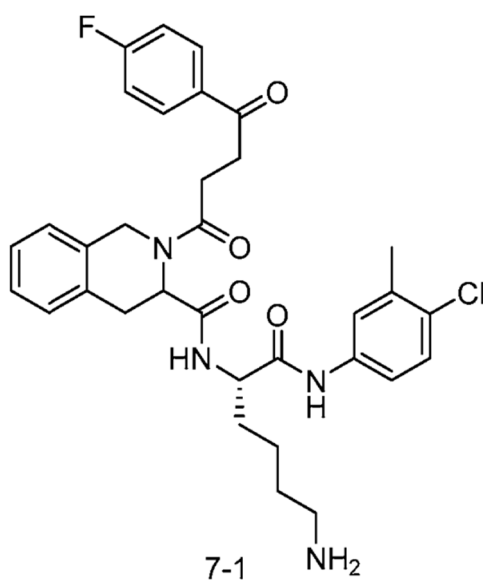
## Esquema 7



## EJEMPLO 7

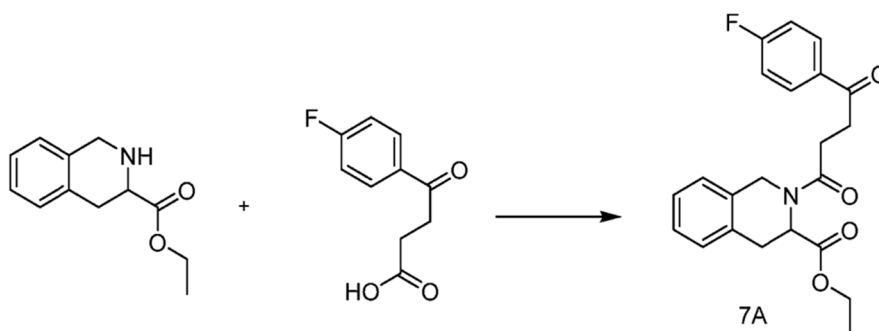
SÍNTESIS DE N-((S)-6-AMINO-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOHESANO-2-IL)-2-(4-(4-FLUOROFENILO)-4-OXOBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 7-1).

[0194]



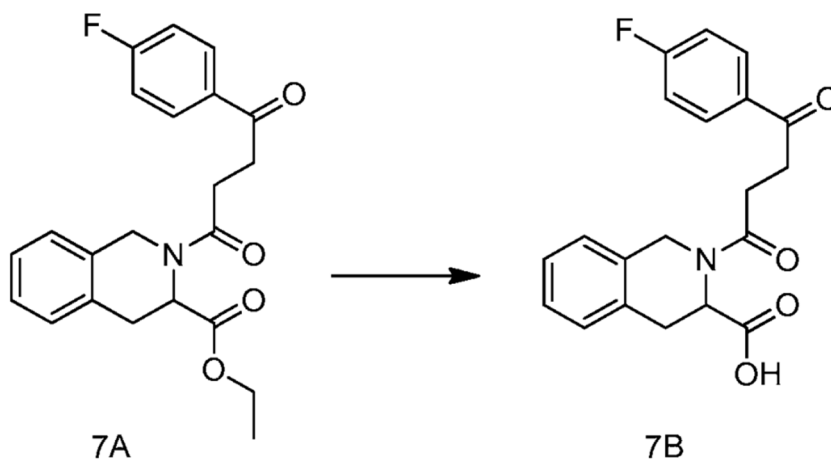
Paso 7A. Síntesis de ácido 2-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 7A).

[0195]



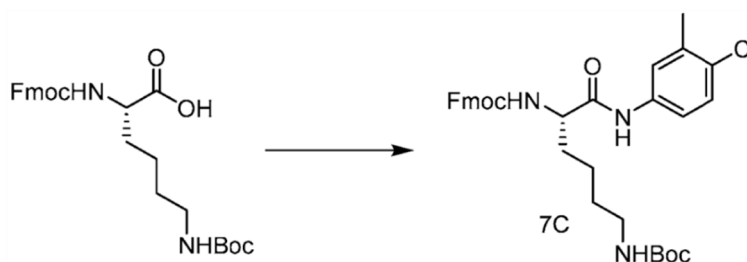
**[0196]** Una solución en agitación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo HCl (680 mg, 2,8 mmol), ácido 4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoico (500 mg, 2,55 mmol) y DIEA (1,6 ml, 8,9 mmol) en THF (8 ml) y DMF (2 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (1,0 g, 2,7 mmol) durante 5 min y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), luego se concentraron en celite y se purificaron mediante cromatografía en columna (EA/Hexano) para proporcionar el Intermedio 7A (980 mg, 46 %). CLEM [m/z] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>: 383,2; encontró 384,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 4,96 min (*Método 2*).

Paso 7B. Síntesis de ácido 2-(4-(4-fluoroi)henil)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 7B).



**[0198]** Se añadió una solución de LiOH 1,0M (10,9 ml, 10,9 mmol) a una solución del Intermedio 7A (400 mg, 1,1 mmol) en THF (16 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con H<sub>2</sub>O y el THF se eliminó *al vacío*. La capa acuosa se lavó con éter dietílico, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el Intermedio 7B (250 mg, 66 %). CLEM [m/z] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>: 355,1; encontrado 338,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 4,4 min (*Método 2*).

Paso 7C. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil terc-butilo (6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-6-oxohexano-1,5-diil)(S)-dicarbamato (Intermedio 7C).

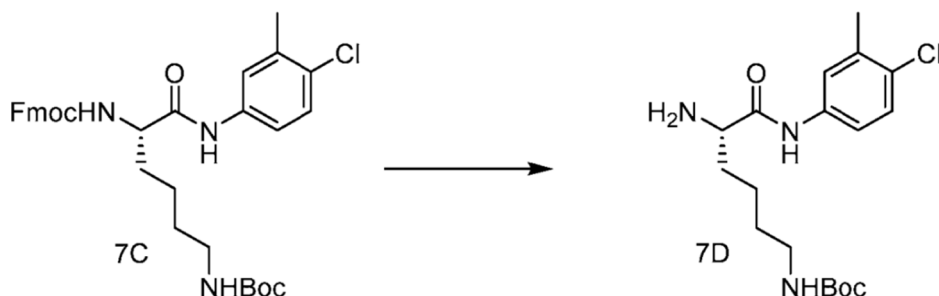




[0200] Una solución en agitación de  $N^2$ -(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)- $N^6$ -(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-lisina (4,0 g, 8,52 mmol), 4-cloro-3-metilnilina (1,2 g, 8,2 mmol) y DIEA (3,5 ml, 20,3 mmol) THF (20 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HATU (3,2 g, 8,5 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min y la mezcla se dejó calentar a ta, se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar 5 g del Intermedio 7C. CLEM (m/z) calculado para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 591,3; encontrado 492,0 [M-Boc]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 6,5 min (*Método 2*).

Paso 7D. Síntesis de (S)-5-amino-6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-6-oxohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 7D).

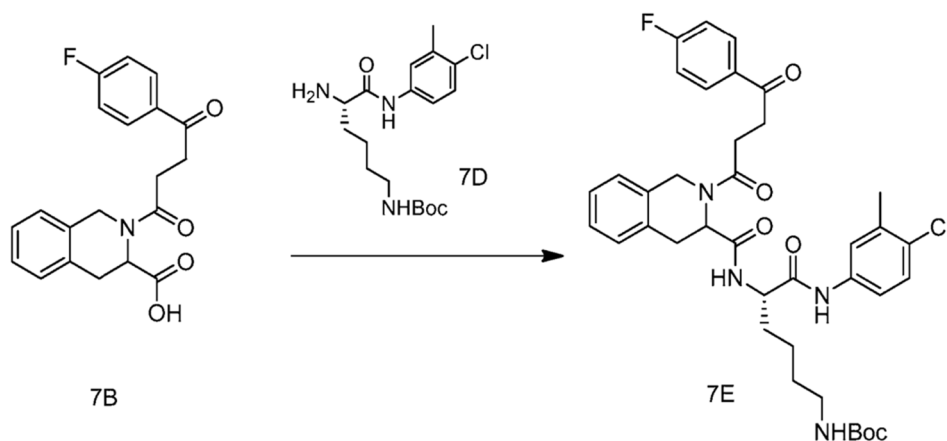
[0201]



[0202] Se añadió una solución de piperidina (1,8 g, 84,4 mmol) en DMF (1 ml) a una solución del Intermedio 7C (5 g, 8,44 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentra *al vacío*. El residuo, Intermedio 7D, se usó directamente para el siguiente paso sin purificación. CLEM (m/z) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 369,2; encontrado 370,0 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 11,23 min (*Método 1*).

Paso 7E. Síntesis de *tert*-butil ((5S)-6-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-5-(2-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxamido)-6-oxohexil) carbamato (Intermedio 7E).

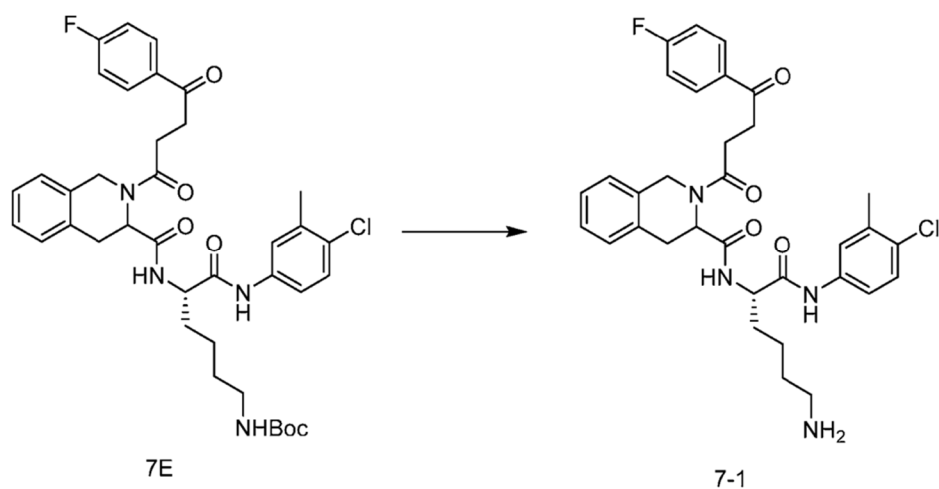
[0203]



[0204] Se enfrió a 0°C una solución en agitación del Intermedio 7B (70 mg, 0,2 mmol), Intermedio 7D (70 mg, 0,2 mmol) y DIEA (0,083 mL, 0,47 mmol) en THF (2,5 mL). Se añadió gota a gota una solución de HATU (75 mg, 0,2 mmol) en THF (1 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). La fracción acuosa se volvió a extraer con EA. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el Intermedio 7E (20 mg, 15 %). CLEM [m/z] calculado para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 706,3; encontró 707 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 12,3 min (*Método 2*).

Paso 7F. Síntesis de *N*-((S)-6-amino-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxohexan-2-il)-2-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxamida (Compuesto 7-1).

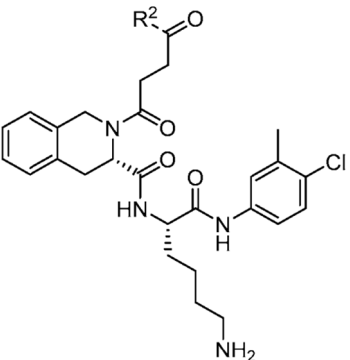
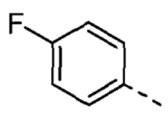
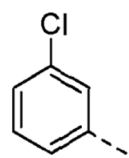
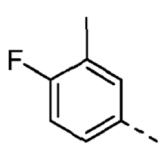
[0205]



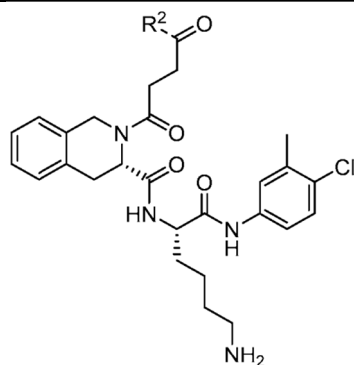
**[0206]** Se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) a una solución del Intermedio 7E (20 mg, 0,03 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h a ta, luego se concentró y se purificó por CLAR preparativa para dar el Compuesto 7-1 (6 mg, 30 %). CLEM [m/z] calculado para  $C_{33}H_{36}ClFN_4O_4$ : 606,2; encontrado 607,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=11,20$  min. (*Método 1*).

**[0207]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 7 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 7 se prepararon usando los reactivos  $R^2$  apropiados.

Tabla 7

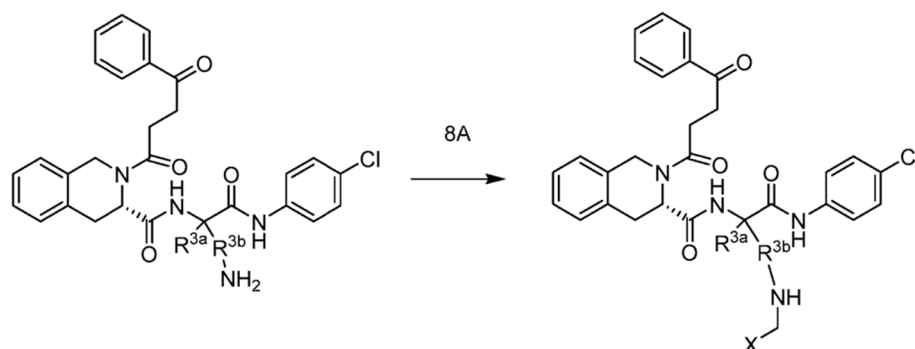
					
Nº comp.	$R^2$	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
7-1		606,2	607,0	11,20	1
7-2		622,2	623,0	11,47	1
7-3		620,3	621,0	11,49	1

(Continuación)



Nº comp.	R <sup>2</sup>	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
7-4		624,2	625,0	11,2	1
7-5		620,3	621,0	11,55	1
7-6		631,3	632,0	10,73	1
7-7		632,3	633,1	no registrado	1
7-8		656,2	657,0	11,29	1
7-9		636,3	638,3	10,81	1

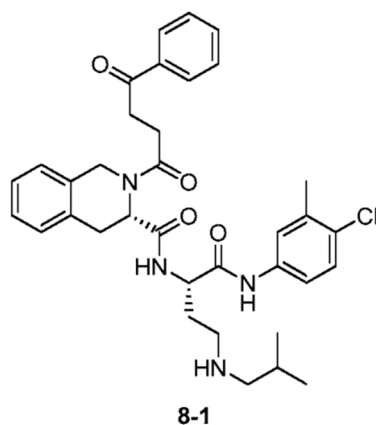
Esquema 8



## EJEMPLO 8

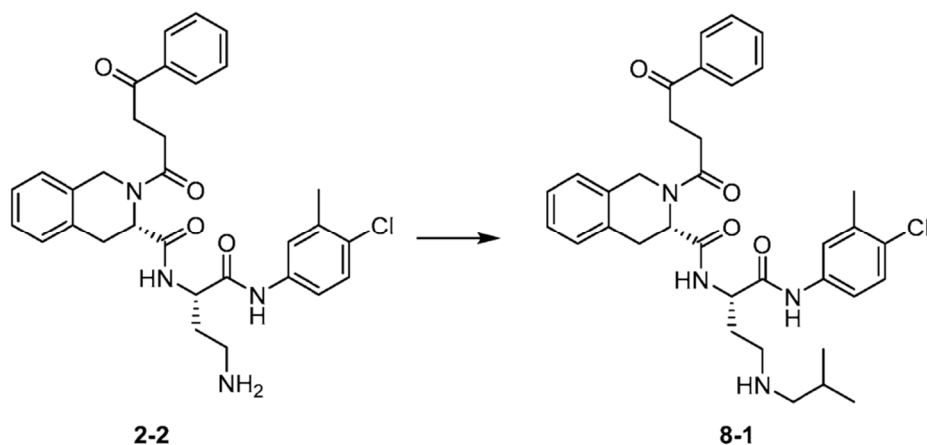
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(ISOBUTILAMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 8-1).

[0208]



Paso 8A. Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(isobutilamino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 8-1).

[0209]

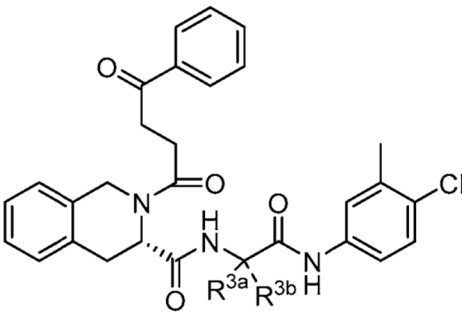
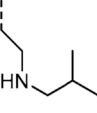
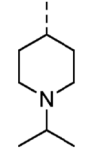
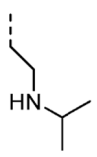
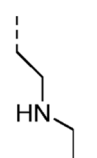
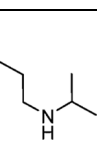
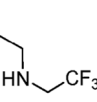


[0210] A una solución del Compuesto 2-2 (180 mg, 0,32 mmol) en DCE (5 mL) se añadieron isobutiraldehído (38,5 mL,

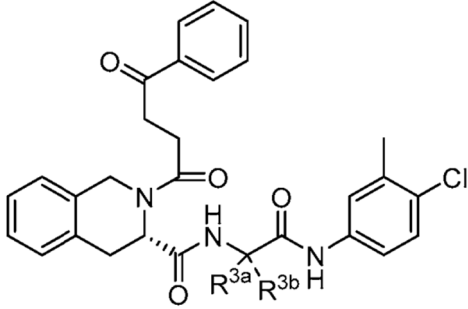
0,422 mmol) y AcOH (46,4 mL, 0,811 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg, 0,811 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) y se agitó durante 20 min. Se añadió DCM (10 mL) y las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM con  $\text{NH}_3$ ) para proporcionar el Compuesto 8-1 (25 mg, 0,04 mmol, 12 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 616,3; encontró 617,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=4,94$  min (Método 3).

[0211] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 8 anterior, se prepararon los siguientes compuestos de la siguiente Tabla 8 usando los bloques de construcción de amina y aldehído apropiados.

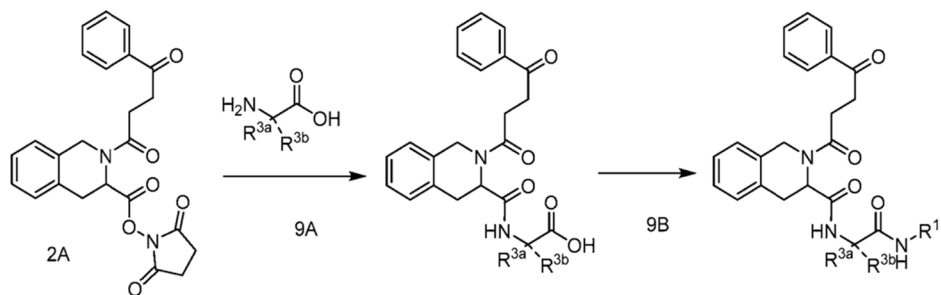
Tabla 8

							
Nº Comp.	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estéreo- química	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
8-1	H		5	616,3	617,3	4,94	3
8-2	H		5	642,3	643,4	4,63	3
8-3	H		5	602,3	604,3	7,5	4
8-4	H		5	588,3	589,3	4,49	5
8-5	H		5	616,3	617,4	4,53	5
8-6	H		5	642,2	643,0	6,3	5

(Continuación)

							
Nº Comp.	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estéreo- química	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
8-7	H	HN(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5	640,2	642	7,3	3

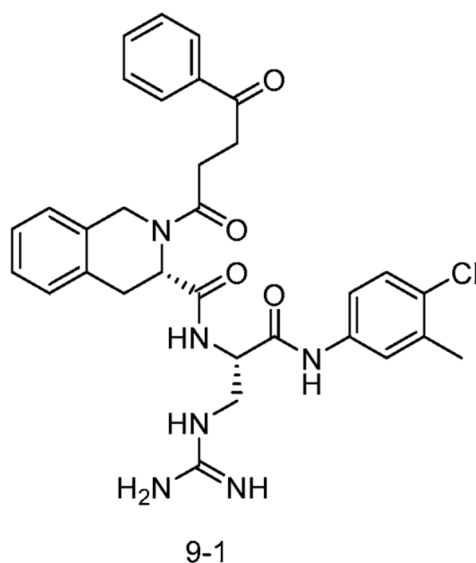
Esquema 9



# EJEMPLO 9

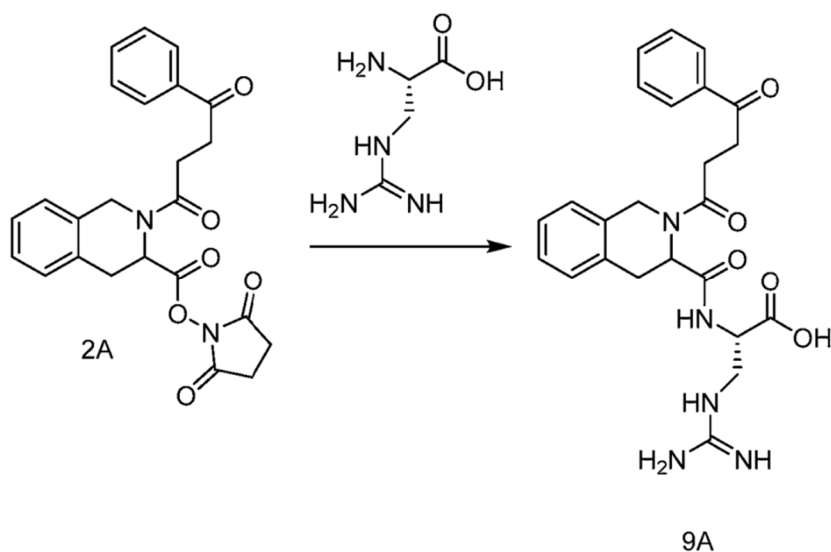
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-3-GUANIDINO-1-OXOPROPAN-2-ILO)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 9-1)

[0212]



Paso 9A. Síntesis de ácido (2S)-3-guanidino-2-(2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)propanoico (Intermedio 9A)

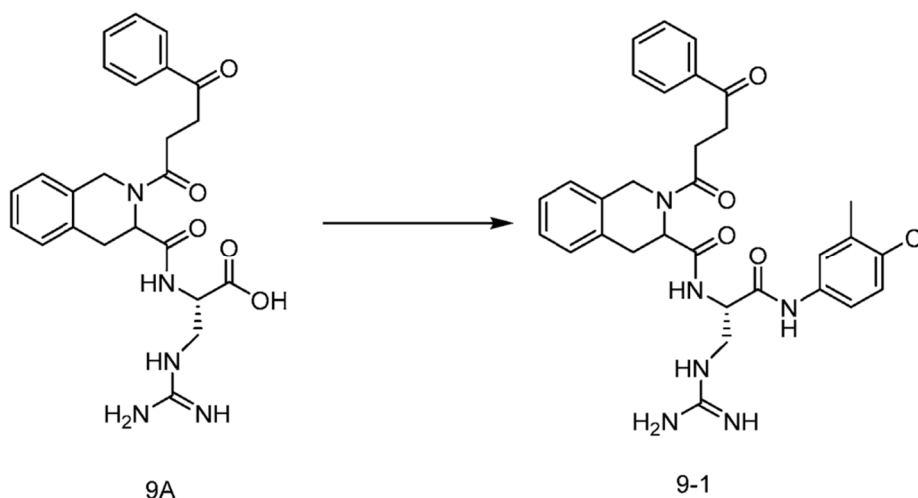
[0213]



[0214] Se agitó a ta durante 2 h una solución del Intermedio 2A (400 mg, 1,19 mmol), A-hidroxisuccinimida (191 mg, 1,66 mmol) y HATU (450 mg, 1,19 mmol). Se añadieron H-guanidina (DAP)-OH (238 mg, 1,3 mmol) y DIEA (460 ml, 3,6 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 μ (ac) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 9A que se usó sin purificación adicional.

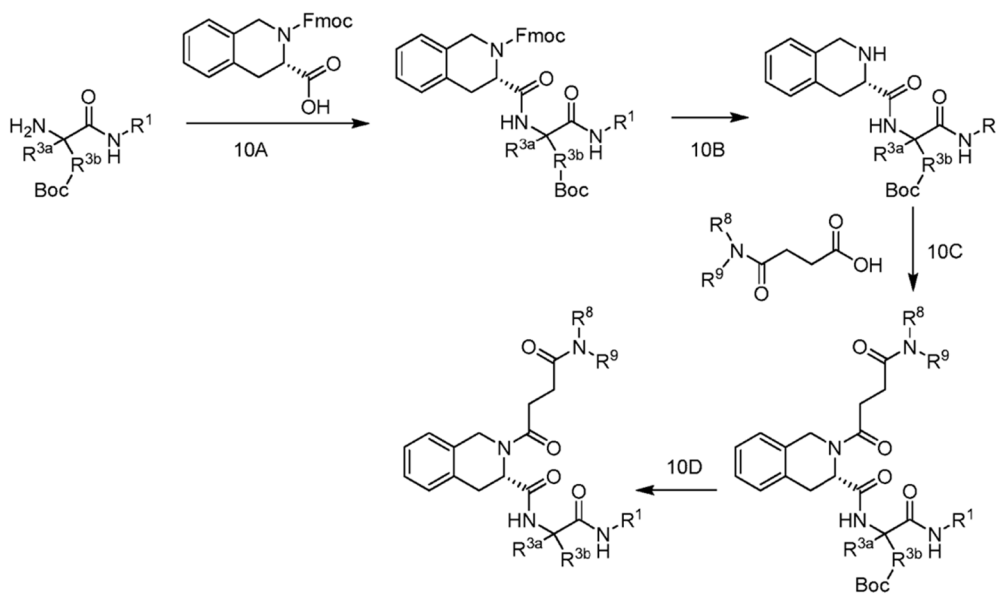
Paso 9B. Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-3-guanidino-1-oxopropan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 9-1).

[0215]



**[0216]** El intermedio 9A (250 mg, 0,54 mmol), 4-cloro-3-metilnilina (106 mg, 0,75 mmol) y DIEA (277 ml, 0,21 mmol) se agitaron en DMF (1,25 ml). Se añadió HATU (265 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía RP para proporcionar 4,8 mg (1,5 %) del Compuesto 9-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 589,1; encontró 589,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=12,43 min (*Método* 2).

#### Esquema 10

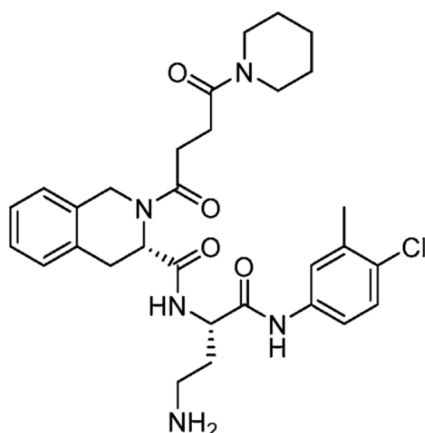


#### EJEMPLO 10

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-AMINO-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-(PIPERIDIN-1-IL)BUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 10-1)

#### [0217]

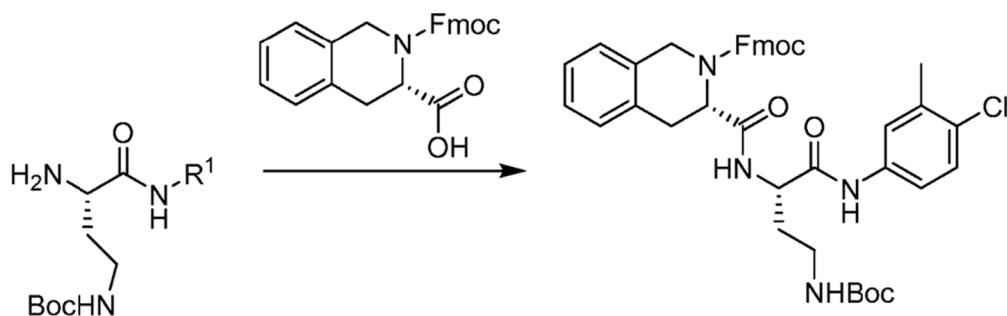




10-1

Paso 10A. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato Intermedio 10A).

[0218]

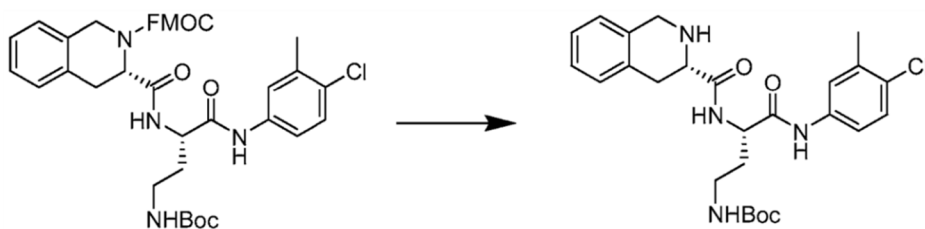


10A

[0219] En una solución de (*S*)-*tert*-butil (3-amino-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxobutil)carbamato (2,06 g, 6,03 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C se añadieron ácido (*S*)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (2,19 g, 5,48 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,86 ml, 16,44 mmol). Después de 5 min, se añadió en porciones HATU (3,12 g, 8,22 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en DCM, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un aceite naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía (EA/isohehexano) para dar 3,2 g (77 %) del Intermedio 10A como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K) δ 9,49 (s, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,20 (m, 4H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,77 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,71 (dtd, *J* = 13,9, 8,0, 6,1 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Paso 10B, Síntesis de *tert*-butil ((*S*)-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxo-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato (Intermedio 10B).

[0220]



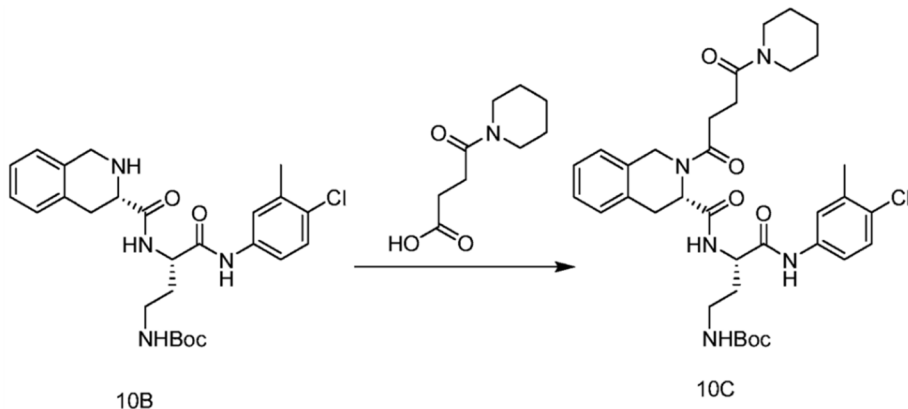
10A

10B

[0221] Se trató una solución del Intermedio 10A (3,2 g, 4,4 mmol) en DCM (15 mL) con dietilamina (15 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se resuspendió en tolueno y se concentró (2X). El producto bruto resultante se purificó por cromatografía (MeOH, NH<sub>3</sub> al 0,3 %/DCM) para proporcionar 1,66 g (75 %) del Intermedio 10B como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 500,2; encontró 501,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,72 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (s, 1H), 8,14 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (dd, J= 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 3H), 2,82 - 2,58 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,96 - 1,66 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Paso 10C. Síntesis de *terc*-butil ((S)-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-ilo)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato (Intermedio 10C).

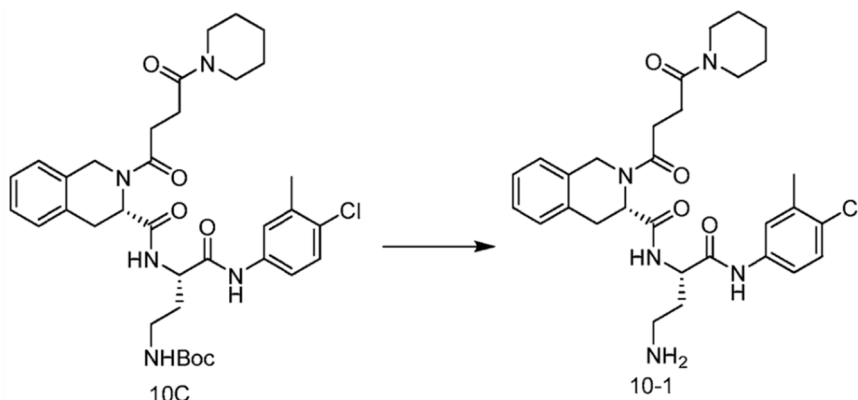
[0222]



[0223] Una solución del Intermedio 10B (60 mg, 0,12 mmol) y ácido 4-oxo-4-(piperidin-1-ilo)butanoico (33 mg, 0,18 mmol) en DCM (4 mL) se trató con DIEA (83 µL, 0,48 mmol) y HATU (91 mg, 0,24 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa de HCl 1 M (5 ml). Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y luego se volvieron a extraer con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar el intermedio 10C protegido con Boc. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 667,3; encontró 668,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2.65min (Método 4).

Paso 10D. Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-ilo)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-ilo)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 10-1).

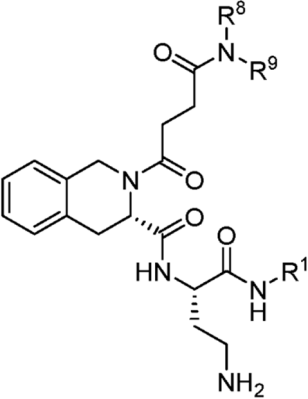


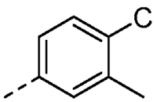

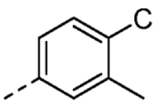
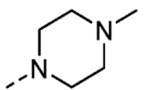
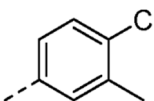
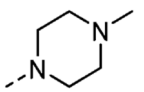
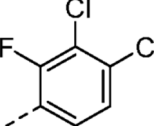
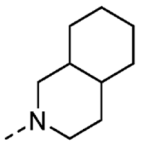
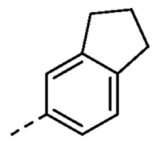
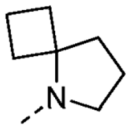
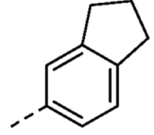
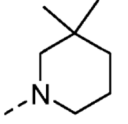
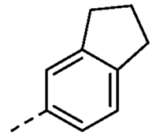
[0224]



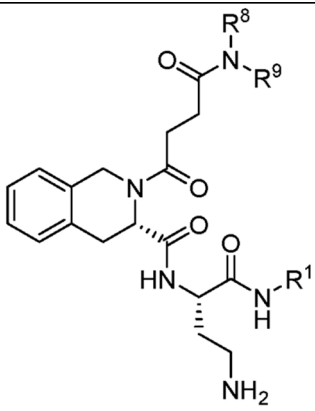

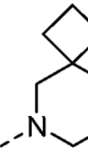
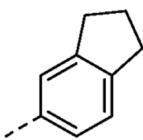
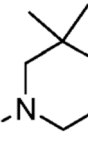
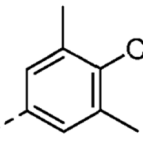
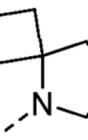
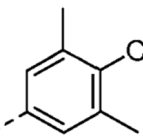
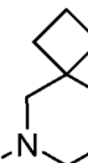
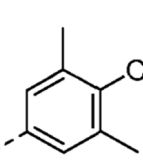
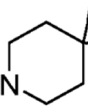
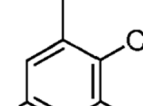
[0225] El intermedio bruto 10C se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (1 ml). Después de 4 h, los disolventes se eliminaron *al vacío* y los productos brutos resultantes se purificaron por cromatografía (0,7 M NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM) para proporcionar 43 mg (63 %) del Compuesto 10-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 567,3; encontrado 568,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4,11 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K) δ 7,61 (br s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,37 - 6,79 (m, 6H), 5,21 - 4,50 (m, 3H), 4,43 - 4,23 (m, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 2,96 (br s, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,58 (dt, J = 15,4, 5,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 1,51 (br s, 2H), 1,37 (br s, 4H), NH<sub>2</sub>, NHAr no observado.

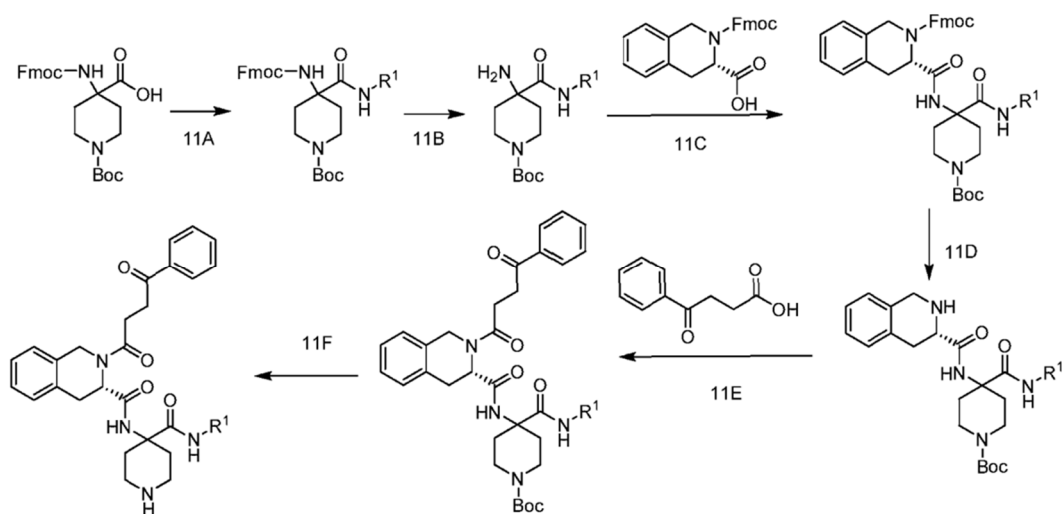
[0226] Se prepararon los procedimientos que se exponen en el Ejemplo 10 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 10 usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> apropiados.

Tabla 10

						
Nº Comp.		R <sup>1</sup>	Calc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
10-1			567,3	568,3	4,11	5
10-2			569,2	570,3	3,29	5
10-3			582,3	583,4	1,92	5
10-4			620,2	621	1,95	5
10-5			613,4	614,1	7,49	5
10-6			585,3	586,1	5,94	5
10-7			587,4	588,1	6,18	5

(Continuación)

						
<b>Nº Comp.</b>		<b>R<sup>1</sup></b>	<b>Calc. EM</b>	<b>Obs EM (MH)<sup>+</sup></b>	<b>Retención CLEM (min)</b>	<b>Método de pureza</b>
<b>10-8</b>			599,4	600,1	6,49	5
<b>10-9</b>			609,3	611	7,19	5
<b>10-10</b>			607,3	609	7,15	5
<b>10-11</b>			621,3	623	7,51	5
<b>10-12</b>			609,3	611	7,57	5



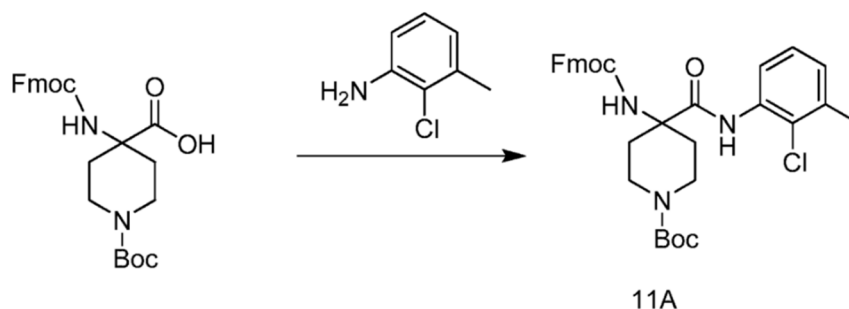
SÍNTESIS DE (S)-N-(4-((2-CLORO-3-METILFENIL)CARBAMOIL)PIPERIDIN-4-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 11-1)

O=C(c1ccccc1)CC(=O)N2Cc3ccccc3CCN2C(=O)N3CCCCC3C(=O)Nc4cc(Cl)ccc4C

11-1

Paso 11A. Síntesis de 4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-4-((2-cloro-3-metilfenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Intermedio 11A).

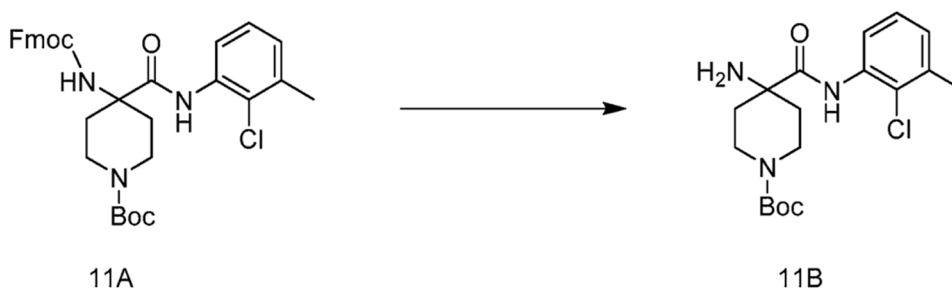
**[0228]**



**[0229]** Una solución de ácido 4-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (130 mg, 0,28 mmol) en DCM (3 ml) se trató con 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (74  $\mu$ l, 0,56 mmol). Después de 1 h, se añadió 2-cloro-3-metilfenilmina (79 mg, 0,56 mmol) en piridina (1 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución acuosa 1 M de HCl (5 ml cada uno). Las fases se pasaron a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. Los productos crudos se purificaron por cromatografía (EA/isohexano) para dar 144 mg (87 %) del Intermedio 11A. CLEM [m/z] calculado para  $C_{33}H_{36}ClN_3O_5$ : 589,2; encontró 612,0 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R$ =3,04 min (Método 4).

Paso 11B. Síntesis de 4-amino-4-((2-cloro-3-metilfenil) carbamoil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 11B),

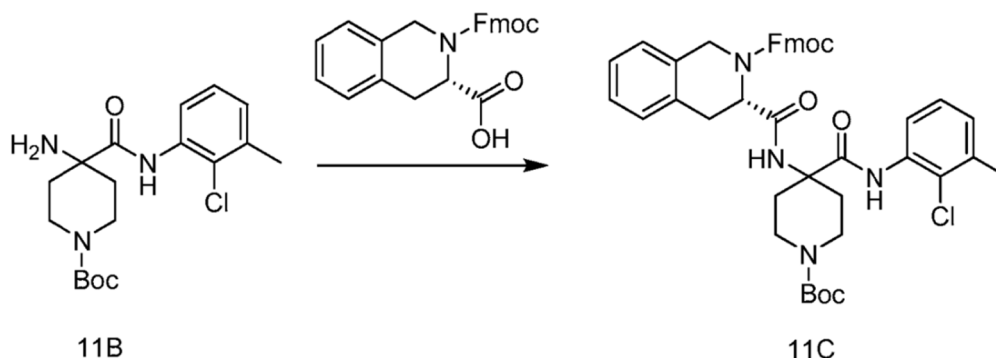
**[0230]**



**[0231]** Se trató una solución del Intermedio 11A (144 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 mL) con dietilamina (1 mL). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se coevaporó con DCM/tolueno y se purificó por cromatografía (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 N)/DCM) para proporcionar 96 mg (50 %) del Intermedio 11B. CLEM [m/z] calculado para  $C_{18}H_{26}ClN_3O_3$ : 367,2; encontró 268,1 [M+H-Boc]<sup>+</sup>,  $t_R$ =1,51 min (Método 4).

Paso 11C. Síntesis de *tert*-butil (M-4-((2-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 11C).

**[0232]**

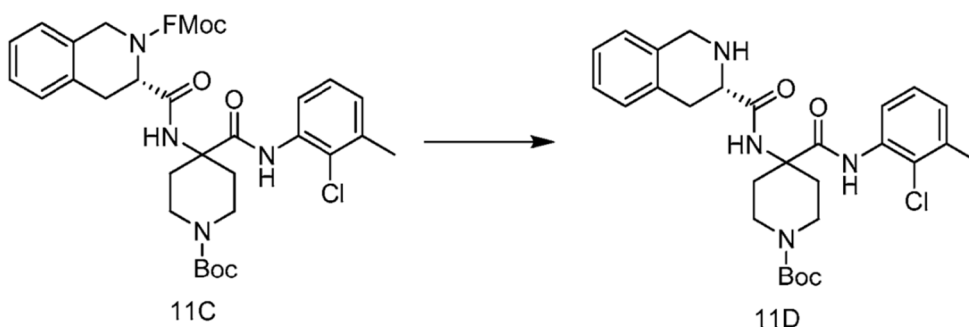


**[0233]** Una solución del Intermedio 11B (95 mg, 0,26 mmol) y ácido (*S*)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (155 mg, 0,39 mmol) en DCM (4 ml) se trató con DIEA (225  $\mu$ l, 0,26 mmol) y HATU (295 mg, 0,8 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución acuosa 1 M de HCl (5 ml cada uno). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron y el producto crudo se purificó por cromatografía (EA/hexano) para dar 208 mg (38 %) del Intermedio 11C. CLEM [m/z] calculado para  $C_{43}H_{45}ClN_4O_6$ : 748,3; encontró 771,0 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R$  = 2,85 min

(Método 4).

Paso 11D. Síntesis de *tert*-butil (M-4-((2-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-4-(12,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 11D).

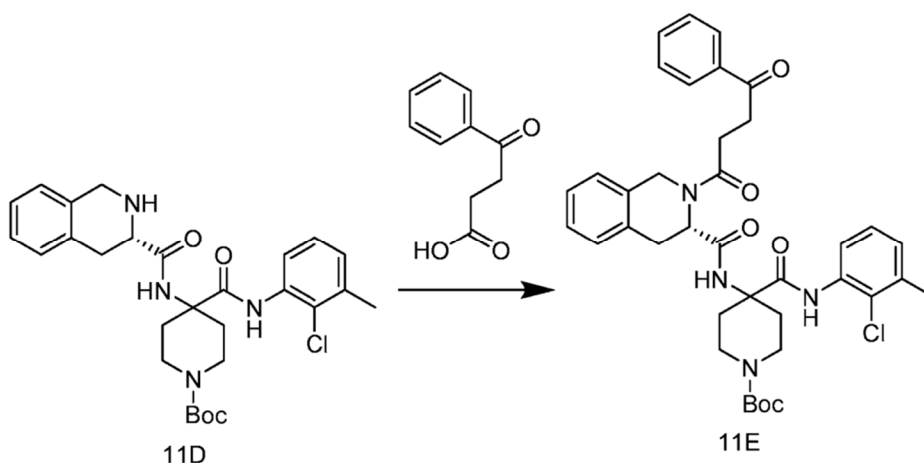
[0234]



[0235] Se trató una solución del Intermedio 11C (206 mg, 0,28 mmol) en DCM (3 mL) con dietilamina (1 mL). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 N)/DCM) para proporcionar 75 mg (35 %) del Intermedio 11D. CLEM [m/z] calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 526,2; encontró 527,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,63 min (Método 4).

Paso 11E. Síntesis de *tert*-butil (5)-4-((2-cloro-3-metilfenil)carbamoil)-4-(2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato (Intermedio 11E).

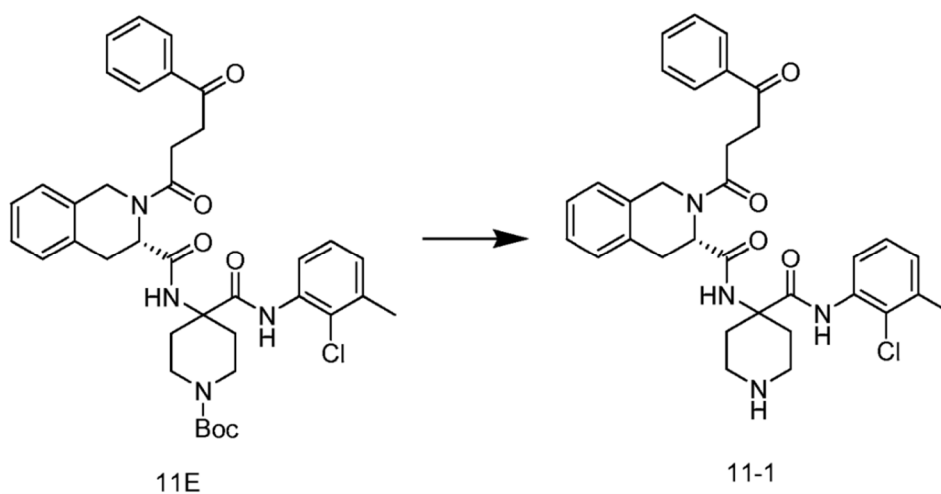
[0236]



[0237] Una solución del Intermedio 11D (75 mg, 0,14 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (51 mg, 0,29 mmol) en DCM (4 mL) se trató con A-etil-N-isopropilpropan-2-amina (120 µl, 0,71 mmol) y HATU (162 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa de HCl 1 M. Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y luego se volvieron a extraer con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto bruto se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 56 mg (57 %) del Intermedio 11E. CLEM [m/z] calculado para C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 686,3; encontrado 709 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,72 min (Método 4).

Paso 11F. Síntesis de (S)-N-4-((2-cloro-3-metilfenil)carbamoil)piperidin-4-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 11-1)

[0238]



**[0239]** Se añadió TFA (1 ml) a una solución del Intermedio 11E (56 mg, 0,08 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Se eliminó el disolvente y los productos brutos se purificaron por cromatografía (0,7 M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{DCM}$ ) para proporcionar 34 mg (39 %) del Compuesto 11-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 586,2; encontró 587,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=3,99$  min (Método 4).

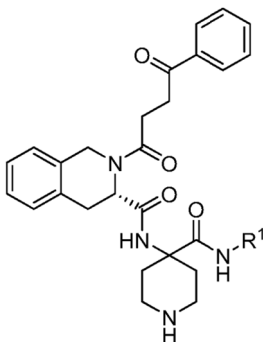
**[0240]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 11 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 11 se prepararon usando los reactivos  $\text{R}^1$  apropiados.

Tabla 11

Nº comp.	$\text{R}^1$	Cálc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
11-1		586,2	587,1	3,99	5
11-2		620,2	621	4,58	5
11-3		604,2	605,1	4,33	5

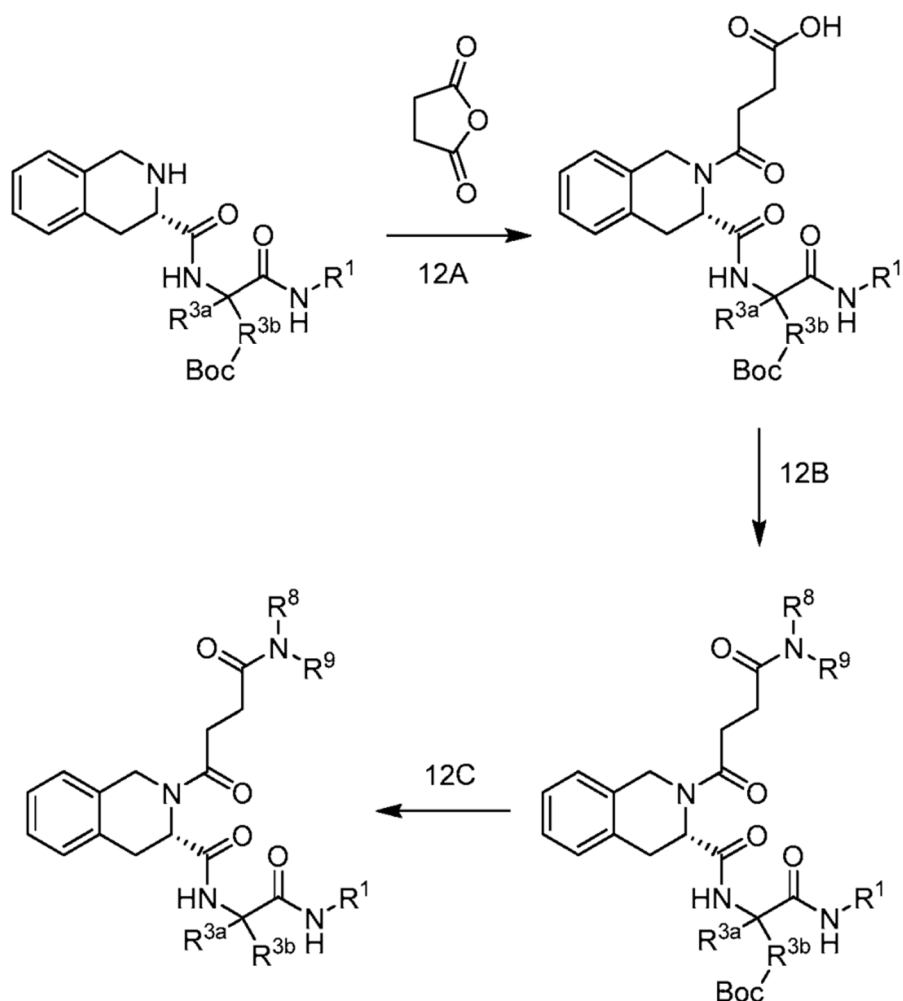


(Continuación)



Nº comp.	R <sup>1</sup>	Cálc. EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	CLEM ret. (min)	Método de pureza
11-4		600,3	601,1	4,44	5
11-5		606,2	607	4,12	5
11-6		620,2	621	4,51	5

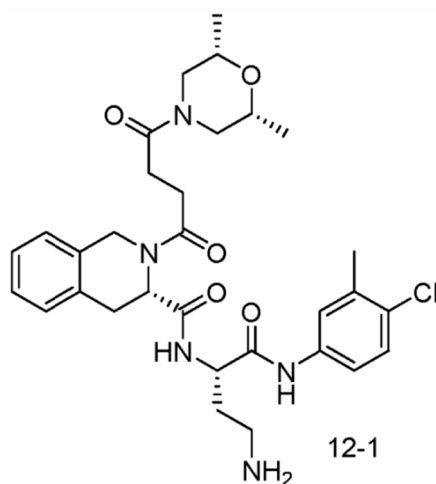
Esquema 12



## EJEMPLO 12

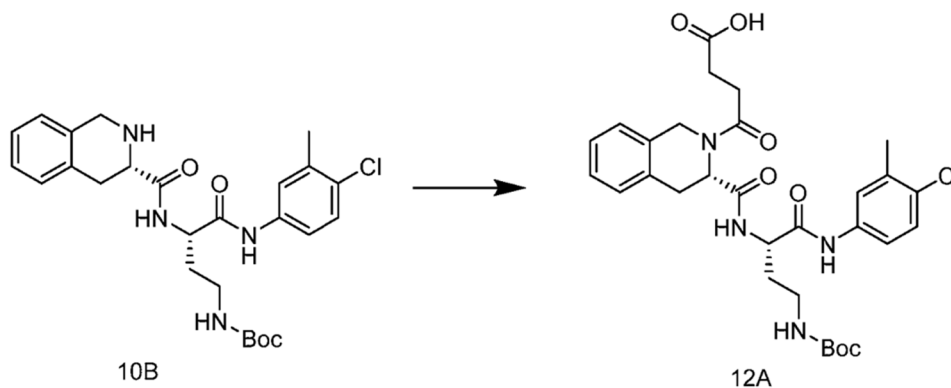
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-AMINO-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-((2R,6S)-2,6-DIMETILMORFOLINO)-4-OXOBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 12-1)

## [0241]



Paso 12A. Síntesis de 4-((S)-3-(((S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-ilo ácido)carbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutanoico (Intermedio 12A).

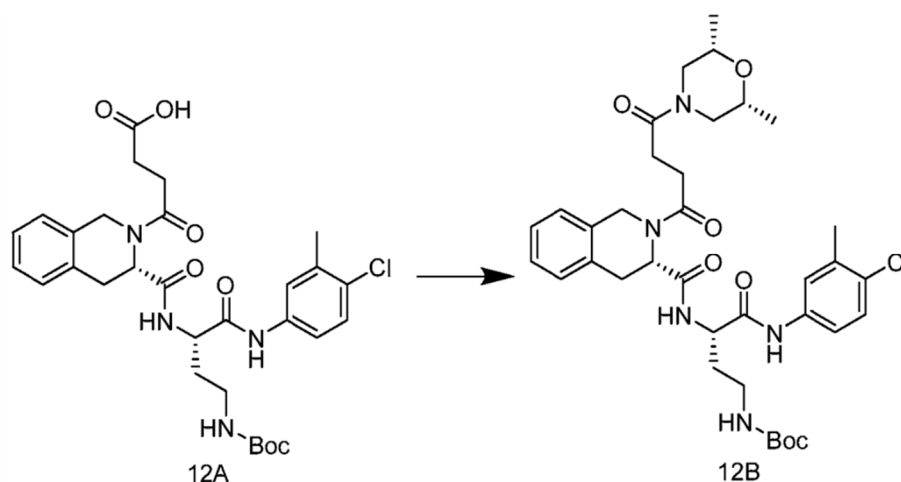
[0242]



[0243] Se añadió gota a gota anhídrido succínico (0,23 g, 2,26 mmol) en DCM (10 mL) a una solución del Intermedio 10B (1,13 g, 2,3 mmol) en DCM (40 mL) bajo N<sub>2</sub>. Después de 36 h, el solvente se eliminó *al vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía (MeOH (+0,1 % AcOH)/DCM) para proporcionar 1,22 g (85 %) del Intermedio 12A como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 600,2; encontró 501,1 [M-Boc]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,35 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363K) δ 11,68 (br s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 4H), 6,16 (br s, 1H), 4,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 2H), 2,90 - 2,66 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,86 (dq, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,68 (dq, J = 14,9, 8,1 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), NH no observado.

Paso 12B. Síntesis de *tert*-butilo ((S)-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-3-((S)-2-(4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato (Intermedio 12B).

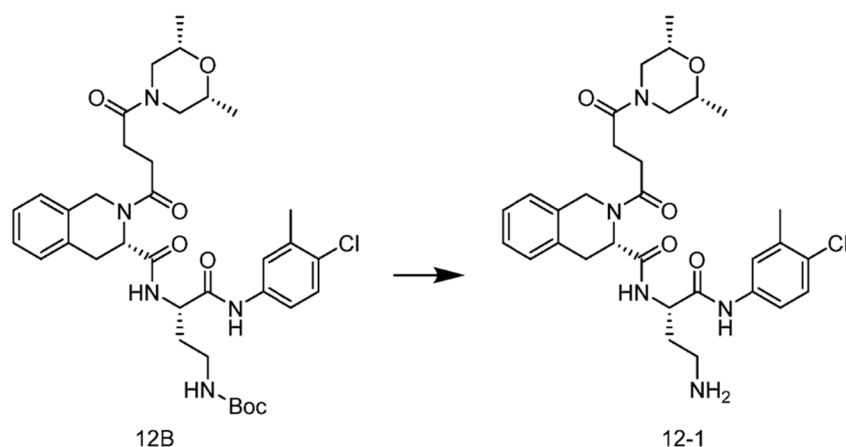
[0244]



[0245] El intermedio 12A (50 mg, 0,083 mmol) y (2*S*, 6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (0,03 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se añadió DIEA (0,07 ml, 0,42 mmol), seguido después de 10 min por HATU (95 mg, 0,25 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa 1 M de HCl (5 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar el Intermedio 12B, que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 12-1)

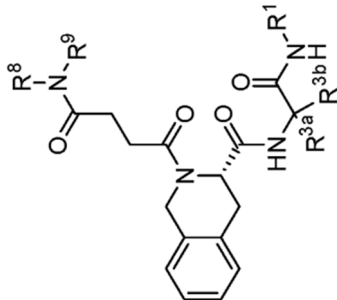
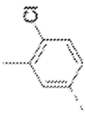


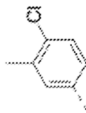

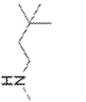
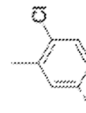


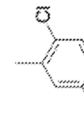


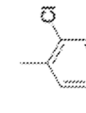


[0246]



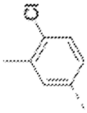

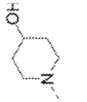
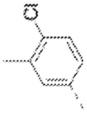


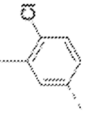

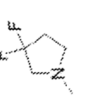
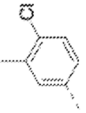


**[0247]** El intermedio 12B se agitó en una solución de DCM (4 ml) y TFA (1 ml) durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el material bruto resultante se purificó por cromatografía (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM para proporcionar 46 mg (88 %) del Compuesto 12-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para  $C_{31}H_{40}ClN_5O_5$ : 597,3; encontró 598,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=3,79$  min (Método 4). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 363 K)  $\delta$  7,61 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,38 - 7,06 (m, 6H), 5,10 - 4,65 (m, 3H), 4,39 (t,  $J=7,1$  Hz, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,39 - 3,13 (m, 3H), 2,99 (br s, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,60 (dt,  $J=15,4, 5,7$  Hz, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 - 2,15 (br s, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), N  $H_2$ , NHAr no observado.

**[0248]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 12 anterior, se prepararon los compuestos de la siguiente Tabla 12 usando los reactivos  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^8$  y  $R^9$  apropiados.

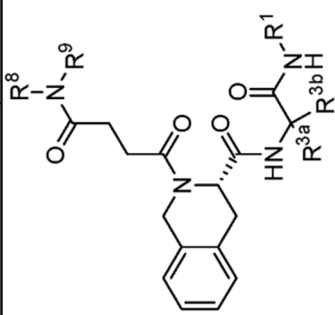
Tabla 12

<div></div>										
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método pureza
12-1		H		S			597,3	598,1	3,79	5
12-2		H		S			583,3	584,1	4,56	5
12-3		H		S			595,3	596,1	4,68	5
12-4		H		S			603,2	604,1	4,08	5
12-5		H		S			553,3	554,1	3,77	5

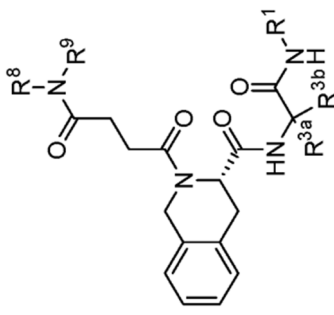
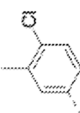
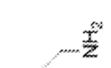
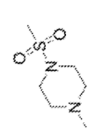
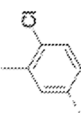
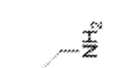
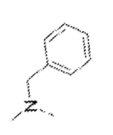
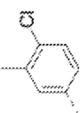
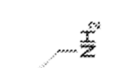
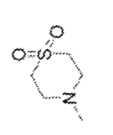
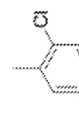

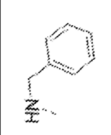
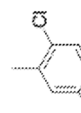


(Continuación)

<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-6</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1</div> <div>R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> </div>	<div> <div>R<sup>3</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>583,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>584,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>3,15</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-7</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1</div> <div>R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> </div>	<div> <div>R<sup>3</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>607,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>608,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>4,94</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-8</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1</div> <div>R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> </div>	<div> <div>R<sup>3</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>589,2</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>590,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>3,86</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-9</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1</div> <div>R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> </div>	<div> <div>R<sup>3</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>581,2</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>582,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>3,24</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>

(Continuación)

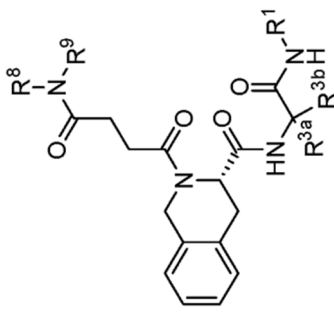
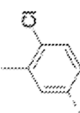


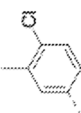


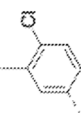


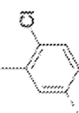


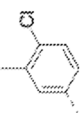


									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>3c</sup> N-R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-10		H		S		581,3	582,1	4,4	5
12-11		H		S		629,3	630,1	4,87	5
12-12		H		S		597,3	598,1	3,4	5
12-13		H		S		581,3	582,1	4,41	5
12-14		H		S		555,3	556,1	4,04	5

(Continuación)

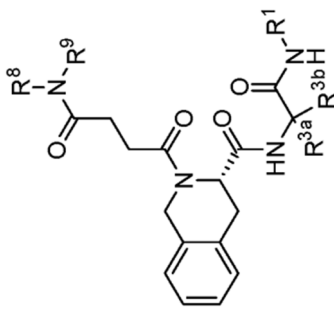
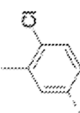


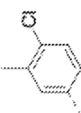


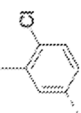


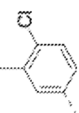
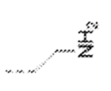

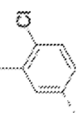
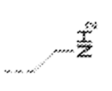

<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-15		H		S		646,2	647	3,41	5
	12-16		H		S		603,3	604,1	4,58	5
	12-17		H		S		617,2	618	3,17	5
	12-18		H		S		589,2	590	4,15	5
	12-19		H		S		557,2	558	3,44	5



(Continuación)

<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N-R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-20		H		S		583,3	584,1	3,39	5
	12-21		H		R		583,3	584,1	3,39	
	12-22		H		S		597,3	598,1	3,47	5
	12-23		H		S		597,3	598,1	3,79	5
	12-24		H		S		609,3	610,1	3,51	5

(Continuación)

<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-25		H		S		581,3	582,1	4,27	5
	12-26		H		S		595,3	596,1	4,69	5
	12-27		H		S		583,3	584,1	3,4	5
	12-28		H		S		595,3	596,1	4,65	5
	12-29		H		S		581,3	582,1	4,34	5



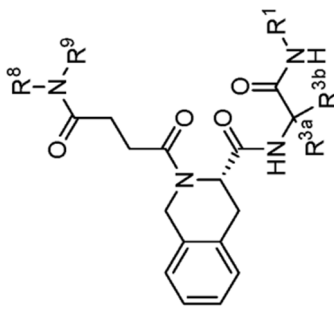
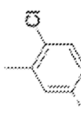

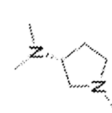
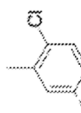

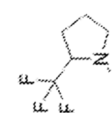
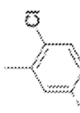
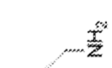

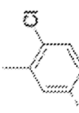

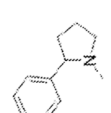
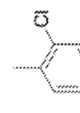

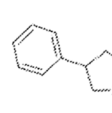
R8N(R9)C(=O)CC(=O)N1Cc2ccccc2CC1C(=O)NC(R3a)(R3b)C(=O)N(R1)R2



(Continuación)

<div></div>									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-45		H		S		567,3	568,1	3,89	5
12-46		H		S		567,3	568,1	3,94	5
12-47		H		S		581,3	582,1	4,01	5
12-48		H		S		569,2	570,1	3,07	5
12-49		H		S		596,3	597,1	2	5

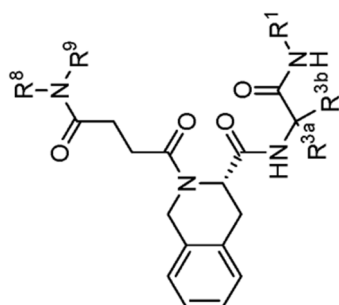
(Continuación)

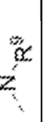




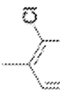

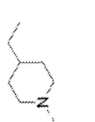
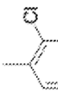

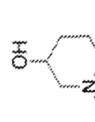
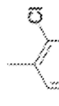

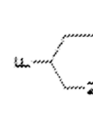
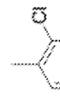

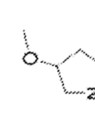
<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	<sup>+1</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>8</sup> -R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-50		H		S		596,3	597,1	1,91	5
	12-51		H		S		621,2	622,1	4,26	5
	12-52		H		S		621,2	622,1	4,18	5
	12-53		H		S		629,3	630,1	1,77	5
	12-54		H		S		629,3	630,1	4,84	5



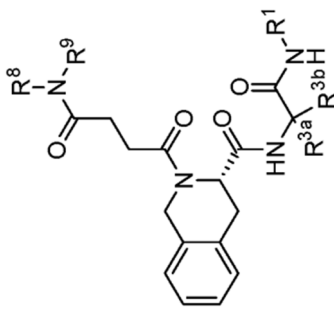
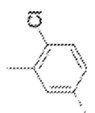


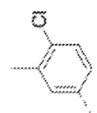


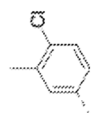


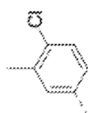

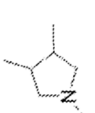
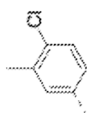

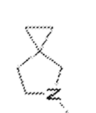


(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>3</sup> 	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
									
12-60		H		S		609,3	610,1	4,92	5
12-61		H		S		595,3	596,1	4,67	5
12-62		H		S		583,3	584,1	3,21	5
12-63		H		S		585,3	586,1	3,64	5
12-64		H		S		583,3	584,1	3,41	5

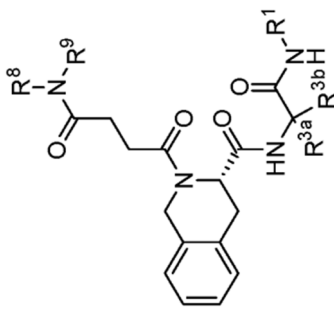
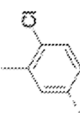
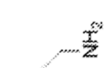
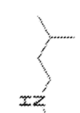
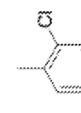

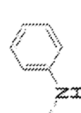
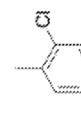


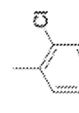

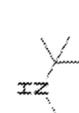
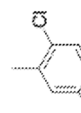

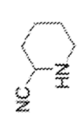
(Continuación)

<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-65		H		S		581,3	582,1	4,15	5
	12-66		H		S		579,3	580	4,08	5
	12-67		H		S		585,3	586,1	3,62	5
	12-68		H		S		581,3	582,1	3,97	5
	12-69		H		S		579,3	580,1	4,11	5





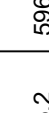
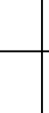
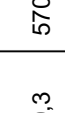

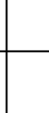
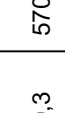

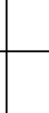
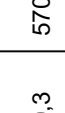

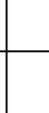
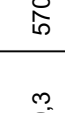

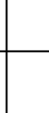
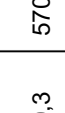
(Continuación)

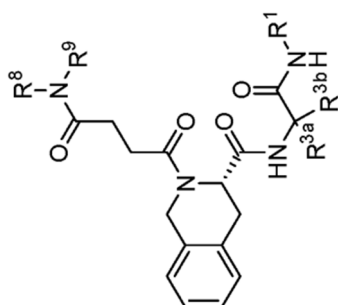
<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12-80		H		S		569,3	570,1	5,02	5
	12-81		H		S		575,2	576,1	4,76	5
	12-82		H		S		575,2	576	4,33	5
	12-83		H		S		555,3	556,1	4,7	5
	12-84		H		S		592,3	593,1	3,6	5

(Continuación)

Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N-R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-85		H		S		607,2	608	3,61	5
12-86		H		S		581,2	582,1	2,89	5
12-87		H		S		623,3	624,1	5,22	5
12-88		H		S		595,3	596,1	4,61	5
12-89		H		S		585,3	586,1	3,64	5

(Continuación)

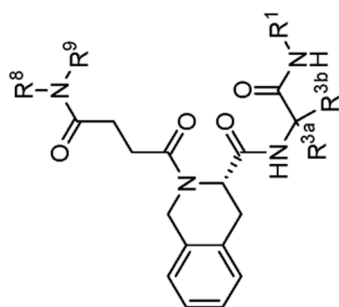
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-90</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1 R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> <div>S</div> </div>	<div> <div>R<sup>8</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>595,2</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>596</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>3,74</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-91</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1 R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> <div>S</div> </div>	<div> <div>R<sup>8</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>569,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>570,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>4,09</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-92</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1 R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> <div>S</div> </div>	<div> <div>R<sup>8</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>569,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>570,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>4,11</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-93</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1 R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> <div>S</div> </div>	<div> <div>R<sup>8</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>569,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>570,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>4,23</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>
<div> <div>Nº Comp.</div> <div>12-94</div> </div>	<div> <div>R<sup>1</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>R<sup>3a</sup></div> <div>H</div> </div>	<div> <div>R<sup>3b</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>*1 R<sup>3a</sup>/R<sup>3b</sup> estereoquímica</div> <div>S</div> </div>	<div> <div>R<sup>8</sup></div> <div></div> </div>	<div> <div>Cálculo EM</div> <div>593,3</div> </div>	<div> <div>EM (MH)<sup>+</sup></div> <div>594,1</div> </div>	<div> <div>Pureza TA</div> <div>4,45</div> </div>	<div> <div>Método de pureza</div> <div>5</div> </div>



R8N(R9)C(=O)CC(=O)N1Cc2ccccc2CC[C@H]1C(=O)NC(R3a)(R3b)C(=O)NR1R1

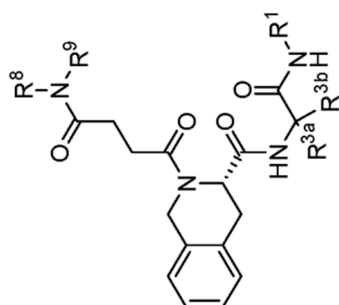


(Continuación)



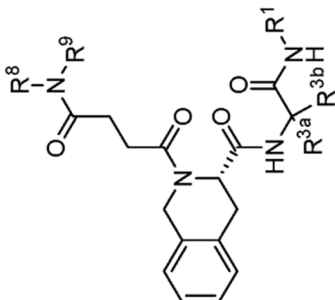
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	R <sup>8</sup> N <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-100		H		S			596,3	597,1	1,9	5
12-101		H		S			644,3	645,1	4,46	5
12-102		H		S			624,3	625,1	2,05	5
12-103		H		S			610,3	611,1	2,18	5
12-104		H		S			610,3	611,1	2,02	5

(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	R <sup>8</sup> N <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-105		H		S			608,3	609,1	2,01	5
12-106		H		S			610,3	611,1	3,02	5
12-107		H		S			646,3	647,1	3,72	5
12-108		H		S			651,2	652	3,31	5
12-109		H		S			639,3	640,1	3,39	5

(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-110		H		S		608,3	609,1	2	5
12-111		H		S		581,3	582,1	4,2	5
12-112		H		S		595,3	596,1	4,51	5
12-113		H		S		571,3	572,1	3,45	5
12-114		H		S		583,3	584,1	4,5	5

(Continuación)

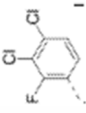

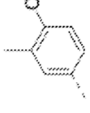


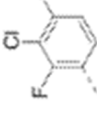

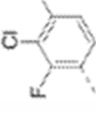

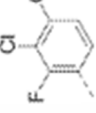

Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	R <sup>8</sup> N <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-115		H		S			568,3	569,1	1,78	5
12-116		H		S			596,3	597,1	1,86	5
12-117		H		S			607,3	608,1	3,33	5
12-118		H		S			585,3	586,1	1,83	5
12-119		H		S			595,2	596	3,96	5

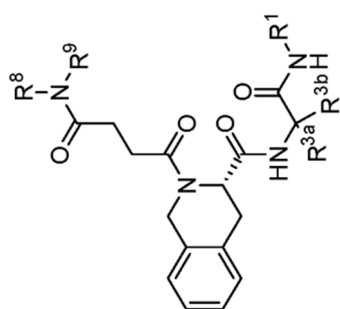
(Continuación)

Continúa

Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-120		H		S		595,3	596,1	4,31	5
12-121		H		S		609,3	610,1	4,87	5
12-122		H		S		567,3	568,1	4,04	5
12-123		H		S		567,3	568,1	4,05	5
12-124		H		S		589,3	590	4,43	5

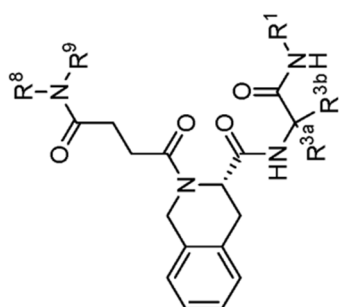
(Continuación)

Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12- 125				N / A		633,2	636	4,41	5
12- 126		H		S		624,3	625,1	2,34	5
12- 127				N / A		661,2	664	3,89	5
12- 128				N / A		671,2	674	4,51	5
12- 129				N / A		633,2	636	4,34	5

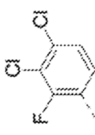



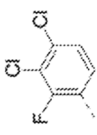



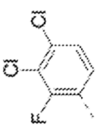


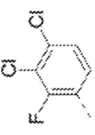



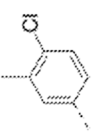




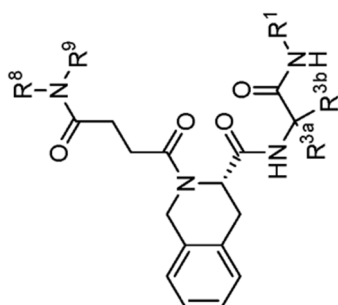
(Continuación)

Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>8</sup> -R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12- 130				N / A		659,2	662,1	4,74	5
12- 131		H		S		610,3	611,1	1,52	5
12- 132		H		S		629,3	630,1	4,6	5
12- 133		H		S		582,3	583,1	1,86	5
12- 134		H		S		597,3	598,1	3,77	5



(Continuación)

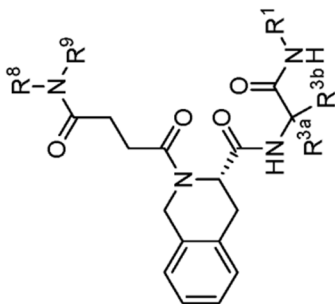
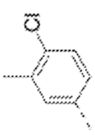

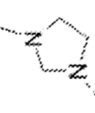
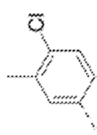


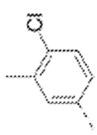

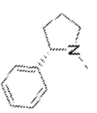
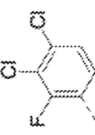

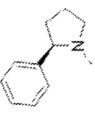
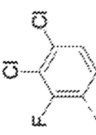


Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12- 135				N / A		659,2	662,1	4,42	5
12- 136				N / A		657,2	660	4,32	5
12- 137				N / A		647,2	650	4,29	5
12- 138				N / A		646,2	649	2,15	5
12- 139		H		S		585,3	586,1	3,88	5



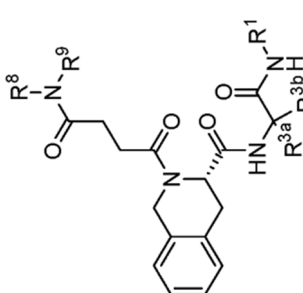
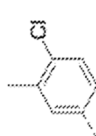


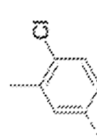


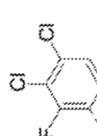


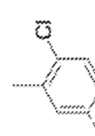

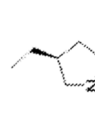
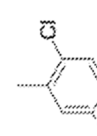

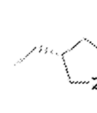




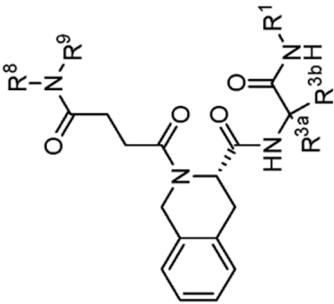
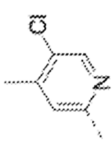


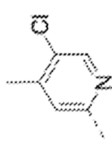


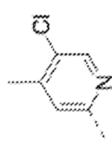


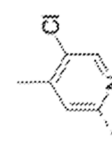


(Continuación)

<div>  </div>	Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 estereoquímica	R <sup>8</sup> N-R <sup>9</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
	12- 145		H		S		568,3	569,1	1,91	5
	12- 146		H		S		608,3	609,1	2,00	5
	12- 147		H		S		629,3	631,1	4,87	5
	12- 148		H		S		667,2	668	4,65	5
	12- 149		H		S		667,2	668	4,75	5

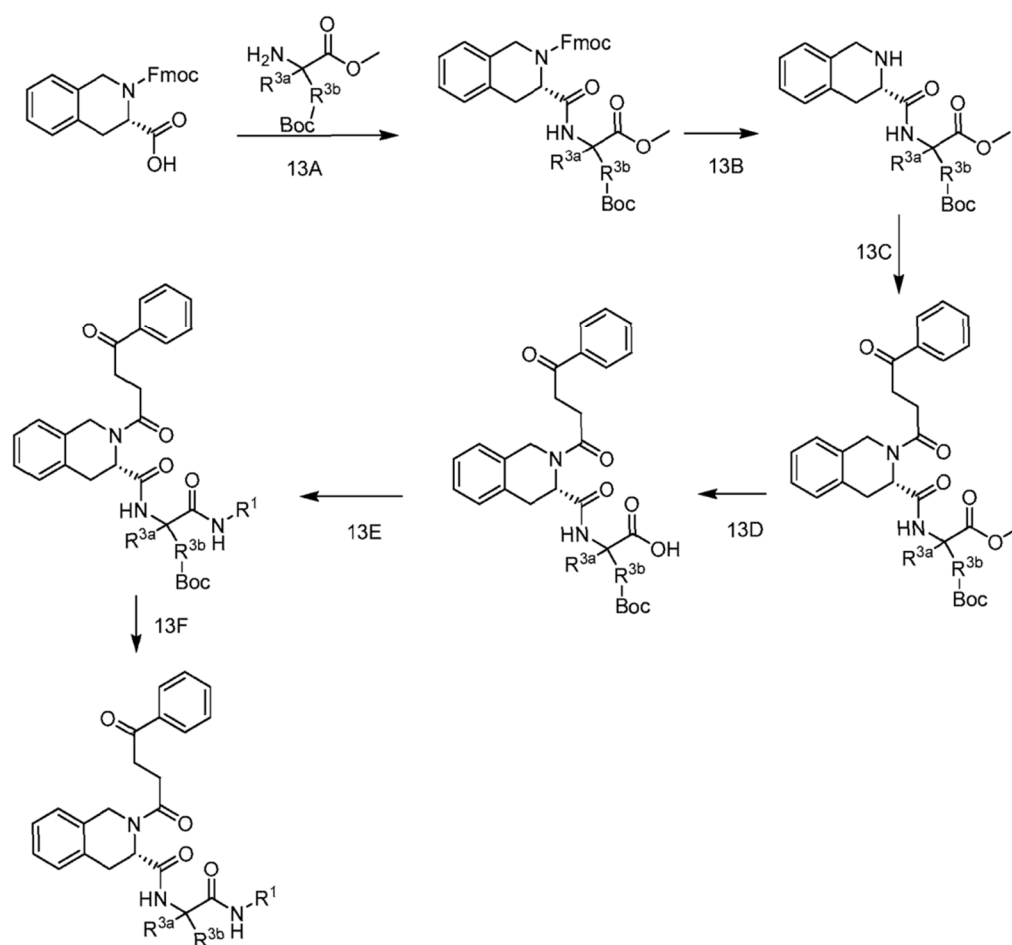
(Continuación)

									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-150		H		S		610,3	611,1	4,49	5
12-151		H		S		610,3	611,1	4,32	5
12-152		H		S		631,2	632	4,5	5
12-153		H		S		581,3	582,1	4,45	5
12-154		H		S		581,3	582,1	4,38	5

(Continuación)

<div></div>									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> estereoquímica	R <sup>8</sup> N <sup>R<sup>9</sup></sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Pureza TA	Método de pureza
12-155		H		S		596,3	597,3	3,94	5
12-156		H		S		594,3	595,3	3,82	5
12-157		H		S		582,3	583,4	3,79	5
12-158		H		S		608,3	609,4	4,24	5

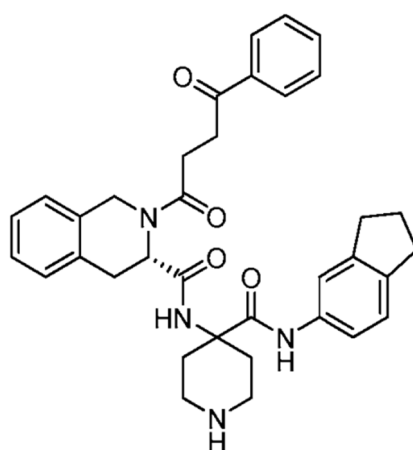
Esquema 13



## EJEMPLO 13

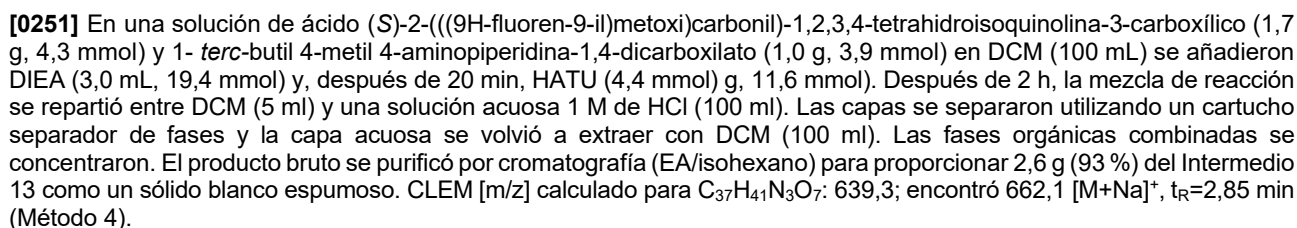
SÍNTESIS DE ((S)-N-(4-((2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-IL)CARBAMOIL)PIPERIDINA-4-IL)-2-(4-oxo-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 13-1)

[0249]

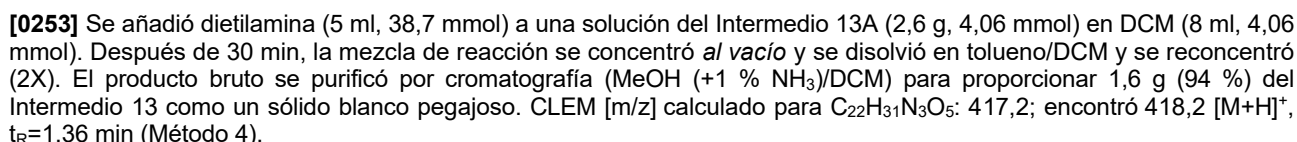


13-1

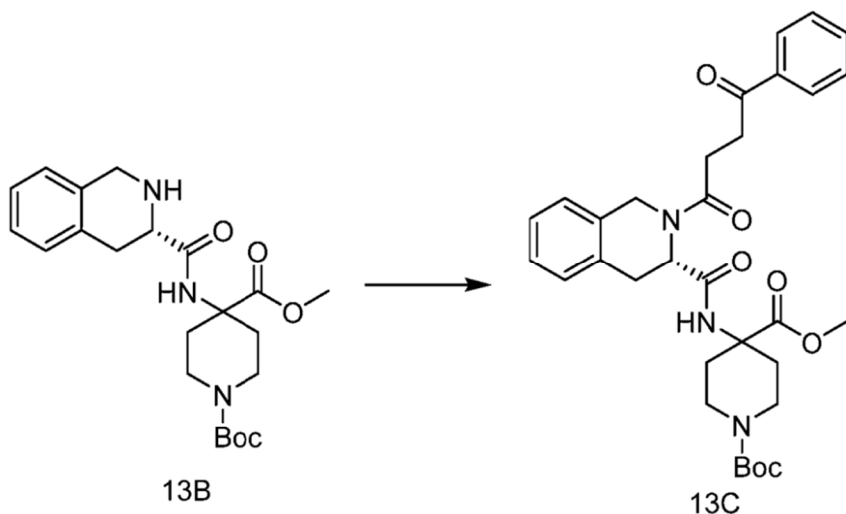
**[0250]**



**[0252]**



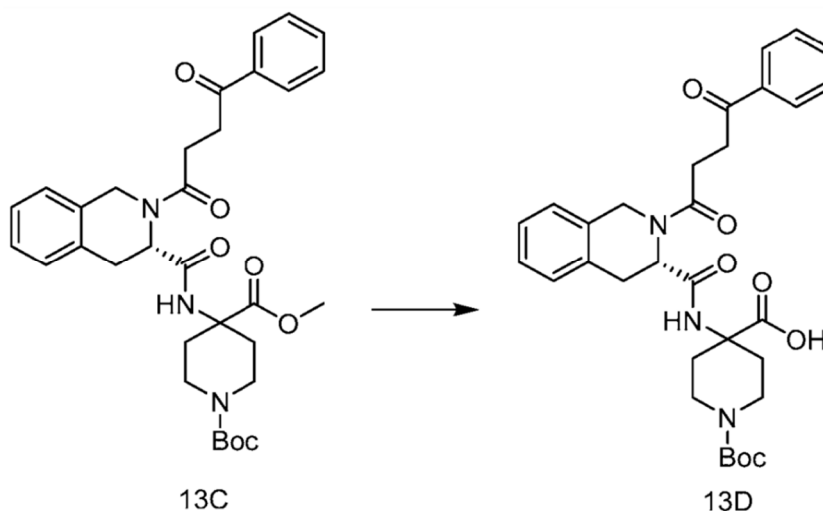
**[0254]**



**[0255]** A una solución del Intermedio 13B (1,5 g, 3,6 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (1,3 g, 7,2 mmol) en DCM (15 mL) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (3,13 mL, 17,96 mmol). Después de 10 min, se añadió HATU (4,10 g, 10,78 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (20 mL) y solución acuosa 1 M de HCl (20 mL). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto bruto se purificó por cromatografía (EA/isohehexano) para proporcionar 1 g (43 %) del Intermedio 13C como una goma amarilla pegajosa. CLEM [m/z] calculado para  $C_{32}H_{39}N_3O_7$ : 577,7; encontró 600,1 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R$ =2,34 min (Método 4).

Paso 13D. Síntesis de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)piperidina-4-carboxílico (Intermedio 13D).

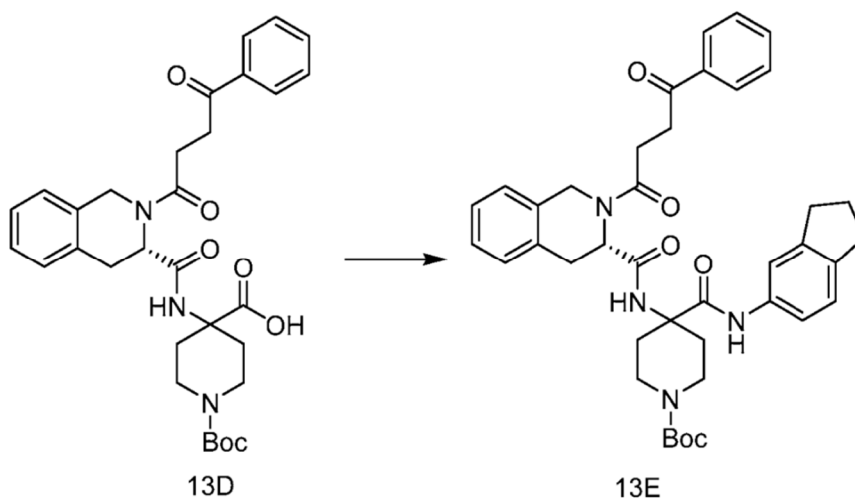
**[0256]**



**[0257]** Se añadió LiOH (0,439 g, 18,35 mmol) a una solución del Intermedio 13C (1,06 g, 1,835 mmol) en una mezcla de H<sub>2</sub>O/THF (3/1, 12 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h y luego se diluyó con DCM (20 mL). La capa acuosa se acidificó con aq. HCl 1 M (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía (EA (+1 % AcOH)/isohehexano) para proporcionar 1,1 g (97 %) del Intermedio 13D como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para  $C_{31}H_{37}N_3O_7$ : 563,3; encontró 586,1 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R$ =2,21 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,36 (br s, 1H), 8,14 (br s, 0,5H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (br s, 0,5H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,11 (m, 4H), 5,06 (app t, J= 5,2 Hz, 0,5H), 4,99 - 4,83 (m, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 4,43 (d, J= 16,3 Hz, 0,5H), 3,60 (br s, 2H), 3,48 - 2,99 (m, 5H), 2,97 - 2,66 (m, 3H), 2,05 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 2H), 1,39 (d, J= 4,6 Hz, 9H).

Paso 13E. Síntesis de *tert*-butil (S)-4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbamoil)-4-(2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)piperidina-1-carboxilato Intermedio 13E).

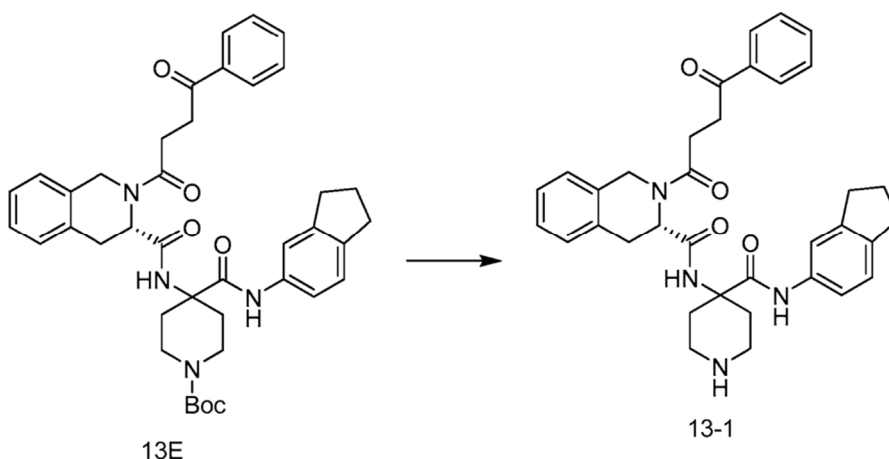
[0258]



[0259] A una solución del Intermedio 13D (50 mg, 0,09 mmol) y 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (35,4 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 mL) se añadió DIEA (0,08 mL, 0,44 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 10 min y se añadió HATU (101 mg, 0,266 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y luego se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa 1 M de HCl (5 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* y el material bruto resultante se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar el Intermedio 13E impuro, que se usó sin purificación adicional.

Paso 13F. Síntesis de ((S)-N-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)carbamoyl) piperidin-4-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 13-1).

[0260]

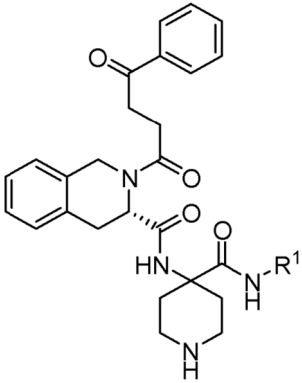
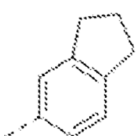
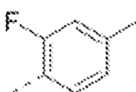
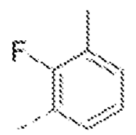
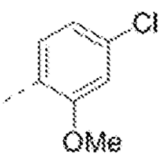
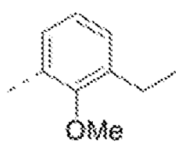
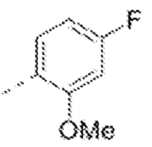
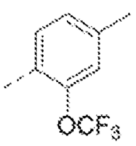


[0261] El intermedio 13E se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (1 ml). Después de 4 h, se eliminaron los disolventes y el producto bruto se purificó por cromatografía ( $\text{NH}_3$  0,7 M/MeOH)/DCM para proporcionar 16 mg (30 %) del Compuesto 13-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ : 578,3; encontró 579,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=4,31$  min (Método 5). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 363 K)  $\delta$  8,68 (br s, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,62 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,35 (br s, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 4H), 6,97 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 3H), 3,34 (br s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 4H), 2,79 - 2,73 (m, 4H), 2,68 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 1,74 (m, 6H),  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{NHAr}$  no observado.

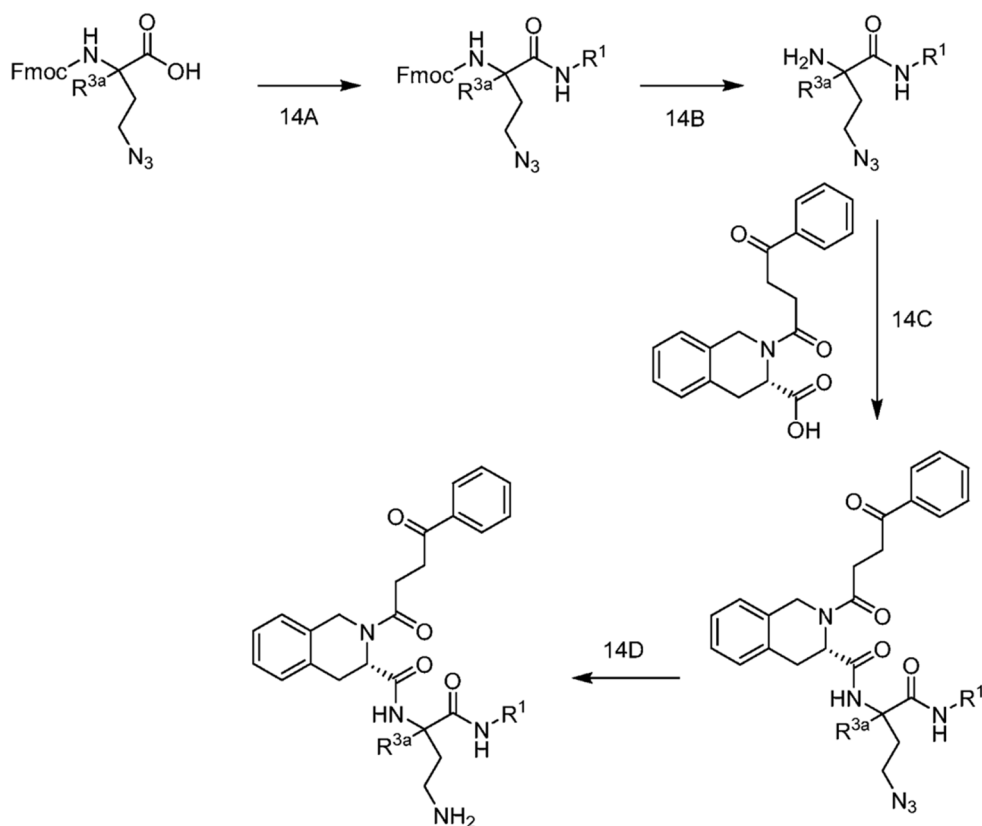
[0262] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 13 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 13 se prepararon usando los reactivos  $\text{R}^1$  apropiado



Tabla 13

					
Nº comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
13-1		578,7	579,1	4,31	5
13-2		570,6	571,1	3,87	5
13-3		570,6	571,1	3,79	5
13-4		576,2	577,3	12,01	2
13-5		570,3	571,1	12,19	2
13-6		560,2	561,1	11,22	2
13-7		610,2	611,1	11,89	2

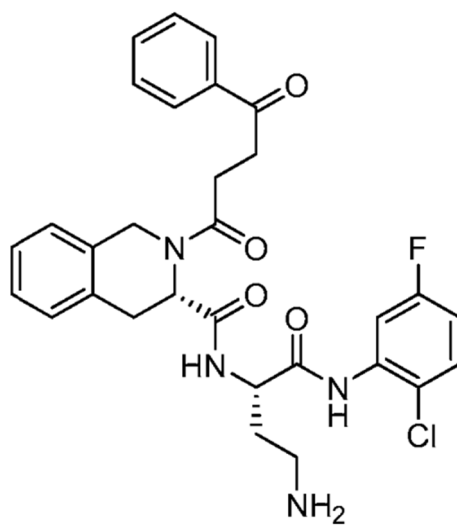
Esquema 14



## EJEMPLO 14

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-AMINO-1-((2-CLORO-5-FLUOROFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-oxo-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 14-1)

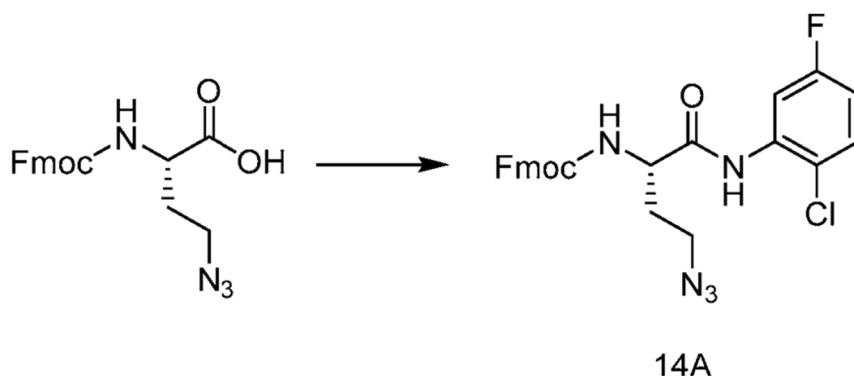
[0263]



14-1

Paso 14A. Síntesis de (9H-fluoren-9-il) metil (S)-(4-azido-1-((2-cloro-5-fluoro fenil) amino)-1-oxo butan-2-il)carbamato (Intermedio 14A).

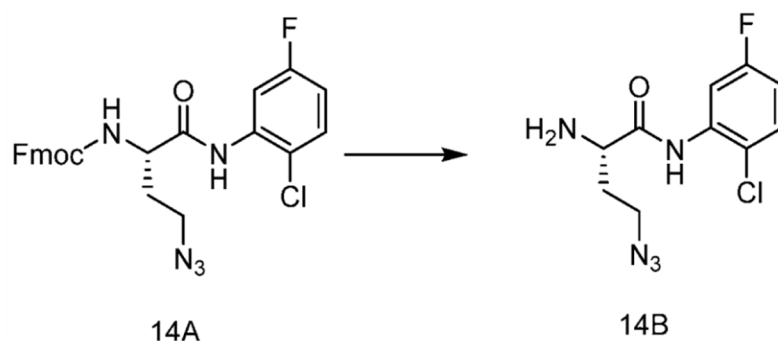
[0264]



[0265] Una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-azidobutanoico (300 mg, 0,81 mmol) en DCM anhidro (15 ml) en un matraz de fondo redondo secado a la llama bajo N<sub>2</sub> se enfrió a 0°C. Se añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,18 ml, 1,5 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de 2-cloro-5-fluoroanilina (108 mg, 0,75 mmol) en 2 ml de DCM:piridina 1:1. Después de 10 min, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera (2X). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el Intermedio 14A crudo, que se usó sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 493,1; encontró 494,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=5,9 min (Método 1).

Paso 14B. Síntesis de (S)-2-amino-4-azido- N-(2-cloro-5-fluorofenil)butanamida (Intermedio 14B).

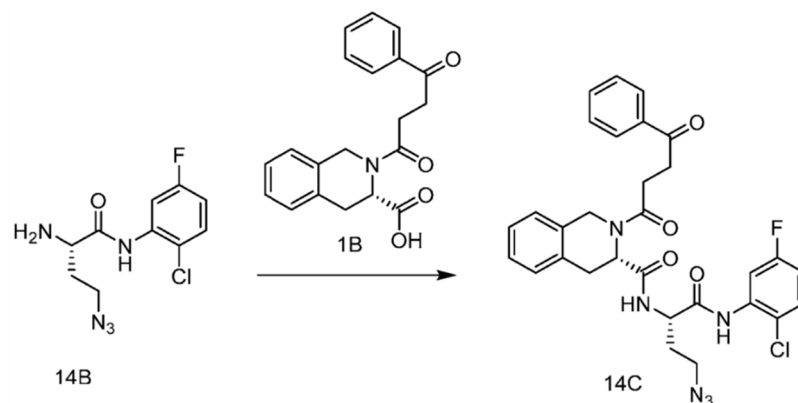
[0266]



[0267] Se añadió pirrolidina (1 ml) a una solución del Intermedio 14A en DCM (2 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El material bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 201 mg (75 %) del Intermedio B. CLEM [m/z] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 271,1; encontró 272,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,8 min (Método 1).

Paso 14C. Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((2-cloro-5-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Intermedio 14C).

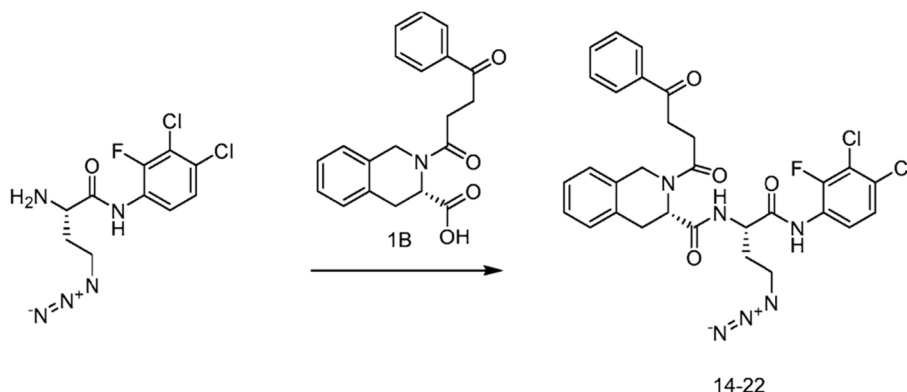
[0268]



[0269] A una solución del Intermedio 14B (150 mg, 0,55 mmol) y el Intermedio 1B (170 mg, 0,5 mmol) en DMF (2 mL) y THF (2 mL) se añadió DIEA (0,22 mL, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HATU (191 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, luego se diluyó con EA y se lavó con agua (3X), NaHCO<sub>3</sub> y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material bruto resultante se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 150 mg (51 %) del Intermedio 14C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 590,2; encontró 591,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=5,41 min (Método 1).

Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 14-22)

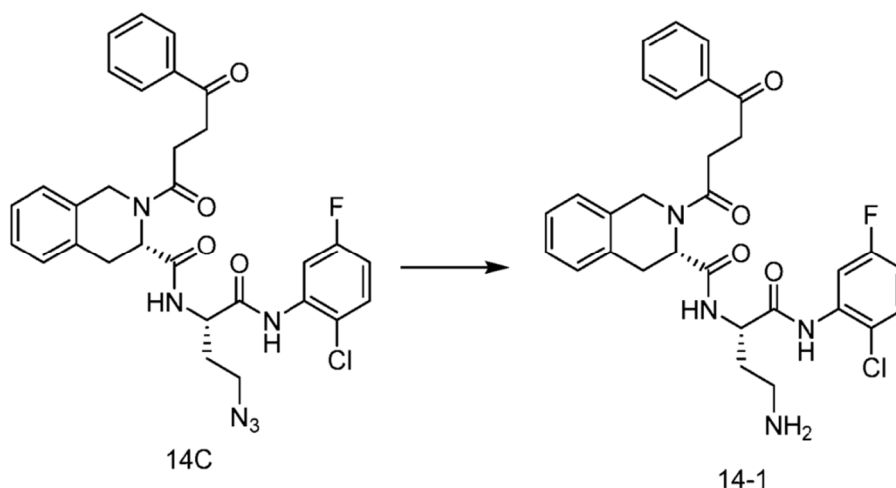
[0270]



[0271] El compuesto 14-22 se sintetizó a partir de (S)-2-amino-4-azido-N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)butanamida según el Paso 14C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 625,5; encontró 627,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=8,33 min (Método 3).

Paso 14D. Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((2-cloro-5-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 14-1)

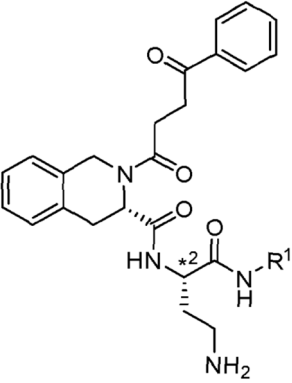
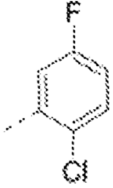
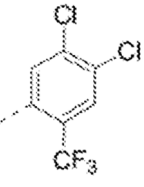
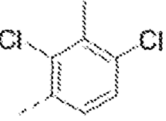
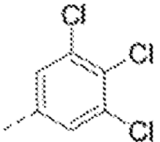
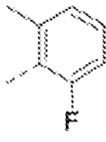
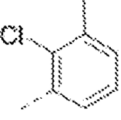
[0272]



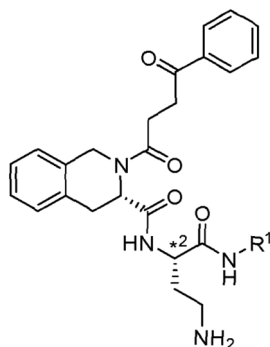
[0273] A una solución del Intermedio 14C (150 mg, 0,25 mmol) en THF (5 mL) se añadieron H<sub>2</sub>O (0,2 mL) y resina PS-PPh<sub>3</sub> (250 mg, 0,5 mmol equiv). Después de agitar durante 24 h, la resina se eliminó mediante filtración a través de celite. La solución resultante se concentró y purificó por RP-CLAR (MeOH/H<sub>2</sub>O) para proporcionar 22,4 mg (16 %) del Compuesto 14-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 564,2; encontró 565,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=11,33 min (Método 1).

[0274] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 14 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 14 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup> apropiados.

Tabla 14

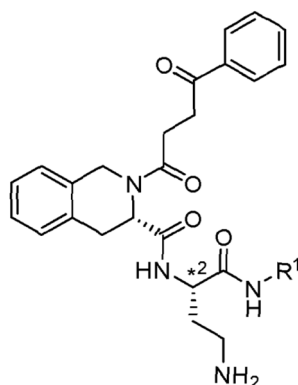
						
Nº comp.	R <sup>1</sup>	Estereoquímica *2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
14-1		S	564,2	565	11,33	1
14-2		S	648,2	649,5	12,56	1
14-3		S	594,2	596,9	12,38	1
14-4		5	614,1	615	11,68	1
14-5		S	544,3	545	10,3	1
14-6		S	560,2	561,3	11,76	1

(Continuación)



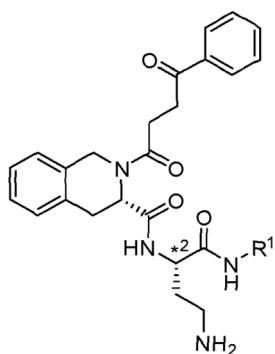
Nº comp.	R <sup>1</sup>	Estereoquímica *2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
14-7		S	580,2	581,3	11,24	1
14-8		S	580,2	581	11,91	1
14-9		S	564,2	565,4	10,92	1
14-10		S	560,2	561,1	11,3	1
14-11		S	580,2	581	11,8	1
14-12		S	614,2	615	12,14	1
14-13		S	594,3	595	11,69	1

(Continuación)



Nº comp.	R <sup>1</sup>	Estereoquímica *2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
14-14		S	614,2	615	11,93	1
14-15		S	580,2	581	11,34	1
14-16		S	614,2	615	11,73	1
14-17		S	594,3	595	11,7	1
14-18		S	585,2	586	11,64	1
14-19		S	551,3	552,4	10,88	1

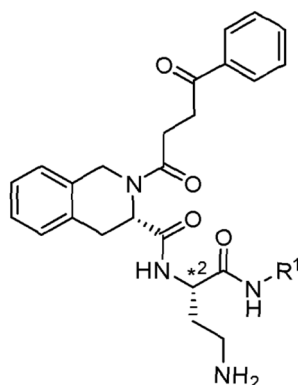
(Continuación)



Nº comp.	R <sup>1</sup>	Estereoquímica *2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
14-20		S	551,3	552	10,83	1
14-21		S	608,2	609	12,82	1
14-23		S	630,2	631,3	12,49	1
14-24		S	644,2	645,2	12,5	1
14-25		S	610,2	611,3	11,94	1
14-26		S	605,2	606	4,27	5

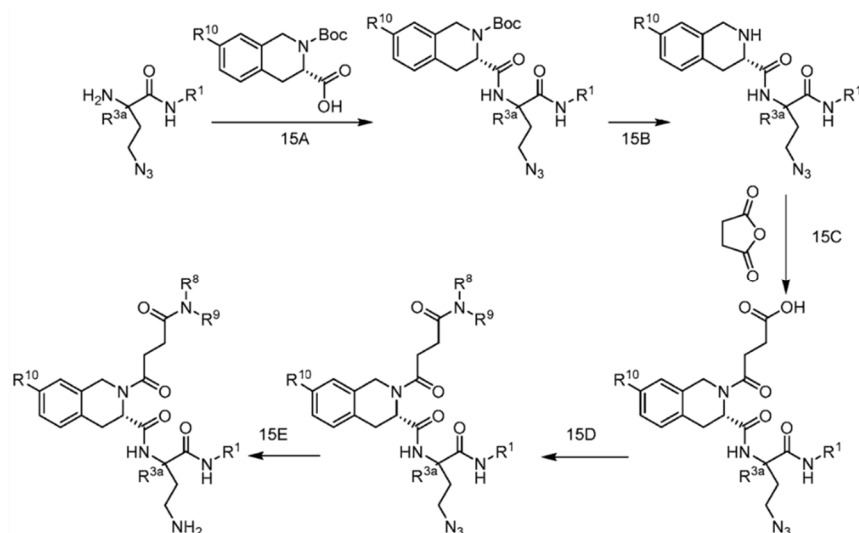


(Continuación)



Nº comp.	R <sup>1</sup>	Estereoquímica *2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
14-27		S	610,2	613,1	12,36	1
14-28		S	624,3	625,1	12,13	1
14-29		R	598,2	600,9	6,66	3

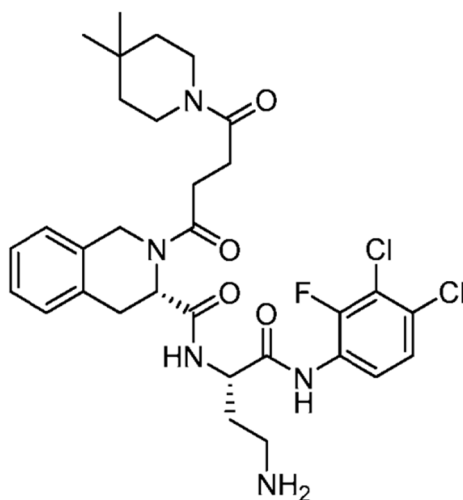
Esquema 15



## EJEMPLO 15

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-AMINO-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-(4,4-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)-4-OXOBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 15-1)

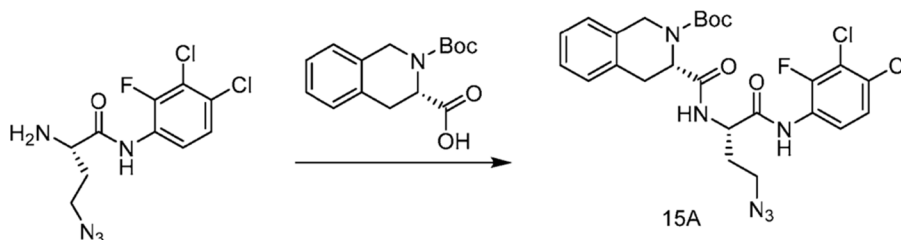
## [0275]



15-1

Paso 15A. Síntesis de *tert*-butil (S)-3-(((S)-4-azido-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Intermedio 15A).

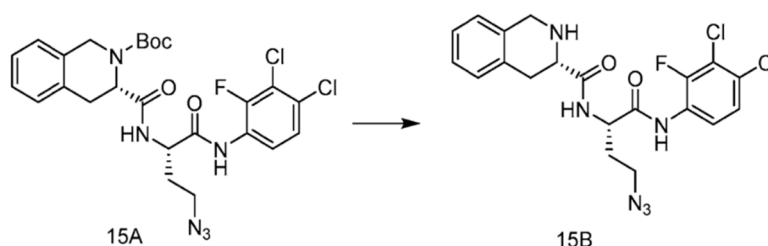
## [0276]



[0277] Se añadió en una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (500 mg, 1,8 mmol) y (S)-2-amino-4-azido-N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)butanamida (600 mg, 1,98 mmol) en DMF (3 mL) y THF (8 mL) a 0°C DIEA (0,79 mL, 4,5 mmol), seguido de HATU (0,69 g, 1,8 mmol). Después de 5 h, la reacción se diluyó con EA y se lavó con H<sub>2</sub>O (3X) y NaHCO<sub>3</sub>, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 660 mg (65 %) del Intermedio 15A. CLEM [m/z] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 564,2; encontró 564,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=6,1 min (Método 1).

Paso 15B. Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Intermedio 15B).

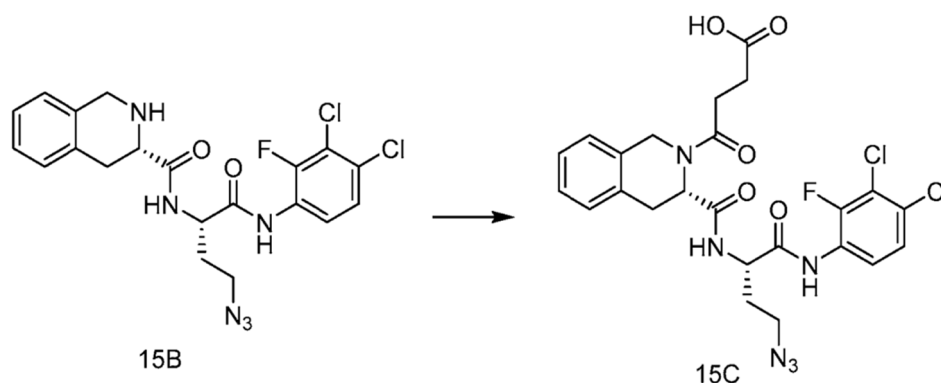
## [0278]



[0279] A una solución del Intermedio 15A (2,1 g, 3,7 mmol) en DCM (8 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (2,79 mL, 11,17 mmol). Después de 5 h, la reacción se concentró y purificó mediante CLAR preparativa para proporcionar 1,5 g (87 %) del Intermedio 15B. CLEM [m/z] calculado para  $C_{20}H_{19}Cl_2FN_6O_2$ : 464,1; encontró 465,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=4,3$  min (Método 1).

Paso 15C. Síntesis de ácido 4-((S)-3-(((S)-4-azido-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il) carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il)-4-oxobutanoico (Intermedio 15C).

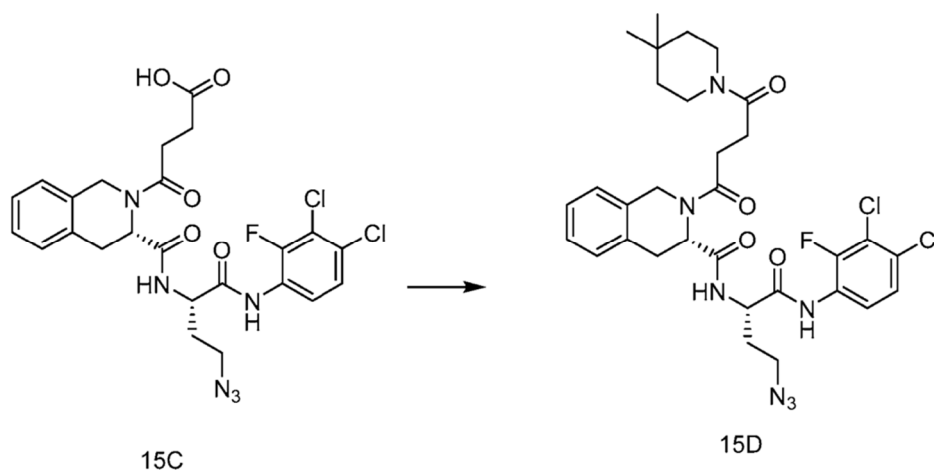
[0280]



[0281] A una solución del Intermedio 15B (1,5 g, 3,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió  $NEt_3$  (0,45 mL, 3,2 mmol) y anhídrido succínico (0,32 g, 3,2 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM) para proporcionar 1,5 g (83 %) del Intermedio 15C. CLEM [m/z] calculado para  $C_{24}H_{23}Cl_2FN_6O_5$ : 564,1; encontró 565,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=6,08$  min (Método 1).

Paso 15D. Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Intermedio 15D).

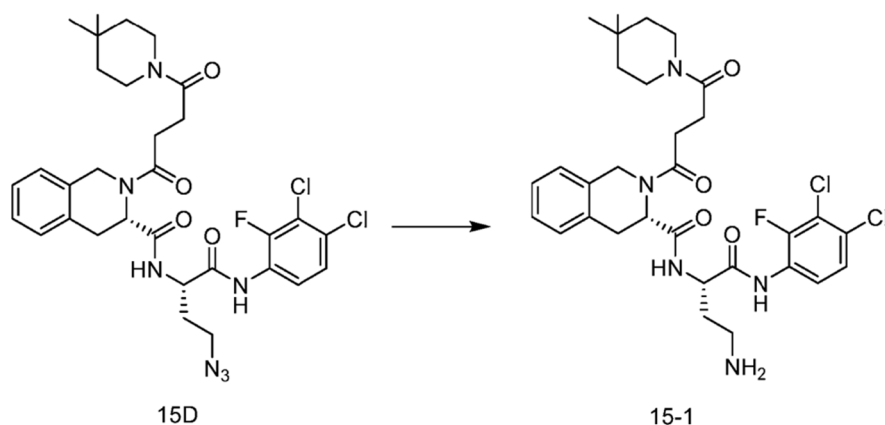
[0282]



[0283] A una solución del Intermedio 15C (0,2 g, 0,35 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadieron DIEA (0,22 mL, 1,2 mmol), 4,4-dimetilpiperidina (52 mg, 0,35 mmol) y HATU (0,14 g, 0,37 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con EA y se lavó con  $NaHCO_3$ . La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EA/hexano) para proporcionar 0,2 g (86 %) del Intermedio 15D. CLEM [m/z] calculado para  $C_{31}H_{36}Cl_2FN_7O_4$ : 659,2; encontró 660,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=6,04$  min (Método 1).

Paso 15E. Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 15-1).

[0284]



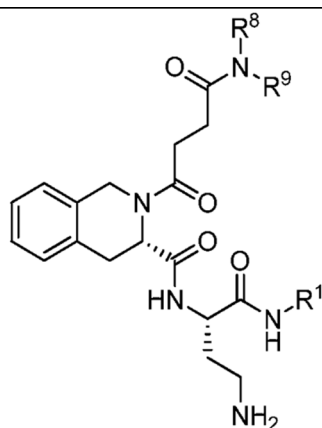
**[0285]** A una solución del Intermedio 15D (92 mg, 0,14 mmol) en THF (5 mL) se añadieron H<sub>2</sub>O (0,1 mL) y resina PS-PPh<sub>3</sub> (210 mg, 0,42 mmol equivalentes). Después de agitar durante 24 h, la resina se eliminó mediante filtración a través de celite. La solución resultante se concentró y purificó mediante cromatografía en columna RP (MeOH/H<sub>2</sub>O) para proporcionar 10,4 mg (12 %). Compuesto 15-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 633,2; encontró 634,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4,75 min (Método 1).

**[0286]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Ejemplo 15 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 15 se prepararon usando los reactivos NR<sup>8</sup> y NR<sup>9</sup> apropiados.

Tabla 15

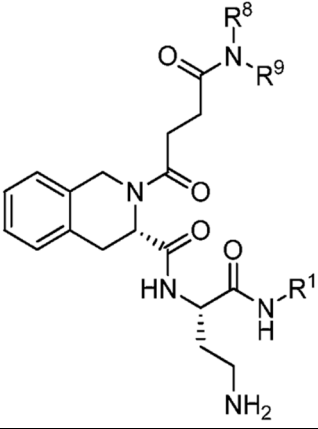

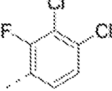

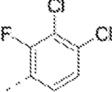
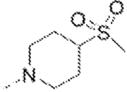
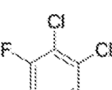

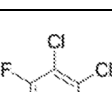
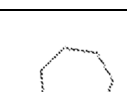
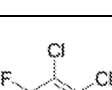

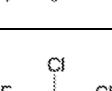
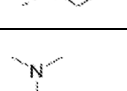
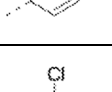
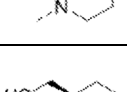
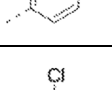

Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-1	H			633,2	634	12,63	1
15-2	H			619,2	620	12,19	1
15-3	H			633,2	634,3	12,69	1

(Continuación)

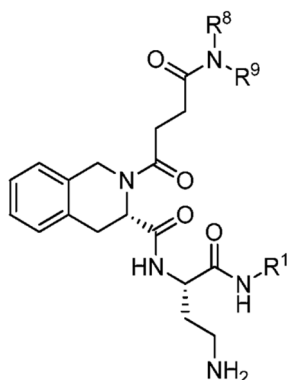


Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-4	H			619,2	620,5	12,43	1
15-5	H			634,2	635	10,25	1
15-6	H			633,2	634	12,65	1
15-7	H			645,2	647	7,14	3
15-8	H			653,2	655,8	6,56	3
15-9	H			633,2	635	6,93	3
15-10	H			633,2	635	6,83	3
15-11	H			635,2	637,9	5,49	3

(Continuación)

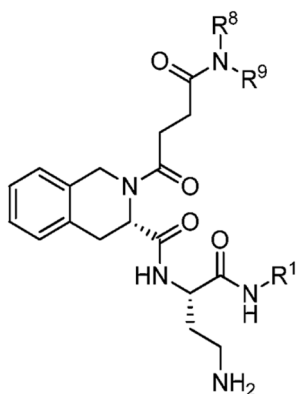
							
Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-12	H			647,2	648	3,61	5
15-13	H			683,2	683,9	3,42	5
15-14	H			675,3	676	5,8	5
15-15	H			619,2	620	4,47	5
15-16	H			649,2	650	4,37	5
15-17	H			662,3	663	2,75	5
15-18	H			635,2	636	3,76	5
15-19	H			635,2	636	3,8	5

(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-20	H			661,3	662	5,57	5
15-21	H			647,2	648	5,05	5
15-22	H			659,2	660	5,12	5
15-23	H			675,3	676	5,54	5
15-24	H			681,2	682	4,38	5
15-25	H			637,2	638	3,91	5
15-26	H			635,2	636	3,67	5
15-27	H			635,2	636	3,56	5

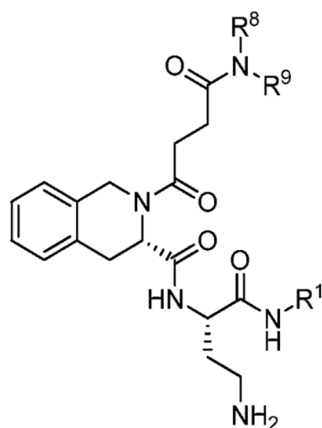
(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-28	H			622,2	623	2,08	5
15-29	H			619,2	620	4,04	5
15-30	H			634,2	635,3	4,32	5
15-31	H			634,2	635,2	4,51	5
15-32	H			661,3	683	5,64	5
15-33	H			631,2	632	4,9 2	5
15-34	H			647,2	648	5,37	5
15-35	H			621,2	622,3	4,78	5

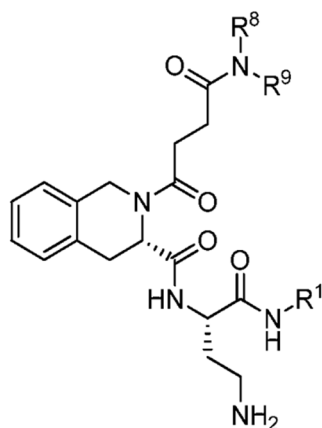


(Continuación)



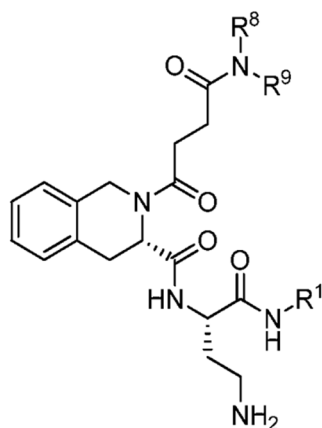
Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-36	H			619,2	620,3	4,61	5
15-37	H			605,2	606,3	4,33	5
15-38	H			645,2	646,3	4,79	5
15-39	H			621,2	622,3	4,67	5
15-40	H			635,2	636,3	4,92	5
15-41	H			591,2	592,2	3,85	5
15-42	H			593,2	594,3	3,97	5
15-43	H			621,2	622,3	4,61	5

(Continuación)



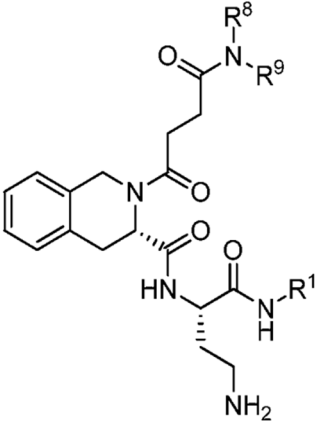

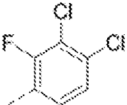

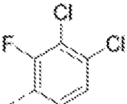

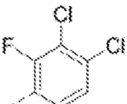

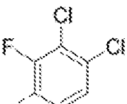

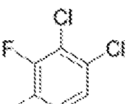

Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-44	H			635,2	636,3	4,98	5
15-45	H			620,2	621,2	3,09	5
15-46	H			617,2	618,3	4,16	5
15-47	H			659,2	660,2	4,29	5
15-48	H			627,2	629	5,25	3
15-49	H			646,2	647,3	2,27	5
15-50	H			629,3	632	5,98	3
15-51	H			641,3	643	6,43	3

(Continuación)

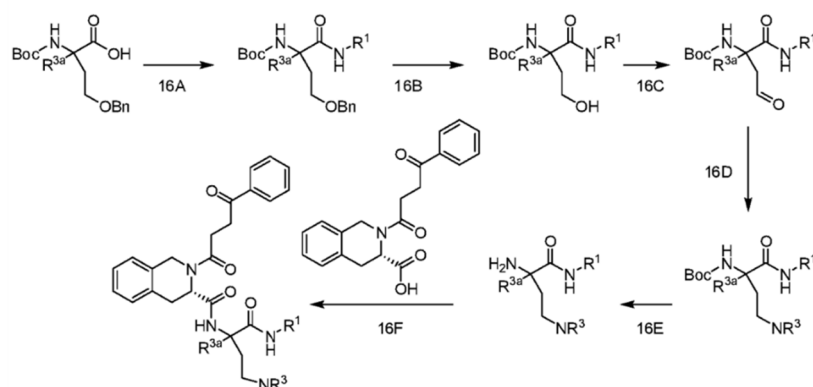


Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-52	H			629,3	632	6,22	3
15-53	H			607,2	608,3	3,8	5
15-54	H			645,2	646,3	4,52	5
15-55	H			663,2	664,3	4,31	5
15-56	H			655,2	656,3	4,49	5
15-57	F			651,2	652,3	4,7	5
15-58	F			663,2	664,3	5,06	5

(Continuación)

							
Nº Comp.	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM (min)	Método de pureza
15-59	F			649,2	650,3	4,71	5
15-60	F			651,2	652,3	4,77	5
15-61	F			637,2	638,3	4,39	5
15-62	F			651,2	652	4,89	5
15-63	H			634,2	653,3	10,46	1

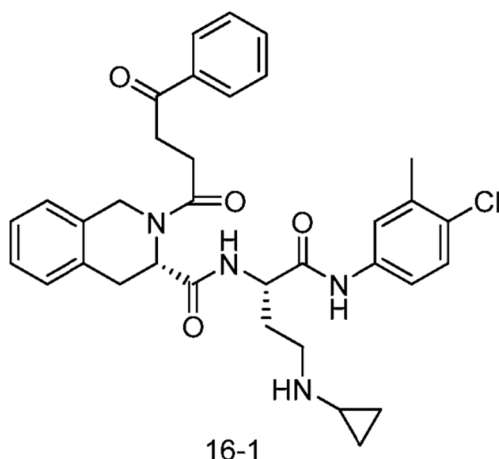
Esquema 16



## EJEMPLO 16

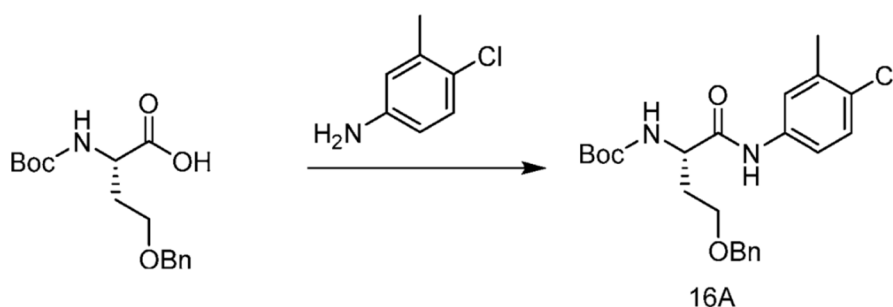
SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(CICLOPROPILAMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 16-1)

[0287]



Paso 16A. Síntesis de (S)-(4-(benciloxi)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 16A).

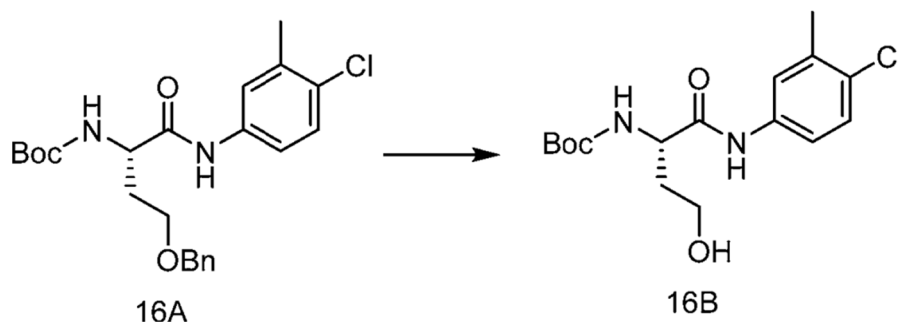
[0288]



[0289] Se añadió DIEA (5,63 ml, 32,3 mmol) a una solución de O-bencil-N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-homoserina (2,5 g, 8,1 mmol) y 4-cloro-3-metilanilina (1,3 g, 8,9 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C, seguido de HATU (6,2 g, 16,6 mmol). Después de 2 h, la reacción se repartió entre DCM (50 mL) y H<sub>2</sub>O (40 mL). Las capas se separaron utilizando un separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (EA/isohexano) para proporcionar 3,2 g (87 %) del Intermedio 16A como un sólido blanco espumoso. CLEM [m/z] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 432,2; encontró 455,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,79 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (br s, 1H), 7,60 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 6H), 7,09 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,45 (q, J= 12,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Paso 16B. Síntesis de (S)-(1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 16B).

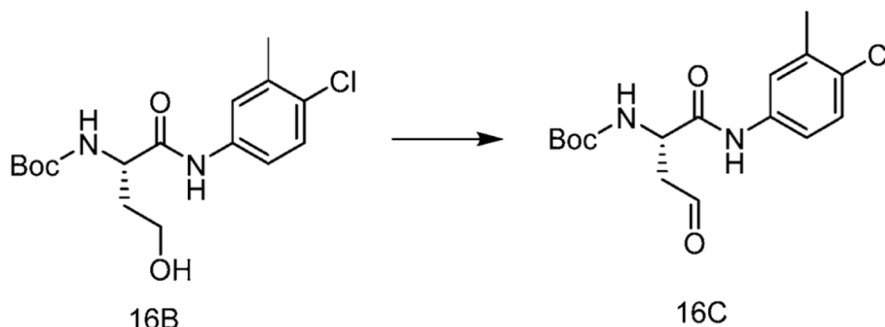
[0290]



**[0291]** Se añadió paladio (10 %) sobre carbono (280 mg, 2,6 mmol) a una solución del Intermedio 16A (2,8 g, 6,4 mmol) en EtOH (105 ml). La solución se purgó con N<sub>2</sub> (3X) y H<sub>2</sub> (3X), luego se agitó bajo hidrógeno (1 bar) durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio, enjuagando con EtOH. La solución se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite amarillo (1,8 g) que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida RP-C<sub>18</sub> (MeCN/H<sub>2</sub>O con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 1,4 g (64 %) del Intermedio 16B como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 342,1; encontró 365,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,08 min (Método 4).

Paso 16C. Síntesis de (S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1,4-dioxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 16C).

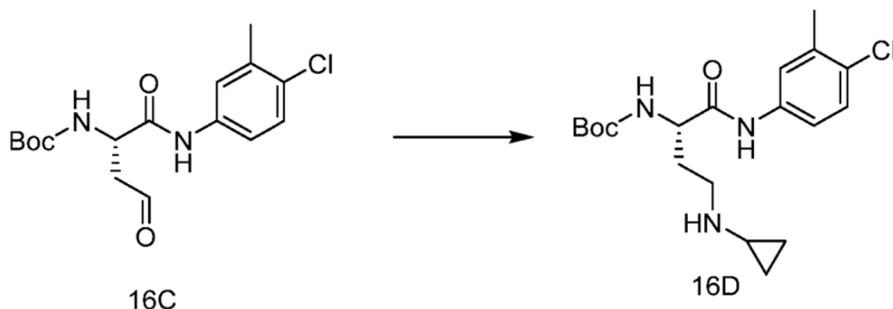
**[0292]**



**[0293]** Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (199 ml, 2,35 mmol) a una solución de DMSO (332 µl, 4,67 mmol) en DCM (6 ml) a -78 °C. Después de 15 min, se añadió lentamente una solución del Intermedio 16B (450 mg, 1,313 mmol) en DCM (4 ml). Después de 45 min a -78 °C, se añadió gota a gota NEt<sub>3</sub> (951 µl, 6,83 mmol). Después de 1 h, la mezcla se calentó a 0 °C, luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se dividió en una frita hidrofóbica y se lavó con DCM. El solvente se eliminó para proporcionar 447 mg (100 %, supuesto) del Intermedio 16C como un sólido blanco que se usó sin más purificación o análisis.

Paso 16D. Síntesis de (S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(ciclopropilamino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 16D).

**[0294]**

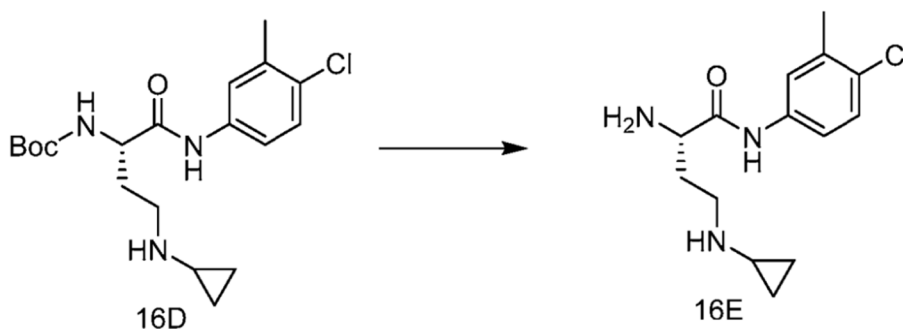


**[0295]** A una solución del Intermedio 16C (220 mg, 0,65 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió AcOH (94 µl, 1,64 mmol) y

ciclopropanamina (136 mL, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (350 mg, 1,64 mmol). Después de agitar durante la noche, se añadieron ciclopropanamina adicional (140 µl, 1,96 mmol), AcOH (94 µl, 1,64 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (347 mg, 1,636 mmol). Después de 2 h, se añadió más ciclopropanamina (136 µl, 1,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió DCM (20 ml) y las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía ((MeOH+NH<sub>3</sub>)/DCM) para dar 76 mg (30 %) del Intermedio 16D como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 381,2; encontró 382,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,57 min (Método 4).

Paso 16E. Síntesis de (S)-2-amino-N-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(ciclopropilamino) butanamida (Intermedio 16E).

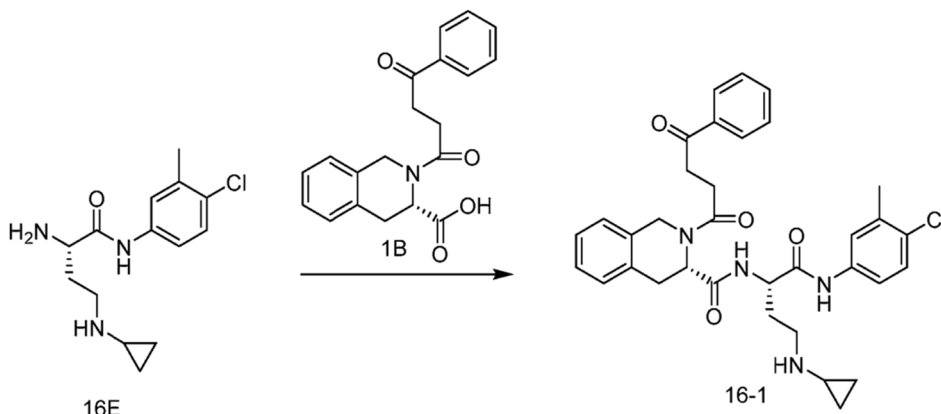
[0296]



[0297] Se trató una solución del Intermedio 16D (77 mg, 0,2 mmol) en DCM (6 mL) con TFA (1 ml, 12,9 mmol), se agitó durante 1 h, luego se concentró y se coevaporó con tolueno. El producto bruto se repartió entre DCM (5 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 5 ml). El solvente se eliminó para proporcionar 28 mg (68 %) del Intermedio 16E como un aceite incoloro, que se usó sin más purificación. CLEM [m/z] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O: 281,1; encontró 282,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,33 min (Método 4).

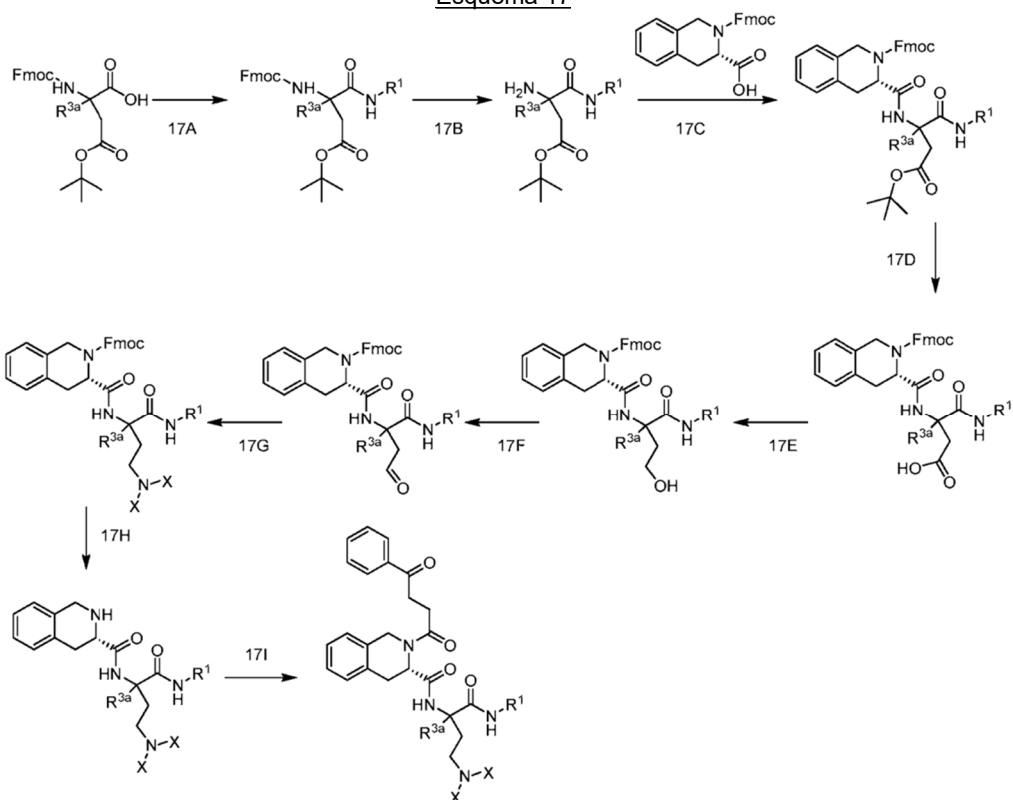
Paso 16F: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(ciclopropilamino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 16-1)

[0298]



[0299] Una solución del Intermedio 1B (40,2 mg, 0,12 mmol) y el Intermedio 16E (28 mg, 0,1 mmol) en DMF (4 mL) se trató con DIEA (52 ml, 0,3 mmol) y HATU (76 mg, 0,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se repartió entre DCM (5 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Las capas se separaron y se volvieron a extraer con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH (con NH<sub>3</sub> al 1 %)/DCM)) para proporcionar 13 mg (21 %) del Compuesto 16 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 600,2; encontró 601,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4,83 min (Método 5). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K) δ 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 5H), 4,82 - 4,42 (m, 3H), 3,11 (br s, 2H), 2,96 (br s, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,61 (dd, J = 13,9, 7,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 0,97 - 0,84 (m, 2H), 0,13 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,03 - 0,02 (m, 2H), 3 x NH no observado.

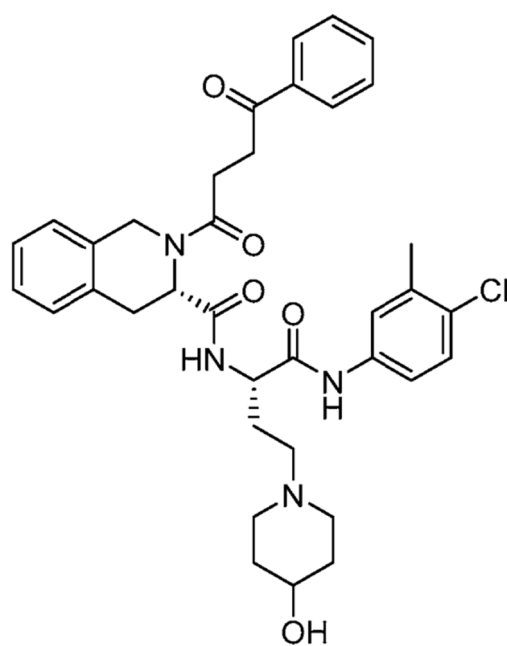
Esquema 17



## EJEMPLO 17

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(4-HIDROXIPIPERIDIN-1-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 17-1)

[0300]

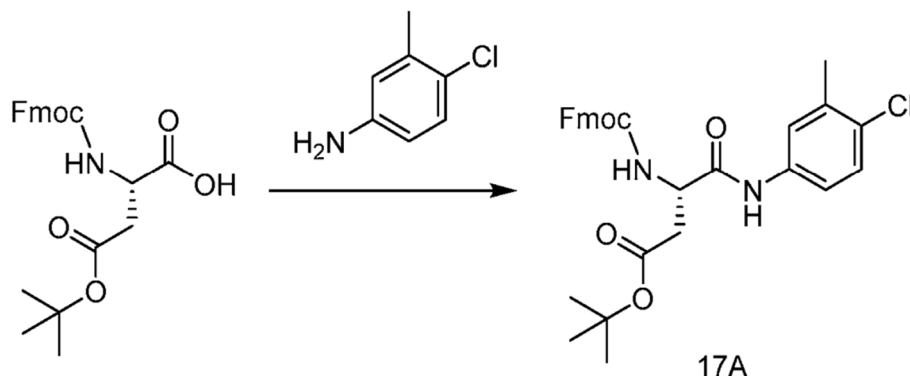


17-1



Paso 17A: Síntesis de (S)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Compuesto 17A)

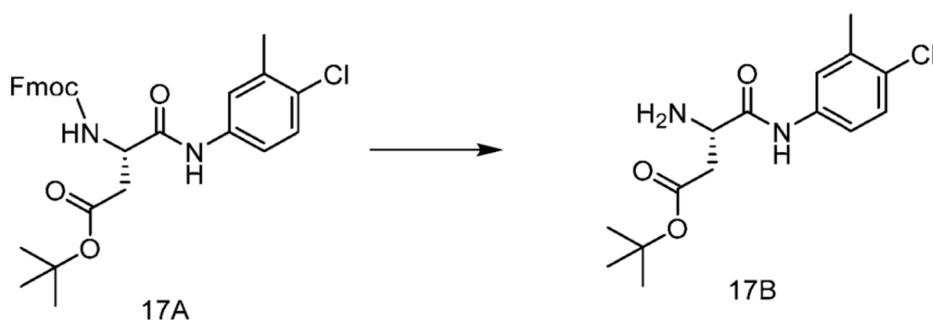
[0301]



[0302] Una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(*terc*-butoxi)-4-oxobutanoico (10 g, 24,30 mmol) y 4-cloro-3-metilanilina (5,16 g, 36,5 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C se trató con DIEA (16,93 ml, 97 mmol) y se enfrió a °C. Después de 10 min, se añadió en porciones HATU (18,48 g, 48,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y la mezcla de reacción se repartió entre EA (50 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se volvió a lavar con una solución acuosa de HCl 1 M (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron hasta 18,7 g (101 %) del Intermedio 17A como un sólido beige. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 534,2; encontró 557,2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3,01 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,17 (s, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 3H), 7,78 - 7,57 (m, 3H), 7,57 - 7,29 (m, 6H), 4,50 (td, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 3H), 2,71 (dd, J = 15,9, 5,9 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 16,0, 8,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Paso 17B: Síntesis de (S)-3-amino-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Compuesto 17B)

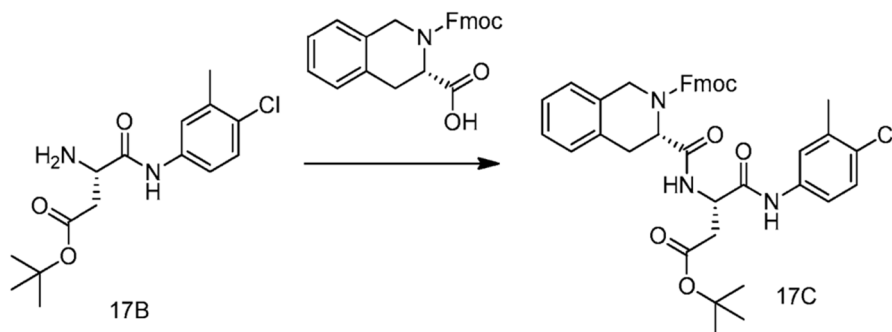
[0303]



[0304] Se añadió dietilamina (25,1 ml, 243 mmol) a una solución del Intermedio 17A (13 g, 24,3 mmol) en DCM (25 ml, 24,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en tolueno/DCM y se concentró (2X). El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml), luego se volvió a disolver en EA (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 13 g (103 %) del Intermedio 17B como un aceite pardo que cristalizó al reposar. CLEM [m/z] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 312,1; encontró 257 [M+H-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,46 min (Método 4), 60 % de pureza, usado sin purificación adicional.

Paso 17C: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-4-(*terc*-butoxi)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-L4-dioxobutan-2-il)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato Compuesto 17C)

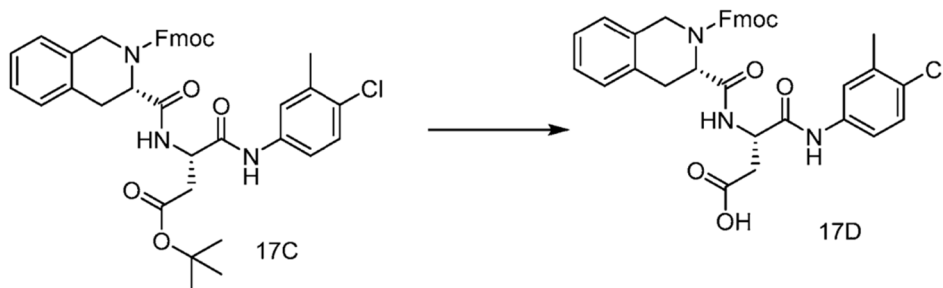
[0305]



**[0306]** Una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (10,5 g, 26,2 mmol) y El intermedio 17B (13 g, 24,9 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C se trató con DIEA (17,4 mL, 100 mmol) y, después de 10 min, se añadió en porciones HATU (18,96 g, 49,9 mmol) a 0 °C. C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 mL) y una solución acuosa de HCl 1 M (200 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 M (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron. El material bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para dar 13,6 g (65 %) del Intermedio 17C como una espuma blanca. CLEM [m/z] calculado para C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 693,3; encontró 716 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3,13 min (Método 4).

**Paso 17D:** Síntesis de (S)-3-((S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-ácido-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxobutanoico (Compuesto 17D)

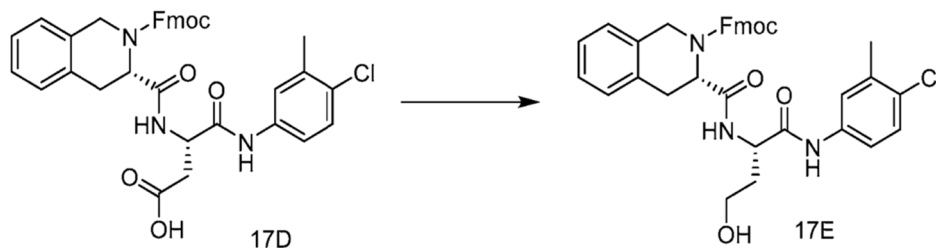
**[0307]**



**[0308]** Se trató una solución del Intermedio 17C (13,6 g, 19,6 mmol) en DCM (30 mL) con TFA (20 mL, 260 mmol) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en tolueno y se volvió a concentrar (2X). El producto bruto se purificó por cromatografía (EA (+1 % AcOH)/isohexano) para proporcionar 9,6 g (73 %) del Intermedio 17D como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 637,2; encontró 638 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,78 min (Método 4).

**Paso 17E:** Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Compuesto 17E)

**[0309]**

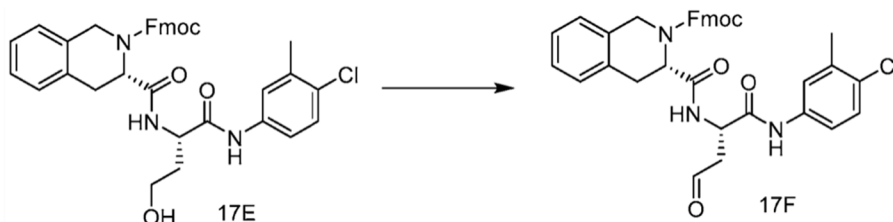


**[0310]** Se disolvió el intermedio 17D (9,5 g, 14,9 mmol) en THF (200 mL). Se añadió N-metilmorfolina (1,64 mL, 14,9 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a -5 °C usando un baño de hielo/sal. Se añadió cloroformiato de etilo (1,43 mL, 14,9 mmol)

y, después de 1 h, el precipitado formado se separó por filtración utilizando un cartucho separador de fases. El filtrado se enfrió (-5 °C) y se añadió una solución de borohidruro de sodio (0,73 g, 19,4 mmol) en 30 mL de H<sub>2</sub>O/THF (1/1). La mezcla resultante se agitó a -5 °C y luego se dejó calentar hasta ta durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EA (100 mL) y se lavó con una solución de HCl 1 M (100 mL), NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la evaporación dieron un producto bruto que se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 5 g (51,1 %) del Intermedio 17E como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 623,2; encontró 624 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,76 min (Método 4).

Paso 17F: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Compuesto 17F)

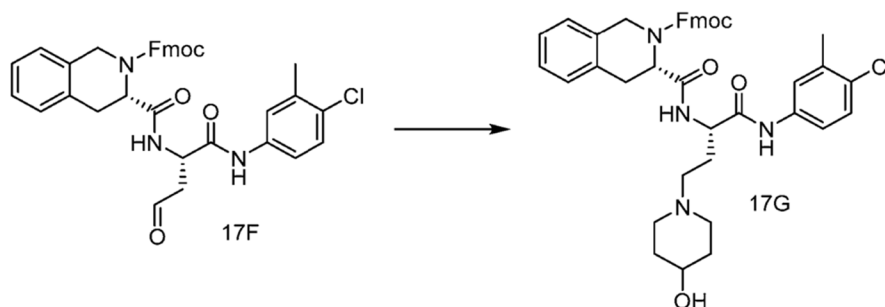
[0311]



[0312] Una solución agitada de DMSO (0,73 ml, 10,3 mmol) en DCM (12 ml) a -78 °C se trató gota a gota con dicloruro de oxalilo (0,44 ml, 5,2 mmol). Después de 15 min a -78 °C, se añadió lentamente una solución del Intermedio 17E (2,0 g, 3,2 mmol) en DCM (20 mL). Después de 45 min a -78 °C, se añadió lentamente base de Hunig (2,96 ml, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), luego se pasó a través de una frita hidrofóbica y se lavó con DCM. La solución se concentró y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 1,6 g (84 %) del Intermedio 17F como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 621,2; encontró 622 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,7 min (Método 4).

Paso 17G: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)-1-oxobutan-2-il)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato Compuesto 17G)

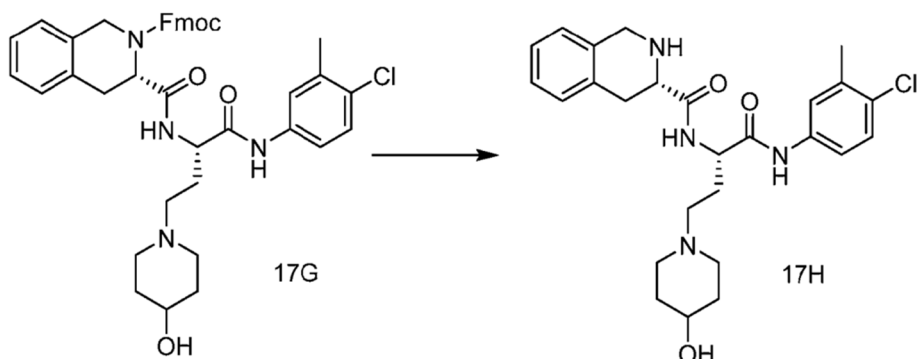
[0313]



[0314] A una solución del Intermedio 17F (320 mg, 0,51 mmol) en DCM (6 mL) se añadió piperidin-4-ol (175 mg, 1,73 mmol) y ácido acético (138 ml, 2,41 mmol). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (382 mg, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron más piperidin-4-ol (2 equiv), AcOH (138 ml, 2,4 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (382 mg, 1,8 mmol) y THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y durante la noche a 45 °C. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml) usando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (NH<sub>3</sub> 0,7 M/MeOH/DCM) para proporcionar 220 mg (61 %) del Intermedio 17G como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 706,3; encontró 707,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,12 min (Método 4).

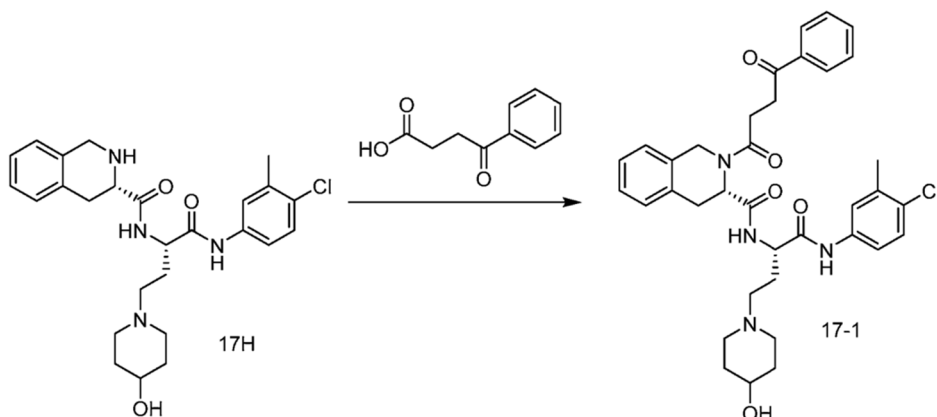
Paso 17H: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-hidroxipiperidina-1-il)-1-oxobutan-2-il)carbamoi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato Compuesto 17H)

[0315]



**[0316]** Se añadió dietilamina (0,32 ml, 3,1 mmol) a una solución del Intermedio 17G en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en tolueno y se volvió a concentrar. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía (MeOH (+1 % NH<sub>3</sub>)/DCM) para proporcionar 130 mg (72 %) del Intermedio 17H. CLEM [m/z] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 484,2; encontró 485,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,7 min (Método 4).

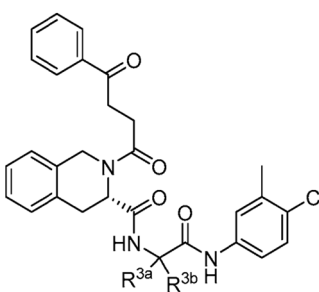
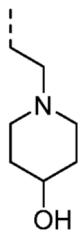
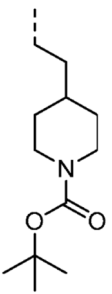
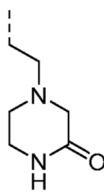
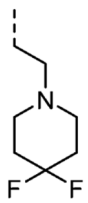
Paso 17I: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 17-1)

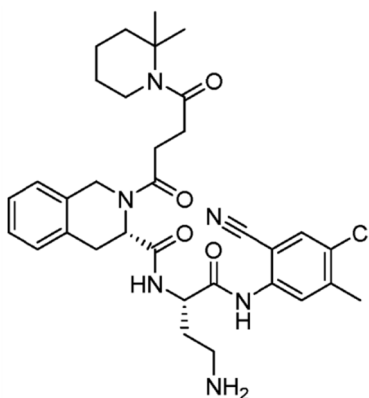


**[0318]** Una solución del Intermedio 17H (130 mg, 0,27 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (71,6 mg, 0,40 mmol) en DCM (10 mL) se trató con DIEA (280 µl, 1,61 mmol). Después de 10 min, se añadió HATU (153 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se añadieron más ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (71,6 mg, 0,40 mmol), DIEA (280 µl, 1,61 mmol) y HATU (153 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, luego se repartió entre DCM (10 ml) y solución acuosa 1 M de HCl (10 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para dar 25 mg (14 %) del Compuesto 17-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 644,3; encontró 645,2[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,5 min (Método 4). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 363 K) δ 9,87 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 8,03 - 7,76 (m, 3H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,14 (m, 5H), 4,91 (br s, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,05 - 2,87 (m, 3H), 2,77 - 2,54 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (br s, 1H), 1,90 (br s, 3H), 1,63 (br s, 2H).

**[0319]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 17 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 17 se prepararon usando los reactivos R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

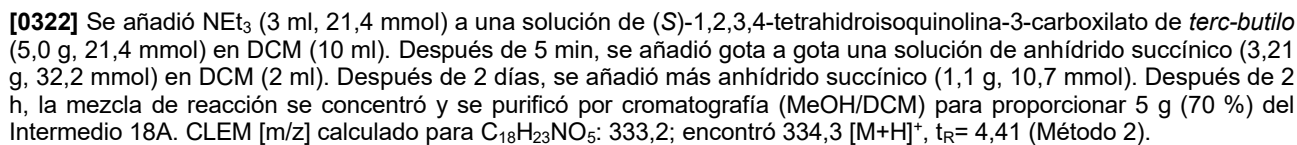
Tabla 17

							
Nº comp,	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*2R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquim,	Cálculo EM	Obs EM (MH) <sup>+</sup>	Retención CLEM (min)	Método de pureza
17-1	H		5	644,3	645	4,59	5
17-2	H		5	728,3	730,1	5,65	5
17-3	H		5	643,3	644,1	4,76	5
17-4	H		5	664,3	665,1	4,84	5

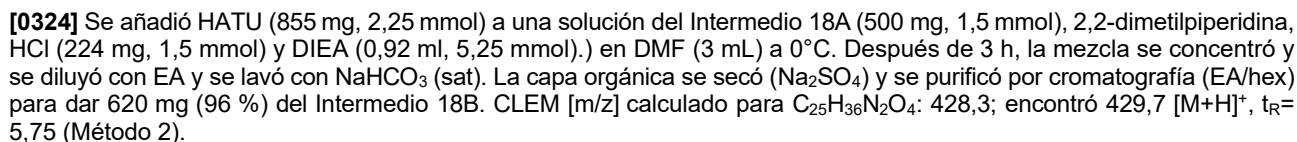


226

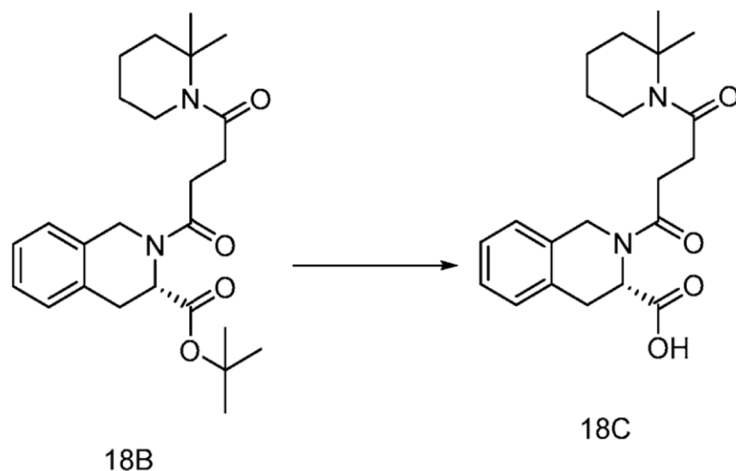
**[0321]**



**[0323]**



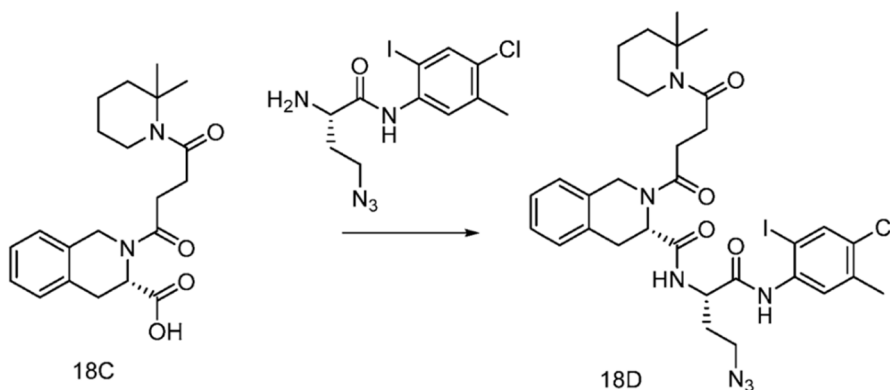
**[0325]**



**[0326]** Se añadió TFA (1 mL) a una solución del Intermedio 18B (620 mg, 1,45 mmol), en DCM (4 mL). Después de 16 h, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 232 mg (43 %) del Intermedio 18C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 372,2; encontró 373.4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4.79 (Método 2).

Paso 18D: Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((4-cloro-2-yodo-5-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 18D)

**[0327]**

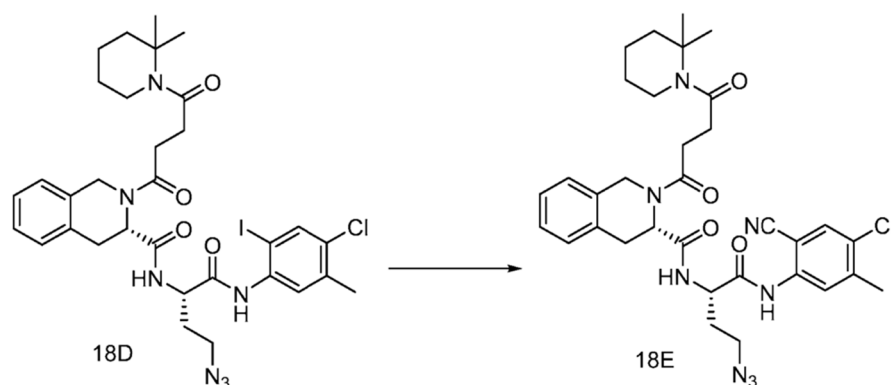


**[0328]** Se añadió HATU (356 mg, 0,93 mmol) a una solución del Intermedio 18C (232 mg, 0,62 mmol), (S)-2-amino-4-azido-N-(4-cloro-2-yodo-5-metil fenil) butanamida (245 mg, 0,62 mmol, preparada como se muestra en el Esquema 14, paso B) y DIEA (0,22 mL, 1,3 mmol) en DMF (5 mL). Después de 3 h, la mezcla se concentró y diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se purificó por cromatografía (EA/hex) para dar 466 mg (43 %) del Intermedio 18D. CLEM [m/z] calculado para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClIN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 747,2; encontró 748 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 6,31 (Método 2).

Paso 18E: Síntesis de (S)-N-((S)-4-azido-1-((4-cloro-2-ciano-5-metil fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 18E)

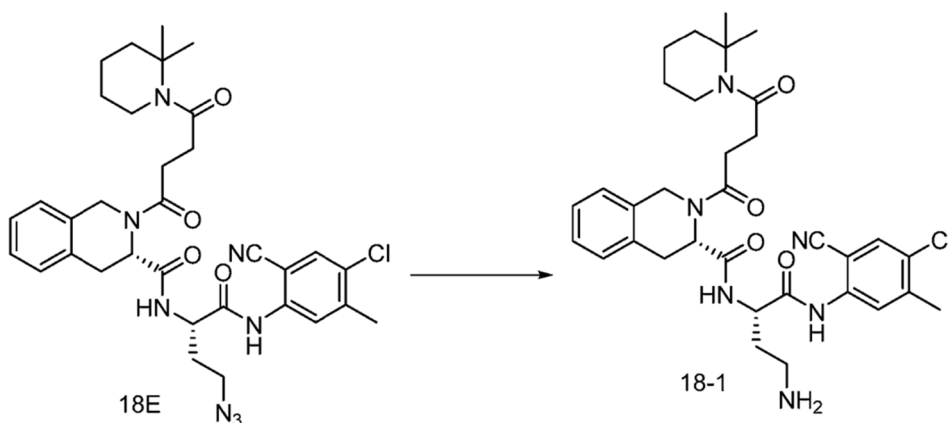
**[0329]**





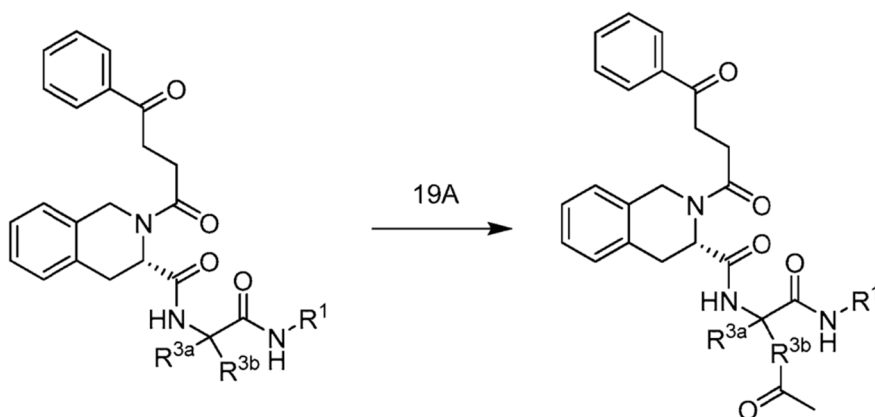
**[0330]** Se desgasificó un matraz que contenía 18D (201 mg, 0,27 mmol) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (33 mg, 0,28 mmol) en DMF (8 ml) mediante purga de  $\text{N}_2$  durante 2 min, después de lo cual se desgasificó  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  agregado. Después de una desgasificación adicional (1 min), la mezcla de reacción se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h, luego se diluyó con EA y se lavó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 50 %/ $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía (EA/hexano) para dar 46,2 mg (27 %) del Compuesto 18E. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_4$ : 646,3; encontró 647,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=5.81$  (Método 2).

Paso 18F: Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((4-cloro-2-ciano-5-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 18-1)



**[0332]** A una solución del Intermedio 18E (46,2 mg, 0,07 mmol) en THF (3 mL) se añadieron agua (0,5 mL) y resina  $\text{PSPPH}_3$  (135 mg, 0,3 mmol equiv). Después de agitar durante 24 h, la resina se eliminó mediante filtración a través de celite. La solución resultante se concentró y purificó por RP-CLAR ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) para proporcionar 3,6 mg (8 %) del Compuesto 18-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_4$ : 620,3; encontró 621,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=12,47$  min (Método 1).

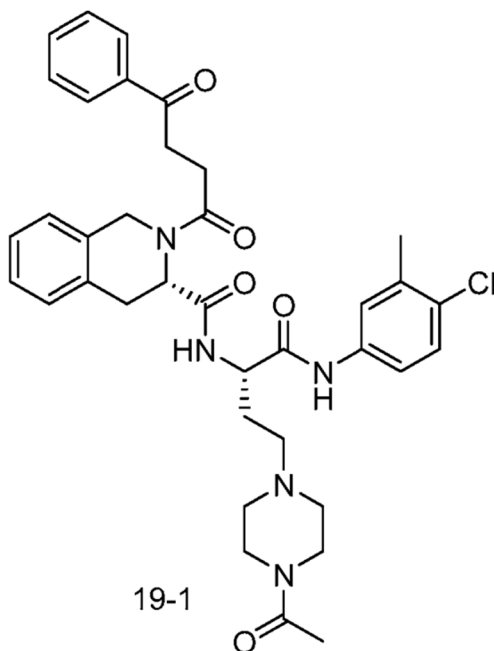
#### Esquema 19



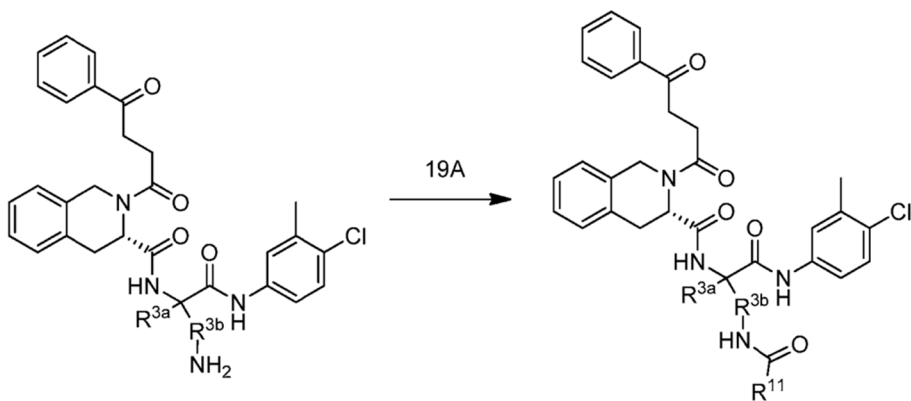
EJEMPLO 19

SÍNTESIS DE (S)-N-((S)-4-(4-ACETILPIPERAZINA-1-IL)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 19-1)

[0333]

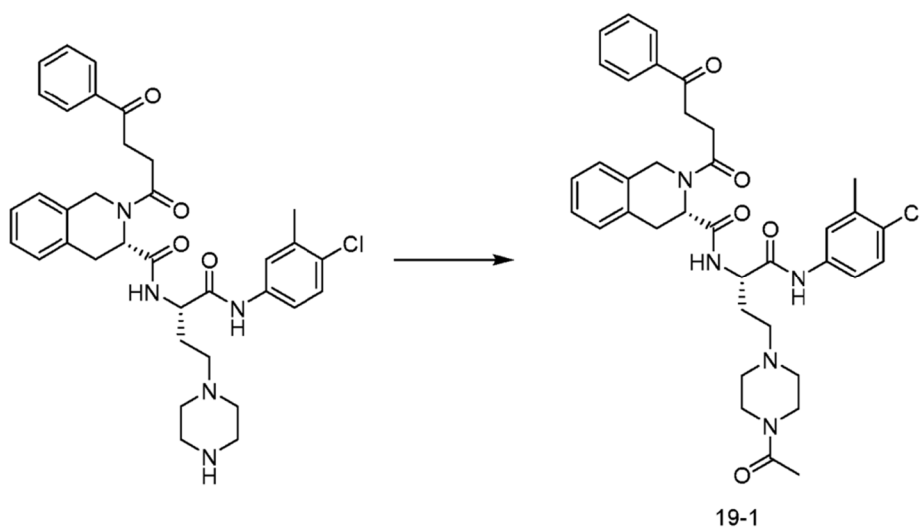


Esquema 19



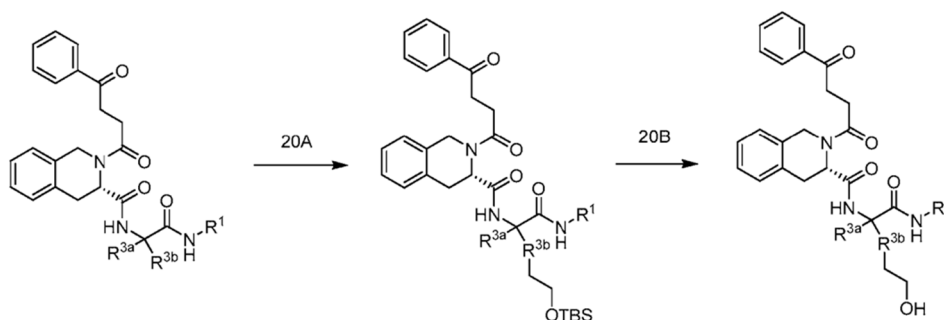
Paso 19A: Síntesis de ácido (S)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-dihidroisoguínolin-2(1H)-il)-4-oxobutanoico (Compuesto 19-1)

[0334]



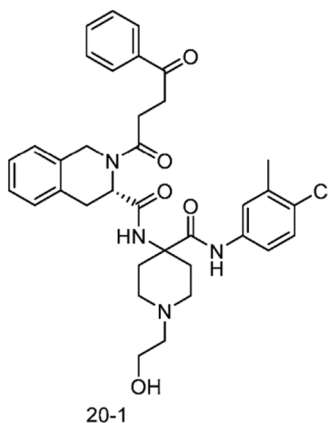
**[0335]** A (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metil fenil) amino)-1-oxo-4-(piperazin-1-il) butan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida, HCl (57 mg, 0,09 mmol, preparado mediante el Esquema 17) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml) se añadió DIEA (0,07 mL, 0,43 mmol) seguido de anhídrido acético (0,03 mL, 0,34 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre DCM (5 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (sat) (5 mL). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para dar 20 mg (33 %) del Compuesto 19-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: 671,3; encontró 672,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,48 min (Método 2).

#### Esquema 20



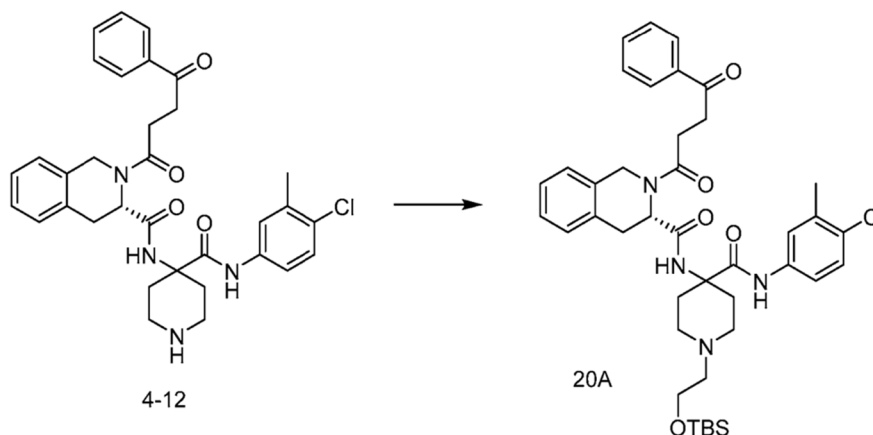
**EJEMPLO 20 SÍNTESIS DE (S)-N-(4-((4-CLORO-3-METILFENILO)CARBAMOILO)-1-(2-HIDROXIETILO)PIPERIDINA-4-ILO)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 20-1)**

**[0336]**



Paso 20A: Síntesis de (S)-N-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((4-cloro-3-metil fenil) carbamoil)piperidin-4-ilo)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 20A)

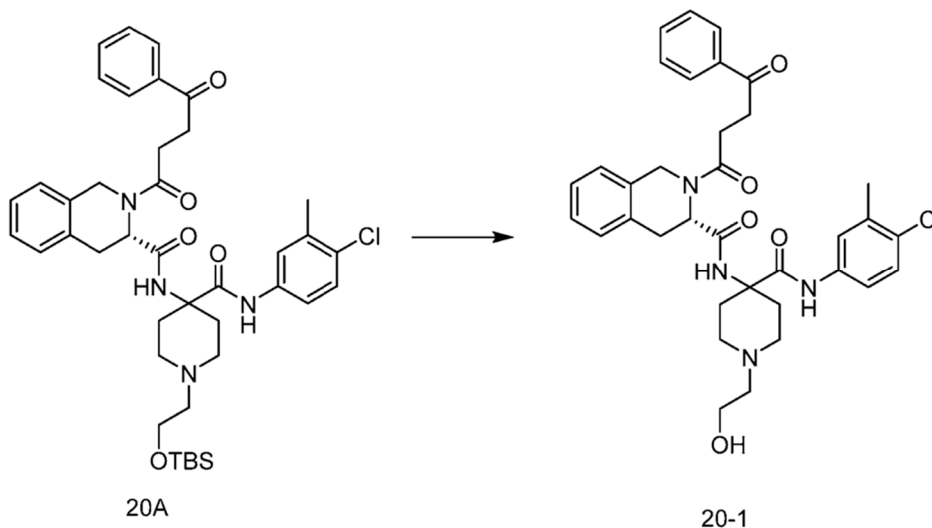
[0337]



**[0338]** Al Compuesto 4-12 (50 mg, 0,09 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,5 mg, 0,17 mmol) y 2-bromoetoxi-terc-butildimetilsilano (54 mg, 0,26 mmol). La mezcla se calentó a 40°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat) (100 mL). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexano) para dar 30,3 mg (48 %) del Intermedio 20A como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si: 744,4; encontró 746,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,61 min (Método 4).

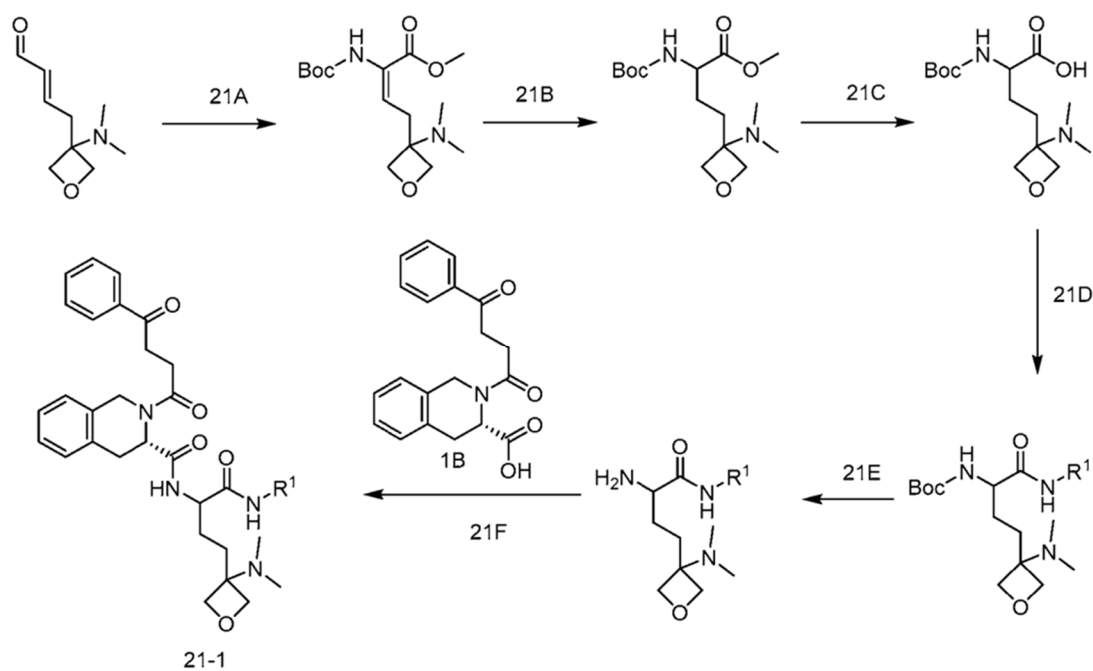
Paso 20B: Síntesis de (S)-N-(4-((4-cloro-3-metil fenil) carbamoil)-1-(2-hidroxietyl) piperidin-4-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 20-1)

[0339]



**[0340]** Se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (51 mL) a una solución del Intermedio 20A (30 mg, 0,05 mmol) en THF (2,5 mL). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y purificó por RP-CLAR para proporcionar 13,6 mg (43 %) del Compuesto 20-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 630,3; encontró 632 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 7,04 min (Método 3).

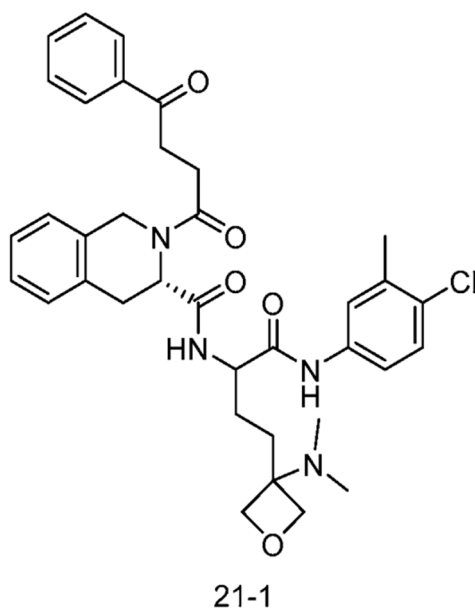
Esquema 21



## EJEMPLO 21

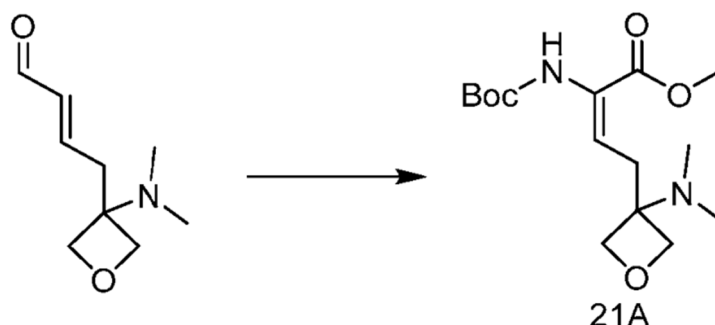
SÍNTESIS DE (3S)-N-(1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(3-(DIMETILAMINO)OXETAN-3-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 21-1)

[0341]



Paso 21A: Síntesis de (E)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(3-(dimetilamino)oxetan-3-il)but-2-enoato de metilo (Intermedio 21A)

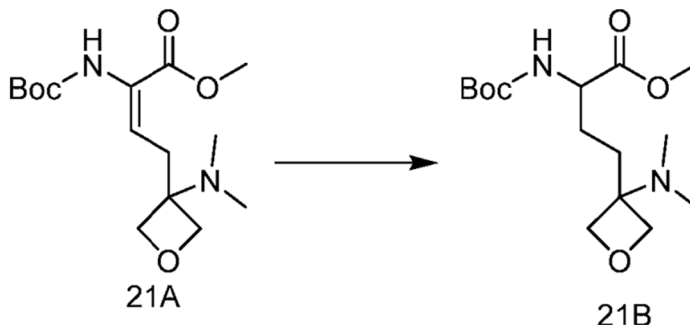
[0342]



**[0343]** A una solución de una cantidad catalítica de DBU (0,046 ml, 0,31 mmol) en THF seco (5 ml, 3,1 mmol) se añadió dimetilamina (1,84 ml, 3,7 mmol) seguido de solución de 2-(oxetan-3-iliden)acetaldehído (500 mg, 3,1 mmol) en THF seco (3 ml) a -15 °C. Después de 50 min a -15 °C, la solución se añadió a otra solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (1091 mg, 3,7 mmol) en THF seco (50 ml) y DBU (0,46 ml, 3,1 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl 1 M (10 ml) y los volátiles se eliminaron por concentración. Se añadió tolueno y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 1 M (50 mL), salmuera (50 mL) y los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), concentraron y el material resultante se cargó en una columna de SCX (5 g) en MeOH. La columna se lavó (3 x 10 ml de MeOH) y luego el producto se eluyó con MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M). La mezcla resultante se concentró para dar 400 mg (35 %) del Intermedio 21A como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 314,2; encontró 315,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 0,7 min (Método 4).

Paso 21B: Síntesis de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(3-(dimetilamino)oxetan-3-il)butanoato de metilo (Intermedio 21B)

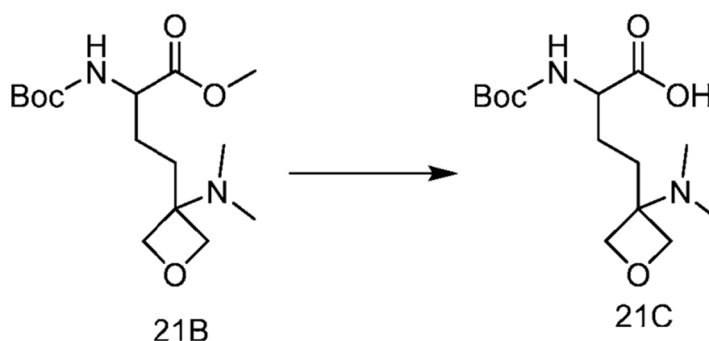
**[0344]**



**[0345]** Se disolvió el intermedio 21A (400 mg, 1,3 mmol) en MeOH (20 ml) y se añadió AcOH (1 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en un H-Cube (10 % Pd/C, 30 x 4 mm, hidrógeno total, 60 °C, 1 ml/min). El solvente se evaporó para dar 176 mg (44 %) del Intermedio 21B como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 316,2; encontró 317,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,54 min (Método 4).

Paso 21C: Síntesis de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(3-(dimetilamino)oxetan-3-il)butanoico (Intermedio 21C)

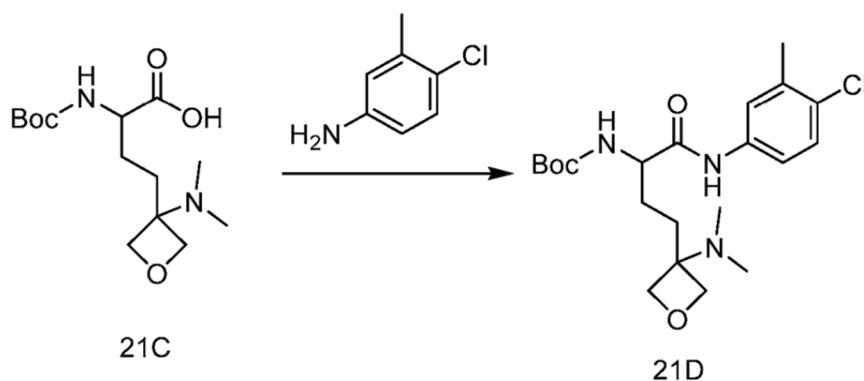
**[0346]**



**[0347]** Se añadió hidróxido de litio (8,48 mg, 0,35 mmol) a una solución del Intermedio 21B (56 mg, 0,18 mmol) en MeOH (2 ml, 49,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El solvente se eliminó para proporcionar 54 mg (99 %) del Intermedio 21C, que se usó sin más purificación. CLEM [m/z] calculado para  $C_{14}H_{25}N_2O_5$ : 302,2; encontrado 303,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 0,84$  min (Método 4).

**Paso 21D: Síntesis de 1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(3-(dimetilamino)oxetan-3-il)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (Intermedio 21D)**

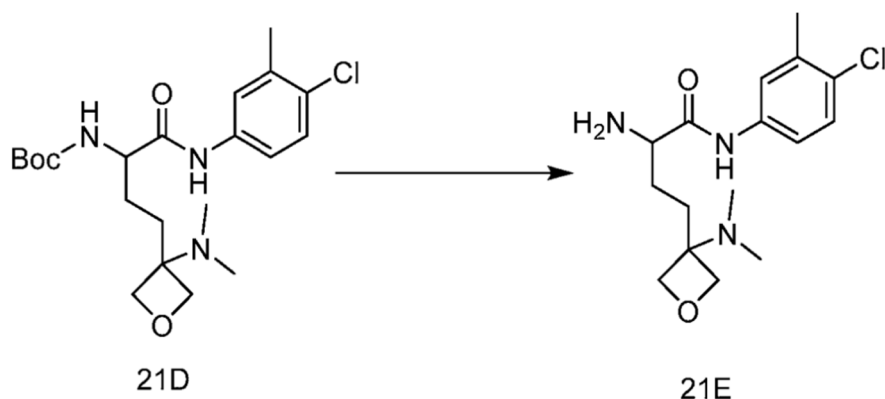
**[0348]**



**[0349]** El intermedio 21C (54 mg, 0,18 mmol) se disolvió en DCM (3 ml, 0,18 mmol). Se agregaron 4-cloro-3-metilanilina (27,2 mg, 0,19 mmol) y DIEA (0,091 ml, 0,52 mmol), seguidos de HATU (100 mg, 0,26 mmol) y DMF (1 ml) para ayudar a la solubilidad de los reactivos. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y la reacción se inactivó con ácido cítrico al 10 % (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  y salmuera y los volátiles se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía [MeOH (0,7 N  $NH_3$ /DCM para producir 38,9 mg (47 %) del Intermedio 21D como un sólido aceitoso naranja. CLEM [m/z] calculado para  $C_{21}H_{32}ClN_3O_4$ : 425,2; encontrado 426,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 1,49$  min (Método 4).

**Paso 21E: Síntesis de 2-amino -N-(4-cloro-3-metil fenil)-4-(3-(dimetil amino) oxetan-3-il) butanamida (Intermedio 21E)**

**[0350]**



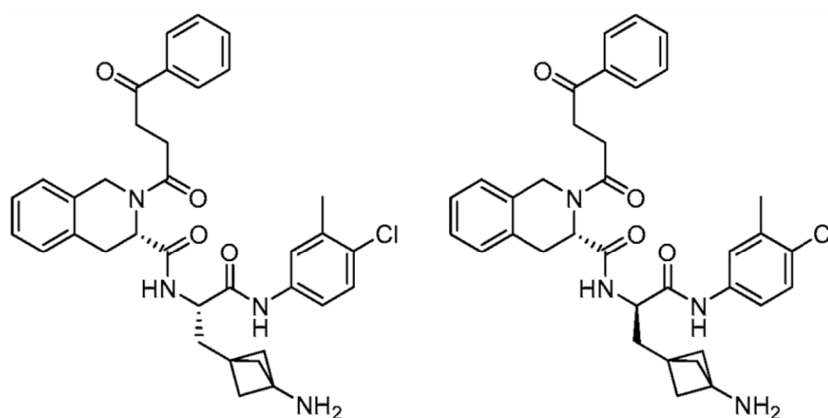
**[0351]** Se añadió TFA (0,2 ml, 2,6 mmol) a una solución del Intermedio 21E (37 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml). Después de 4 h, se añadió TFA adicional (0,2 ml, 2,6 mmol). Después de agitar durante la noche, se eliminaron los disolventes volátiles para proporcionar el Intermedio 21E (suponiendo 100 %), que se usó sin más purificación. CLEM [m/z] calculado para  $C_{16}H_{24}ClN_3O_4$ : 325,2; encontrado 326,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 1,59$  min (Método 4).

**Paso 21F: Síntesis de (3S)-N-(1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(3-(dimetilamino)oxetan-3-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 21-1)**

**[0352]**





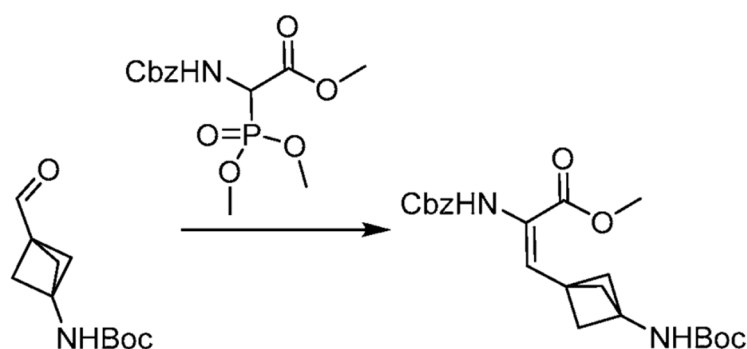


22-1

22-2

**Paso 22A: Síntesis de (E)-metil 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(3-(((terc-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acrilato (Intermedio 22A)**

**[0355]**

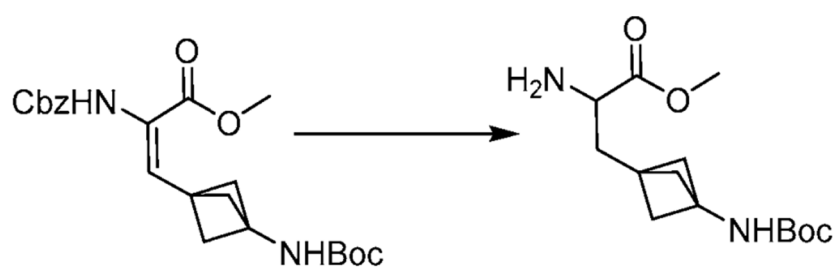


22A

**[0356]** Se añadió DBU (102 ml, 0,68 mmol) a una solución de (3-formilbicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,52 mmol) y 2-(((benciloxi) carbonil) amino)-2-(dimetoxifosforil) acetato (224 mg, 0,68 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M y las dos fases se separaron con un cartucho sept. La capa orgánica se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 144 mg (60 %) del Intermedio 22A. CLEM [m/z] calculado para  $C_{22}H_{28}N_2O_6$ : 416,2; encontró 417,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R$  = 2,31min (Método 4).

**Paso 22B: Síntesis de 2-amino-3-(3-(((terc-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)propanoato de metilo (Intermedio 22B)**

**[0357]**



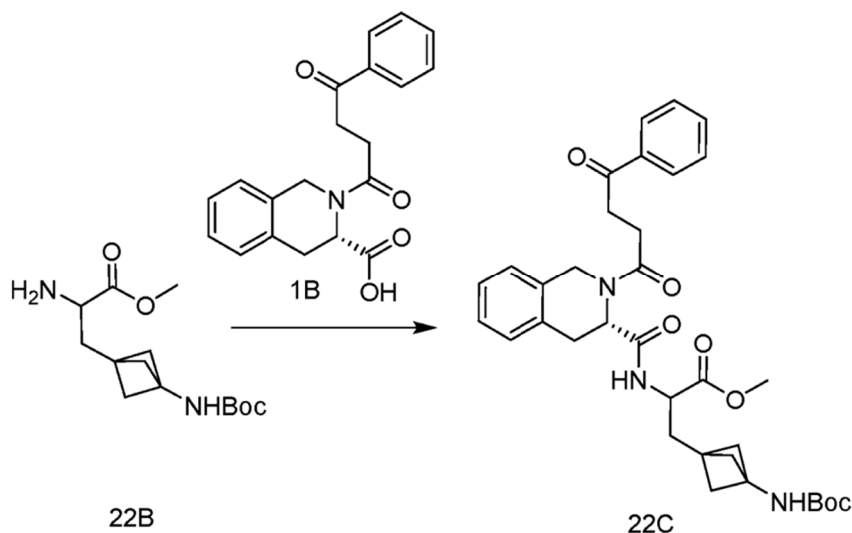
22A

22B

[0358] El intermedio 22A (144 mg, 0,35 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y la solución se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadió Pd-C (36,8 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó bajo 5 atm de H<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 85 mg (74 %) del Intermedio 22B, que se usó sin más purificación. CLEM [m/z] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 284,2; encontró 197,3 [M+H-tBu]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 0,19 min (Método 4).

Paso 22C: Síntesis de ácido (3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((*S*)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)propanoico (Intermedio 22C)

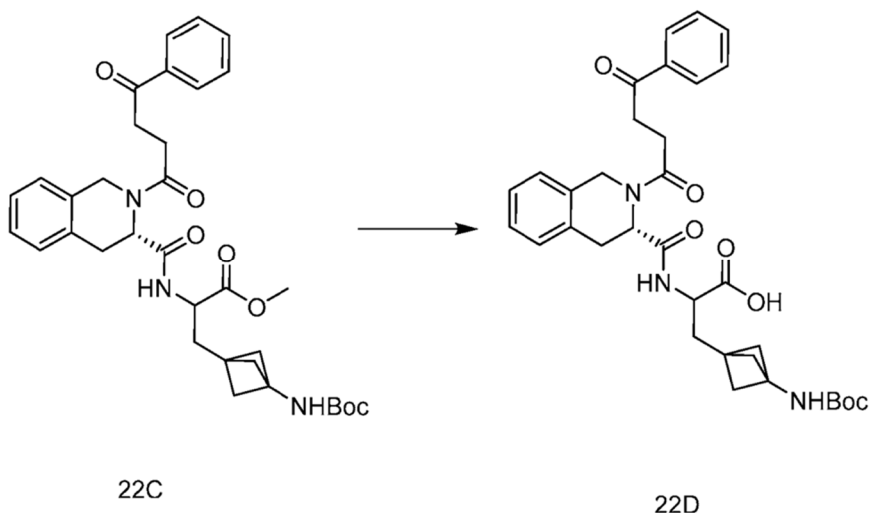
[0359]



[0360] Se añadió DIEA (300 mL, 1,7 mmol) a una solución del Intermedio 22B (98 mg, 0,35 mmol) y el Intermedio 1B (128 mg, 0,38 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió HATU (157 mg, 0,41 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con HCl 1 M (3 ml) y las dos fases se separaron con un cartucho separado. La capa orgánica se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 60 mg (27 %) del Intermedio 22C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 603,3; encontró 604,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,65 min (Método 4).

Paso 22D: Síntesis de ácido 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((*S*)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-propanoico 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido) (Intermedio 22D)

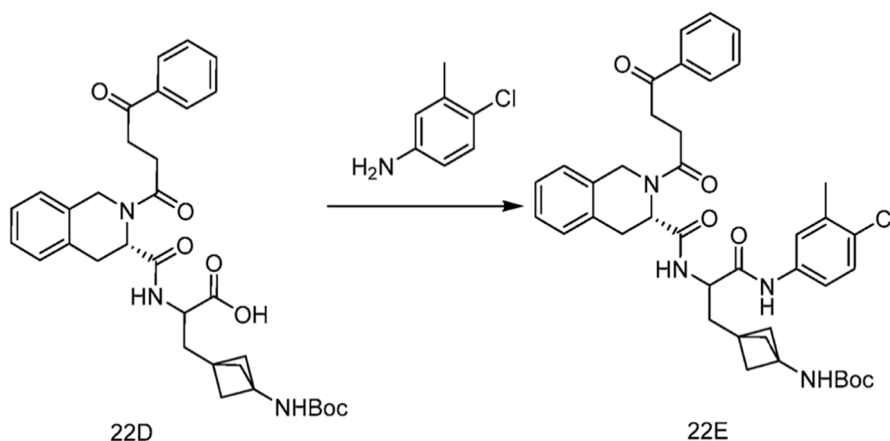
[0361]



[0362] Se añadió LiOH (39,7 mg, 1,7 mmol) a una solución del Intermedio 22C (100 mg, 0,17 mmol) en THF (2,5 mL) y MeOH (2,5 mL). Después de 3 h, se eliminó el solvente y el material crudo resultante se repartió entre solución ac. HCl 1 M (10 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 102 mg (99 %) del Intermedio 22D que se usó en el paso siguiente sin más purificación CLEM [m/z] calculado para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 589,3; encontró 590,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,69 min (Método 4).

Paso 22E: Síntesis de *terc*-butilo (3-(3-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-3-oxo-2-(*S*)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)propil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato (Intermedio 22E)

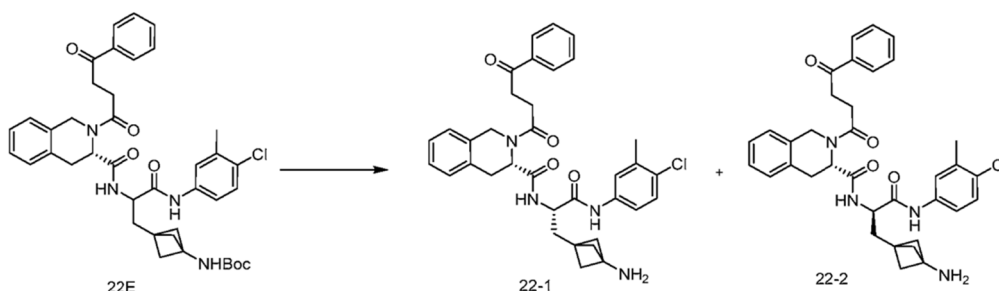
[0363]



[0364] Se añadieron DIEA (0,12 ml, 0,67 mmol) y HATU (82 mg, 0,22 mmol) a una solución del Intermedio 22D (98 mg, 0,17 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió 4-cloro-3-metilanilina (28,2 mg, 0,2 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con THF y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía (EA/isohehexano) para dar 110 mg (85 %) del Intermedio 22E. CLEM [m/z] calculado para C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 712,3; encontró 713 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,97 min (Método 4).

Paso 22F: Síntesis de (*S*)-*N*-((*S*)-3-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 22-1) y (*S*)-*N*-((*R*)-3-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 22-2)

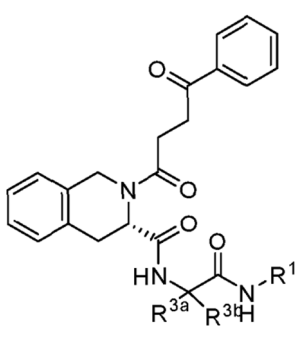
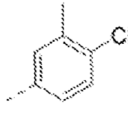
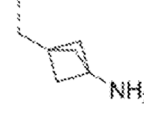
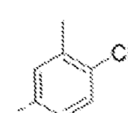

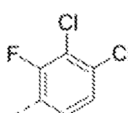

[0365]



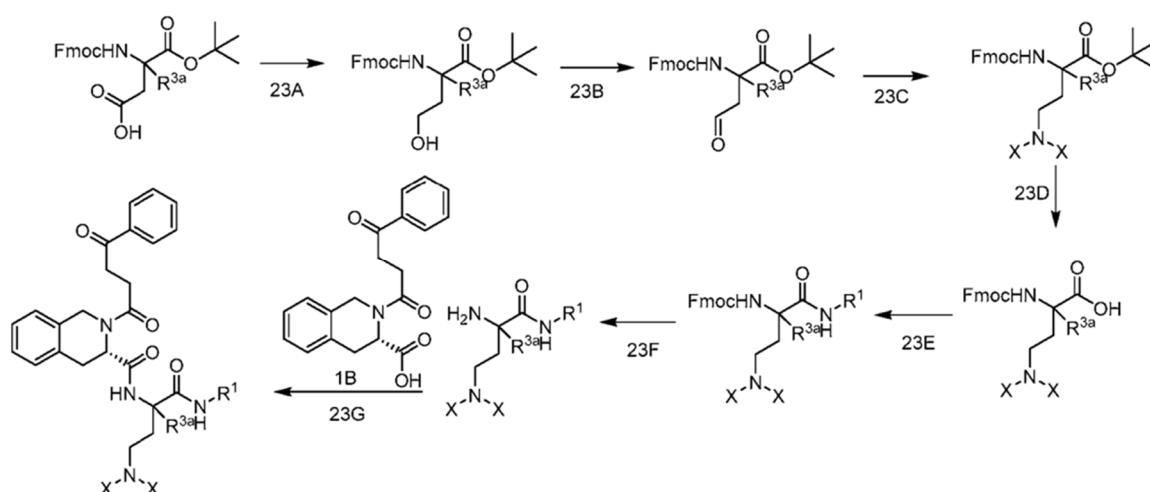
[0366] Una solución del Intermedio 22E (100 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (0,1 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el material bruto resultante se repartió entre DCM (10 ml) y HCl 1 M (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM) para dar 15 mg (17 %) del Compuesto 22-1 y 12 mg (13 %) del Compuesto 22-2. Compuesto 22-1: CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 612,3; encontró 613,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,51 min (Método 5). Compuesto 22-2: CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 612,3; encontró 613,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,67 min (Método 5).

[0367] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 22 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 2 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

Tabla 22

								
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> Estereoquímica	Calc. EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de CLEM (min)	Método de pureza
22-1		H		S	612,3	613,1	4,51	5
22-2		H		R	612,3	613,1	4,67	5
22-3		H		racémico	650,2	651	6,08	5

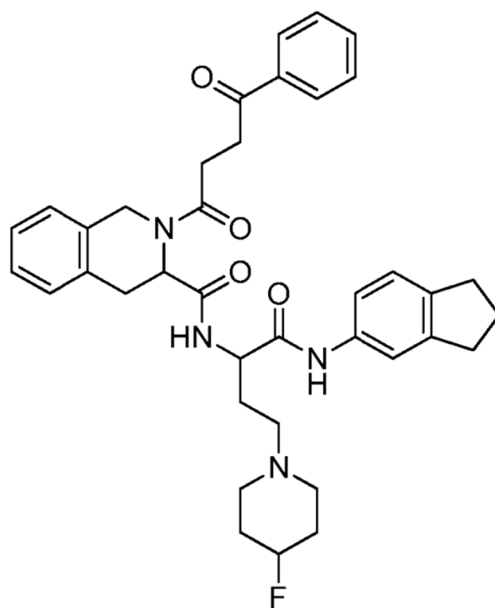
Esquema 23



## EJEMPLO 23

SÍNTESIS DE N-(1-((2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-IL)AMINO)-4-(4-FLUOROPIPERIDINA-1-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 23-1)

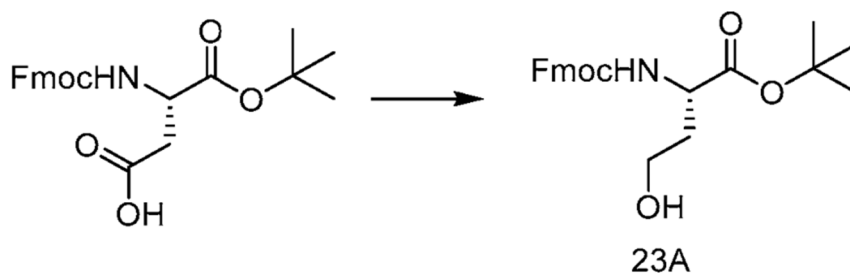
[0368]



23-1

Paso 23A: Síntesis de (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-homoserinato de terc-butilo (Intermedio 23A)

[0369]

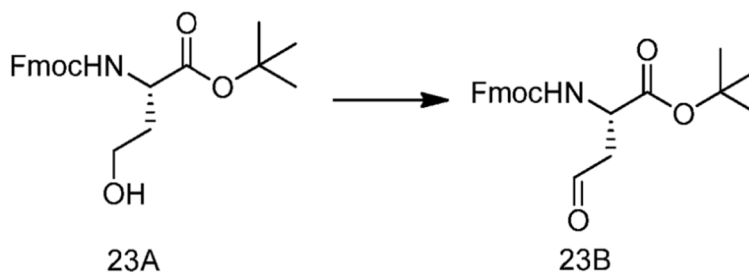


23A

[0370] A una solución agitada de ácido (S)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoico (6,7 g, 16,3 mmol) en THF (65,1 ml, 16,3 mmol) se añadió *N*-metilmorfolina (1,8 ml, 16,3 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta de cloroformiato de etilo (1,6 ml, 16,3 mmol). Un precipitado incoloro comenzó a formarse inmediatamente. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 hora. El precipitado formado se filtró utilizando un cartucho separador de fases, aclarando con THF (10 ml). El filtrado se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó una solución de borohidruro de sodio (0,8 g, 21,2 mmol) en 21 mL de H<sub>2</sub>O/THF (1:1). La mezcla resultante se agitó a 0 °C, seguido de un calentamiento lento a ta durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (120 ml), se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 7,3 g (104 %) del Intermedio 22A como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>: 397,2; encontró 420,0 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,55 min (Método 4).

Paso 23B: Síntesis de (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (Intermedio 23B)

[0371]



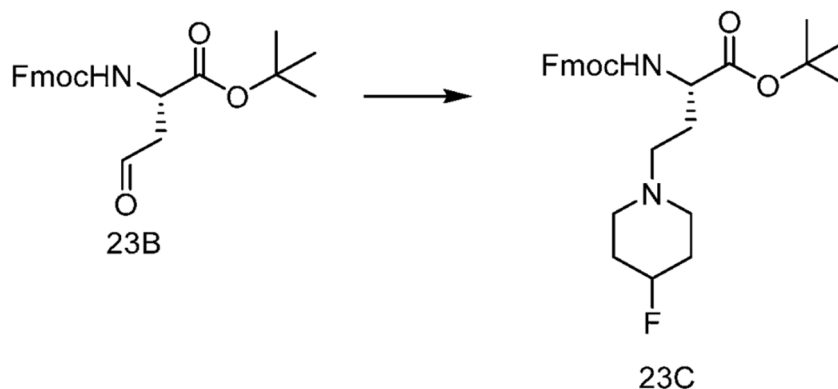
23A

23B

**[0372]** Se añadió DMP (7,8 g, 18,4 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía el Intermedio 23A (7,3 g, 16,9 mmol) en DCM (70 ml, 17,5 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a ta. La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (3 x 75 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexano) para proporcionar el Intermedio 23B (4,4 g, 9,9 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite espeso e incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>: 395,2; encontró 418,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,54 min (Método 4).

Paso 23C: Síntesis de (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)butanoato de *terc*-butilo (Intermedio 23C)

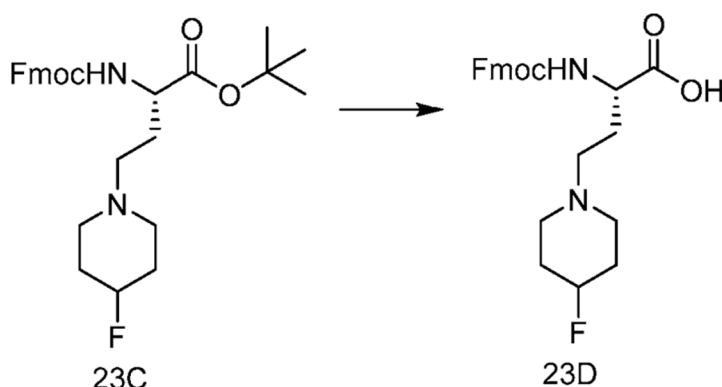
**[0373]**



**[0374]** A un matraz de fondo redondo que contenía el Intermedio 23B (500 mg, 1,3 mmol) en DCM (1,8 mL) y THF (6,3 mL) se añadió 4-fluoropiperidina, HCl (194 mg, 1,4 mmol) seguido de ácido acético (80 µl, 1,4 milimoles). La reacción se agitó a ta bajo N<sub>2</sub> durante 15 min, luego se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (670 mg, 3,2 mmol) a la mezcla de reacción en porciones. Después, la reacción se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL) antes de pasar a través de una frita hidrofóbica. El disolvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el Intermedio 23C (695 mg, 1,3 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 482,3; encontró 483,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,8 min (Método 4).

Paso 23D: Síntesis de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)butanoico (Intermedio 23D)

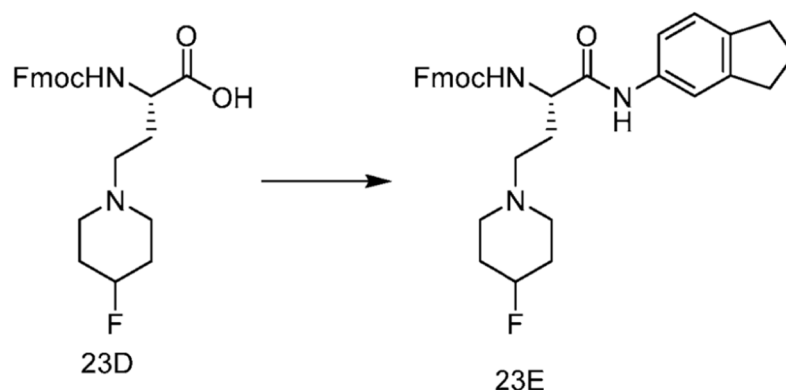
**[0375]**



**[0376]** Se disolvió el intermedio 23C (675 mg, 1,4 mmol) en DCM (3 ml). Se añadió TFA (1 ml, 12,9 mmol) y, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió TFA adicional (1 ml). Después de 1,5 h, el disolvente se eliminó *al vacío* y se eliminó con tolueno (2 x 5 ml) antes de agregar DCM (3 ml) y las mezclas se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió isohexano (10 ml) al aceite resultante y la mezcla se sonicó antes de eliminar el disolvente *al vacío* para proporcionar el Intermedio 23D (662 mg, 1,4 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 426,2; encontrado 427,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,54 min (Método 4).

Paso 23E: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-1-((23-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)carbamato (Intermedio 23E)

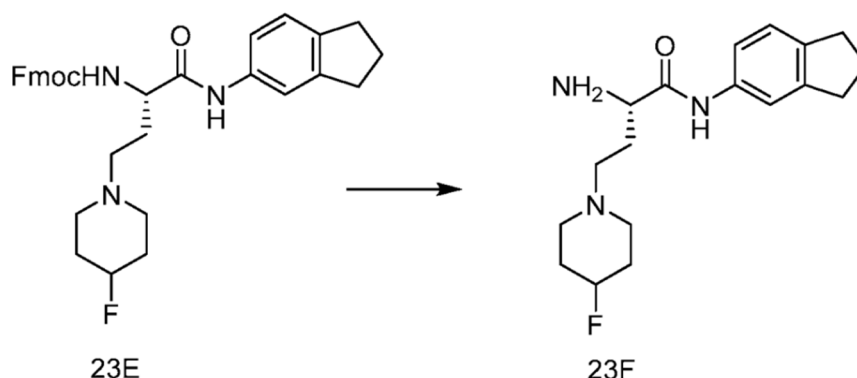
**[0377]**



**[0378]** A un vial que contenía 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (68,3 mg, 0,51 mmol) se añadió el Intermedio 23D (182 mg, 0,43 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de DIEA (0,22 ml, 1,28 mmol) y HATU (244 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se calentó a ta. Se añadió DCM adicional (3 ml). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se sat. ac. NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se eliminó *al vacío*. El material se purificó por cromatografía (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM), para proporcionar 191 mg (74 %) del Intermedio 23E como un aceite transparente e incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 541,3; encontró 542,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,95 min (Método 4).

Paso 23F: Síntesis de (S)-2-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)butanamida (Intermedio 23F)

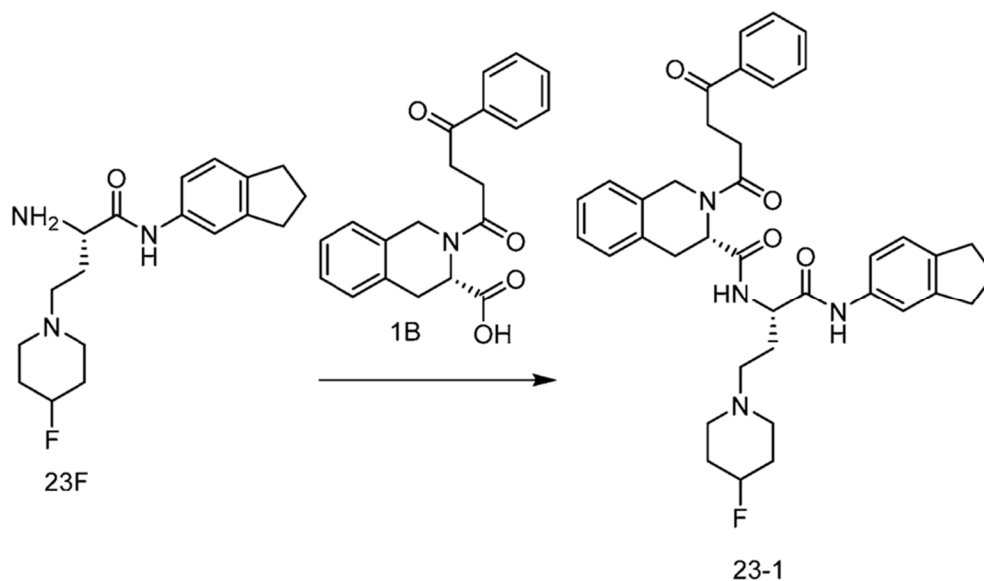
**[0379]**



**[0380]** El intermedio 23E (191 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (4 ml). Se añadió dietilamina (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h, luego se concentró al vacío, se coevaporó con DCM/PhMe (X2) para proporcionar 29 mg (28 %) del Intermedio crudo 23F como un aceite transparente de color naranja.. CLEM [m/z] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O: 319,2; encontró 320,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 0,45 min (Método 4).

Paso 23G: Síntesis de N-(1-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 23-1)

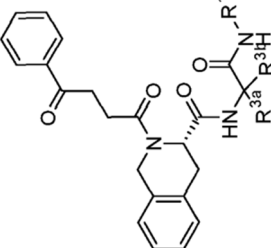


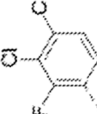

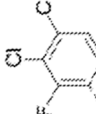

**[0381]**



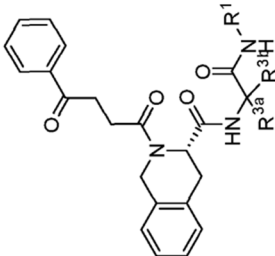
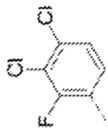

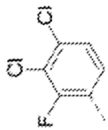
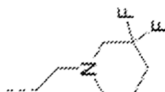
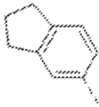

**[0382]** Se combinaron en un vial el Intermedio 1B (35,7 mg, 0,11 mmol) y el Intermedio 23F (29 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,9 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de DIEA (0,08 ml, 0,44 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió HATU (67,1 mg, 0,18 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se sat. ac. NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Las capas se repartieron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (5 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M) en DCM) para proporcionar 5 mg (9 %) del Compuesto 23-1 como una mezcla de diastereoisómeros. CLEM [m/z] calculado para C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 638,3; encontró 639,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,79 min (Método 4).

**[0383]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 23 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 23 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

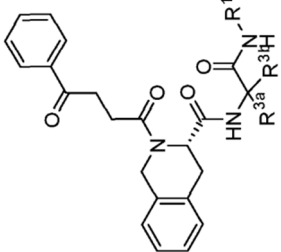
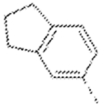
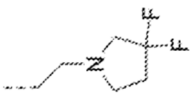
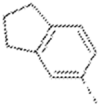
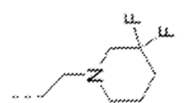
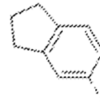
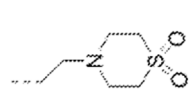


								
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de CLEM (min)	Método de pureza
23-1		H		racémico	638,3	639,1	4,79	5
23-2		H		S	702,2	702,9	5,16	5
23-3		H		racémico	684,2	685	4,92	5

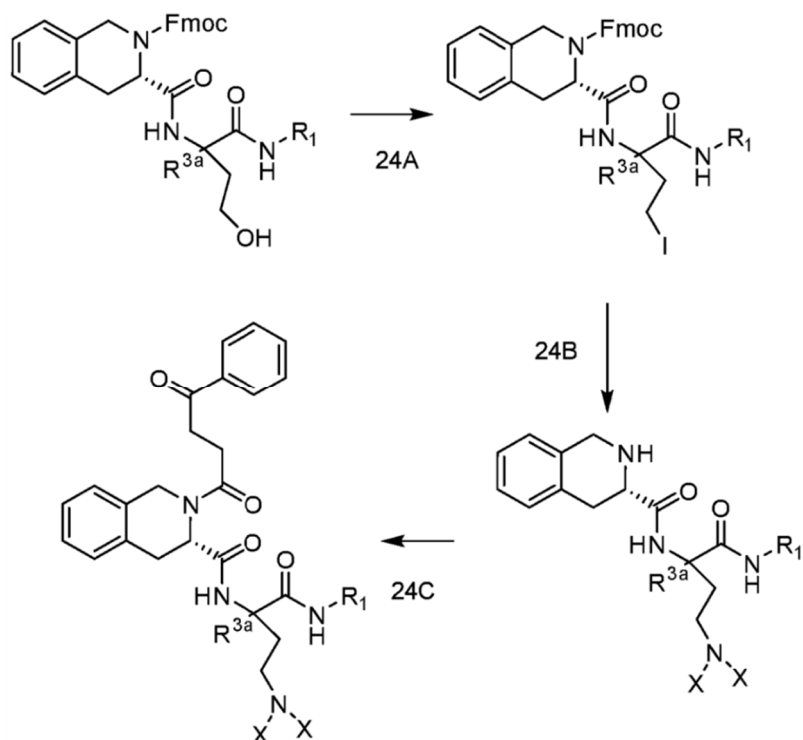
(Continuación)

								
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de CLEM (min)	Método de pureza
23-4		H		S	688,2	690,9	5,43	5
23-5		H		S	702,2	704,9	5,43	5
23-6		H		S	628,3	629,1	5,26	5

(Continuación)

									
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de CLEM (min)	Método de pureza	
23-7		H		S	642,3	643,1	5,11	5	
23-8		H		S	656,3	657,1	5,13	5	
23-9		H		S	670,3	671,1	6,01	5	

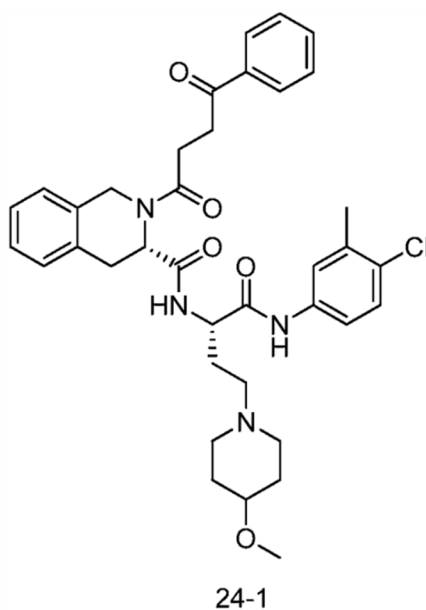
Esquema 24



## EJEMPLO 24

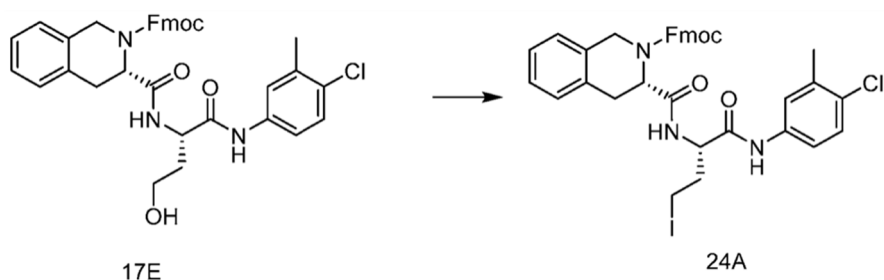
(S)-N-((S)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(4-METOXIPIPERIDINA-1-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 24-1)

## [0384]



Paso 24A: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-3-(((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-yodo-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Intermedio 24A)

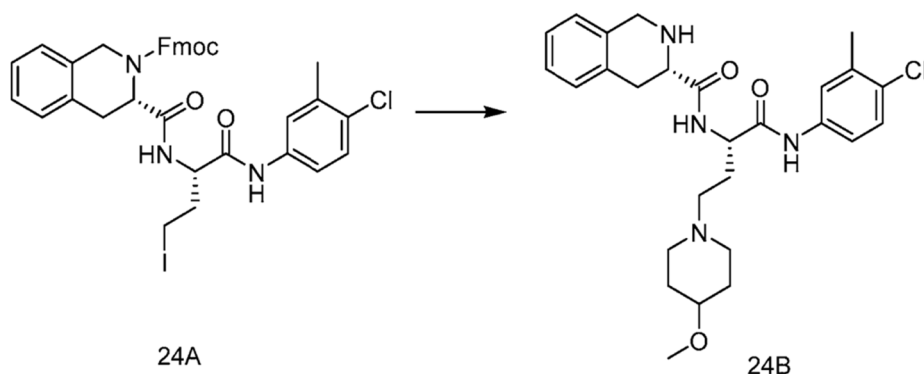
## [0385]



**[0386]** Se añadió yodo (89 mg, 0,35 mmol) a una solución de trifenilfosfina (92 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. Después de 1 min, se añadió imidazol (28,4 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó 10 min. Se añadió el intermedio 17E (200 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a *ta* y se agitó durante la noche. Se añadió agua (5 ml) y las capas se separaron usando un cartucho separador de fases. La fase orgánica se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para dar 125 mg (48 %) del Intermedio 24A como un aceite amarillo. CLEM [m/z] calculado para  $C_{36}H_{33}ClIN_3O_4$ : 733,1; encontró 756,1  $[M+Na]^+$ ,  $t_R$ = 3,14 min (Método 4).

**Paso 24B:** Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Intermedio 24B)

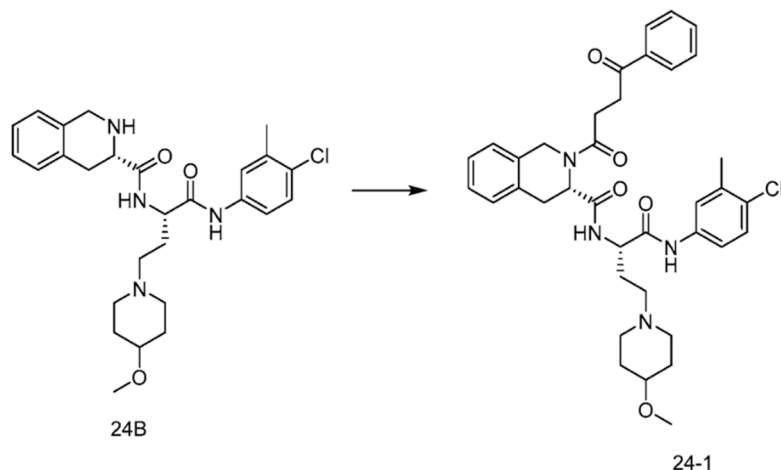
**[0387]**



**[0388]** Se añadió 4-metoxipiperidina (76,0 mg, 0,67 mmol) a una solución del Intermedio 24A (98 mg, 0,13 mmol) en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con  $NaHCO_3$  (5 mL) y se extrajo con EA (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ), filtraron y concentraron *al vacío* para proporcionar 67 mg (99 %) del Intermedio 24B. CLEM [m/z] calculado para  $C_{27}H_{35}ClIN_4O_3$ : 498,2; encontró 499,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R$ = 1,17 min (Método 4).

**Paso 24C:** Síntesis de (S)-N-((S)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilo)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Intermedio 24-1)

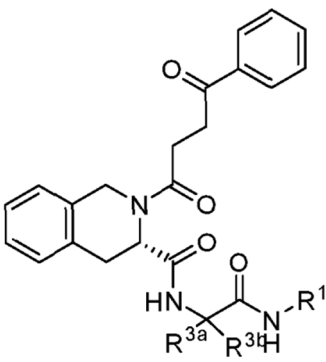
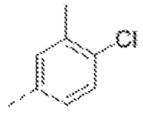
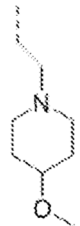
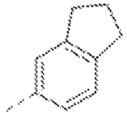
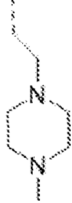
**[0389]**



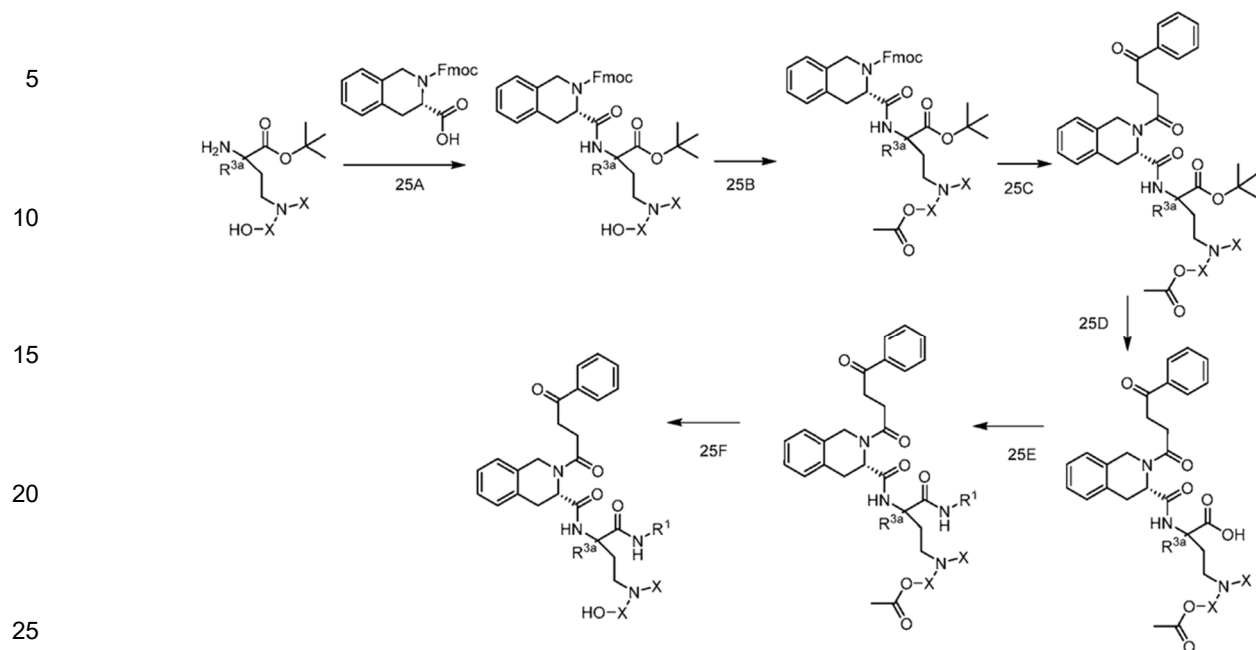
**[0390]** Una solución del Intermedio 24B (67 mg, 0,13 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (59,8 mg, 0,34 mmol) en DCM (2 mL) se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (117 ml, 0,67 mmol) y HATU (153 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Las capas se separaron usando un cartucho separador de fases y luego se volvieron a extraer con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 26 mg (28 %) del Compuesto 24-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 658,3; encontró 659,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,81 min (Método 5).

**[0391]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 24 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 24 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

Tabla 24

								
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM Tiempo (min)	Método de pureza
24-1		H		S	658,3	659,1	4,81	5
24-2		H		S	635,3	636,1	4,28	5

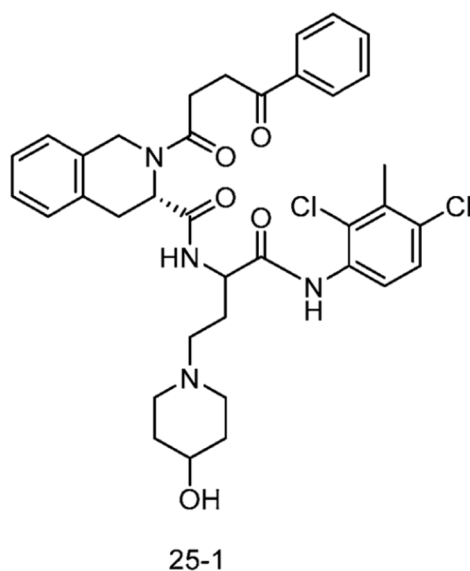
## Esquema 25



## EJEMPLO 25

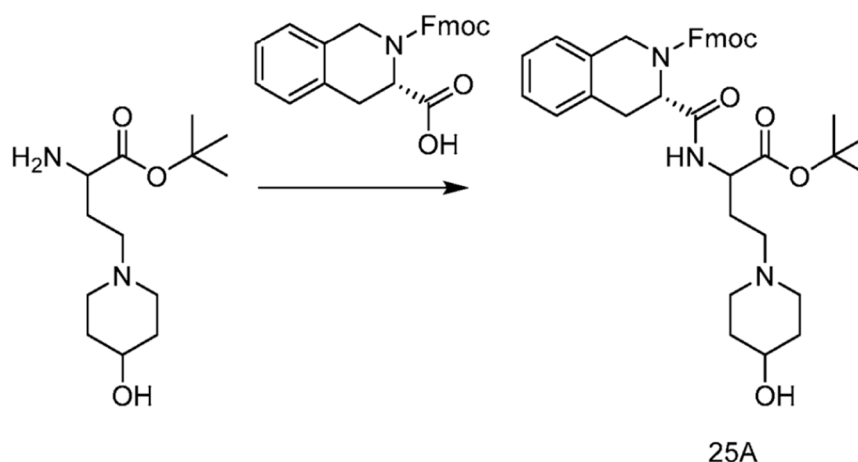
(3S)-N-(1-((2,4-DICLORO-3-METILFENIL)AMINO)-4-(4-HIDROXIPERIDINA-1-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 25-1)

[0392]



Paso 25A: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil(3S)-3-((1-(*tert*-butoxi)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato Intermedio 25A)

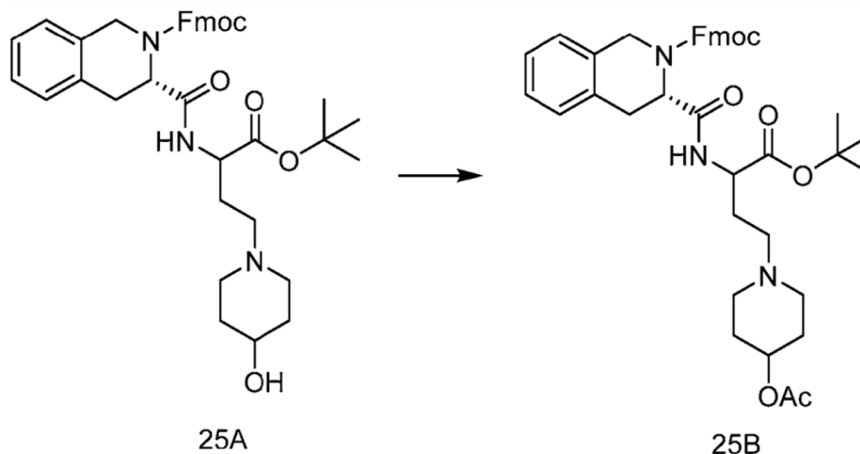
[0393]



**[0394]** Se disolvió 2-amino-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo bruto (1,3 g, 5,2 mmol) (según el esquema 23) en DCM (52,2 ml). En ese matraz se añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (3,64 ml, 20,9 mmol) y (*S*)-2-(((9Hfluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3, ácido 4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (2,5 g, 6,3 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HATU (3,97 g, 10,4 mmol) en porciones. Después de 3 h, se añadió DCM adicional (50 mL) y la capa orgánica se lavó con HCl 2M (2 x 100 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM) para proporcionar 1,45 g (40 %) del Intermedio 25A como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 639,3; encontró 640,6 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,65 min (Método 4).

Paso 25B: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil(3*S*)-3-((4-(4-acetoxipiperidin-1-il)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxobutan-2-ilo)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (Intermedio 25B)

**[0395]**

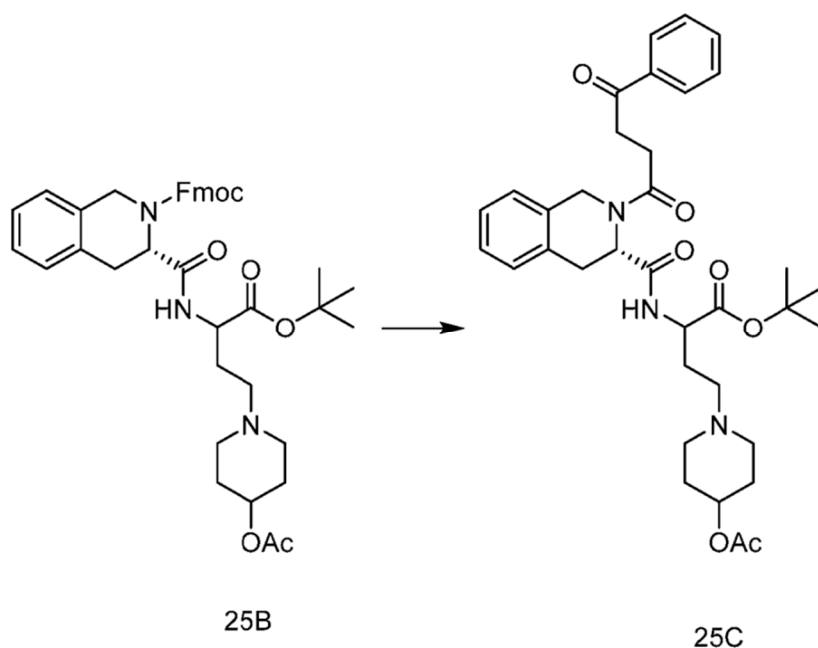


**[0396]** Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,56 ml, 5,9 mmol) a una solución del Intermedio 25A (3,16 g, 4,9 mmol) y piridina (0,64 ml, 7,9 mmol) en DCM (24,7 ml, 4,9 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), luego se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y luego se concentró a presión reducida. Se usó el intermedio crudo 25B (3,42 g, 96 % de rendimiento) sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 681,3; encontró 682,6 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,89 min (Método 4).

Paso 25C: Síntesis de *tert*-butil 4-(4-acetoxipiperidin-1-il)-2-((*S*)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butanoato (intermedio 25C)

**[0397]**





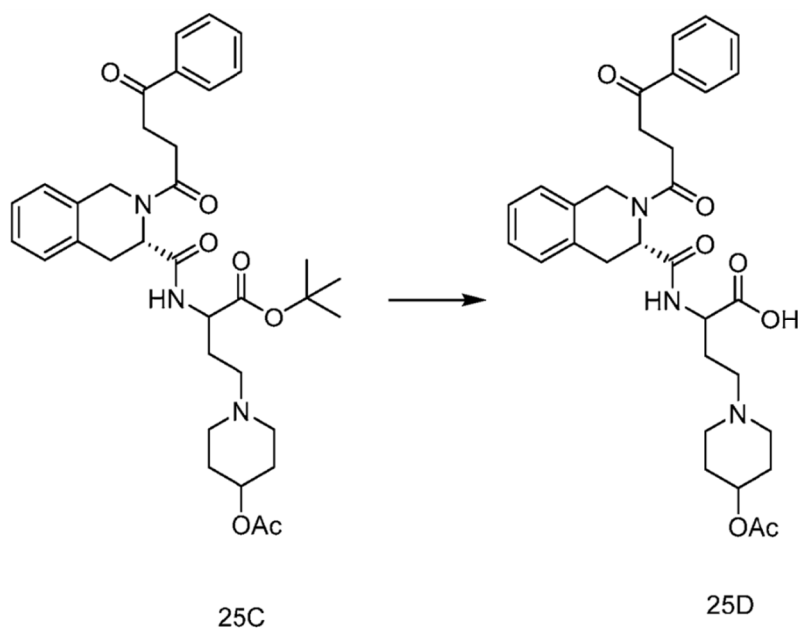
**[0398]** Se añadió dietilamina (15,49 ml, 148 mmol) a una solución del Intermedio 25B (3,37 g, 4,9 mmol) en DCM (10 ml). Después de 1 h, se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de dietilamina. El material bruto se volvió a disolver en DCM (25 mL) y se añadió DIEA (3,45 mL, 19,8 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (1,06 g, 5,9 mmol), seguido de HATU (3,76 g, 9,9 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, se añadieron más ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (0,5 g, 2,9 mmol) y HATU (1 g, 2,6 mmol). Después de 6 h, la mezcla se diluyó con DCM (70 ml) y se lavó con HCl 1M (2 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y luego se concentró a presión reducida.

**[0399]** El material bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM/hexanos) para proporcionar

**[0400]** 813 mg (19 %) del Intermedio 25C como un aceite amarillo. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 619,3; encontró 620,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,6 min (Método 4).

Paso 25D: Síntesis de 4-(4-acetoxipiperidin-1-il)-2-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)ácido butanoico (intermedio 25D)

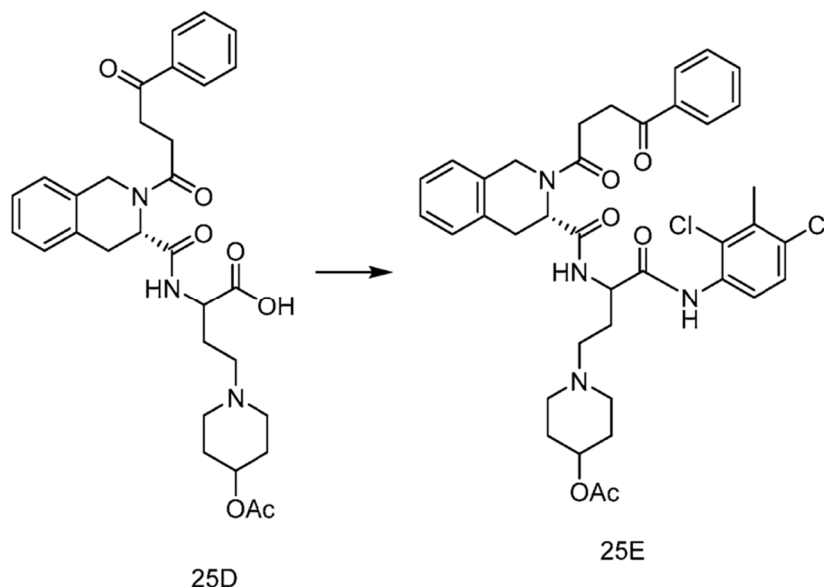
**[0401]**



**[0402]** Se suspendió el intermedio 25C (800 mg, 1,291 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (1,3 ml). Después de 6 h, la mezcla se diluyó con tolueno (20 ml) y se concentró a presión reducida para obtener 770 mg (85 %) del Intermedio 25D como un sólido amarillo pálido. CLEM [m/z] calculado para  $C_{31}H_{37}N_3O_7$ : 563,3; encontró 564,4  $[M+H]^+$ ,  $t_R$ = 0,98 min (Método 4).

**Paso 25E:** Síntesis de acetato de 1-(4-((2,4-dicloro-3-metilfenil)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)piperidin-4-ilo (Compuesto 25-E)

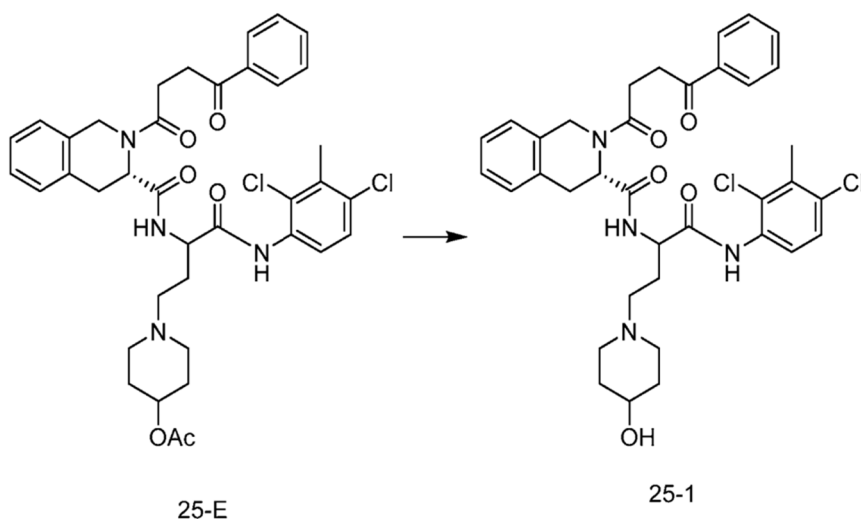
**[0403]**



**[0404]** El intermedio 25D (100 mg, 0,18 mmol) se suspendió en DCM (0,8 ml) y se añadió gota a gota 1-cloro- *N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (47,4 mg, 0,355 mmol) en DCM (0,7 mL). Después de 20 min, se añadió 2,4-dicloro-3-metilanilina (46,8 mg, 0,27 mmol) en piridina (0,5 mL, 0,177 mmol) gota a gota. Después de 2 días, la mezcla se diluyó con DCM (4 mL), se lavó con HCl 1 M (3 x 3 mL), se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a presión reducida para proporcionar 153 mg (36 %) del Intermedio 25E. CLEM [m/z] calculado para  $C_{38}H_{42}Cl_2N_4O_6$ : 720,3; encontró 720,3  $[M]^+$ ,  $t_R$ = 1,7 min (Método 4).

**Paso 25F:** Síntesis de (3S)-N-(1-((2,4-dicloro-3-metilfenil)amino)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 25-1)

**[0405]**

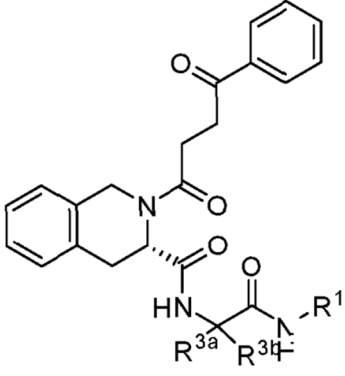
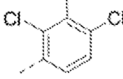

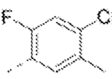
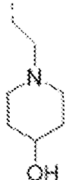
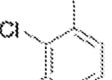
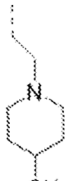


**[0406]** El intermedio 25E (153,3 mg, 0,212 mmol) se disolvió en MeOH (8 ml). Se añadió carbonato de potasio (117 mg, 0,85 mmol). Después de 3 h, la mezcla se diluyó con DCM (4 ml), se lavó con salmuera (3 x 4 ml), se secó ( $MgSO_4$ ) y

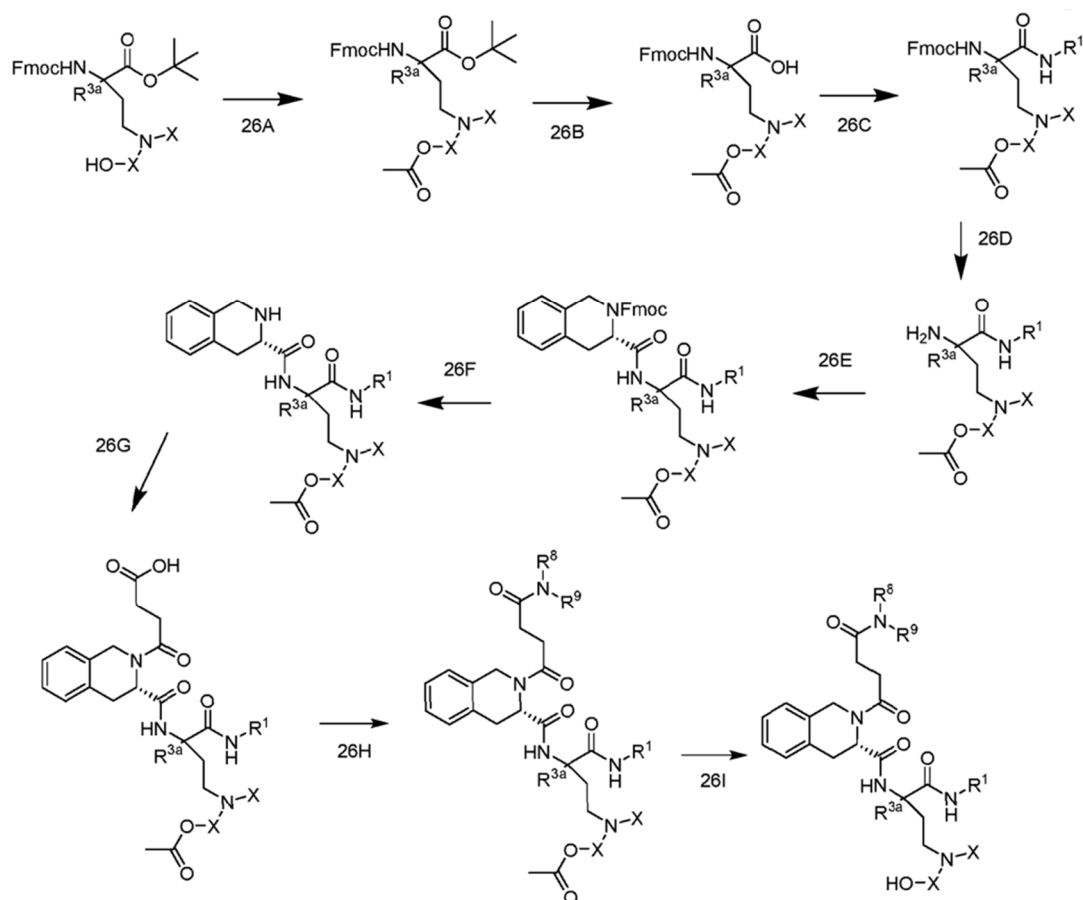
luego se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM/NH<sub>3</sub> 0,7 M) para obtener 18 mg (12 %) del Compuesto 25-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 678,2; encontró 679,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,49 min (Método 5).

- 5 **[0407]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 25 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 25 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> apropiados.

Tabla 25

								
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	Calc. EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de CLEM (min)	Método de pureza
25-1		H		racémico	678,2	679	4,49	5
25-2		H		racémico	662,3	663	4,18	5
25-3		H		racémico	644,3	645,1	3,88	5

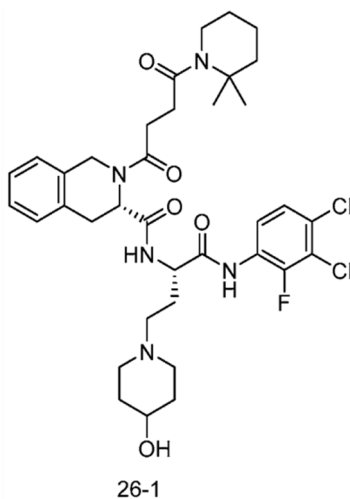
## Esquema 26



## EJEMPLO 26

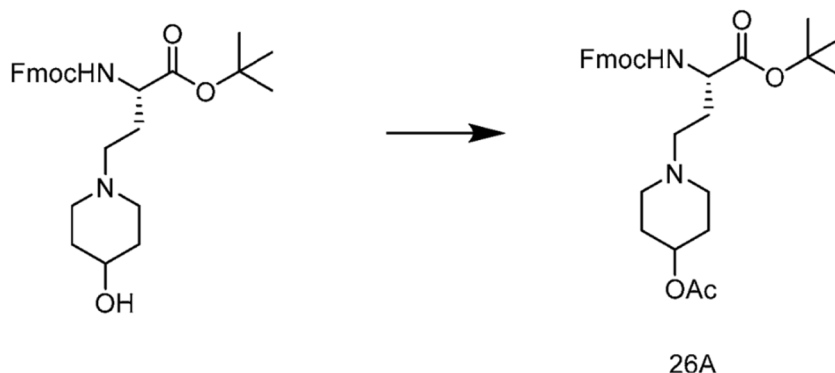
(S)-N-((S)-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-4-(4-HIDROXIPIPERIDINA-1-IL)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-(2,2-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)-4-OXOBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 26-1)

## [0408]



Paso 26A: Síntesis de (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(4-acetoxipiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo (Intermedio 26A)

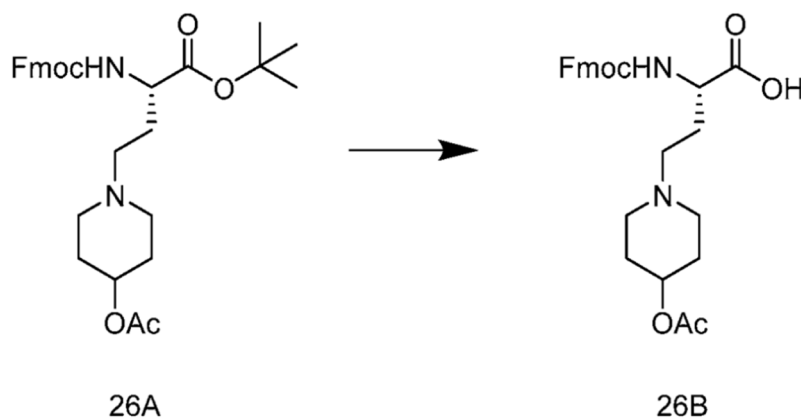
[0409]



[0410] A un matraz de fondo redondo que contiene (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo (preparado a través del Esquema 23, 4,95 g, 10,3 mmol) se añadió DCM (51,5 mL) y piridina (1,3 mL, 16,5 mmol). A continuación, se añadió gota a gota anhídrido acético (1,17 mL, 12,4 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron porciones adicionales de piridina (1,3 mL, 16,5 mmol) y anhídrido acético (1,17 mL, 12,4 mmol). Después de 3 h, se añadió DMAP (0,13 g, 1,03 mmol) y, después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (70 mL), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x 70 mL). A continuación, la fase orgánica se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 5,64 g (94 %) del Intermedio 26A como un aceite amarillo espeso. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 522,3; encontró 523,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,81 min (Método 4).

Paso 26B: Síntesis de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(4-acetoxipiperidin-1-il)butanoico (Intermedio 26B)

[0411]

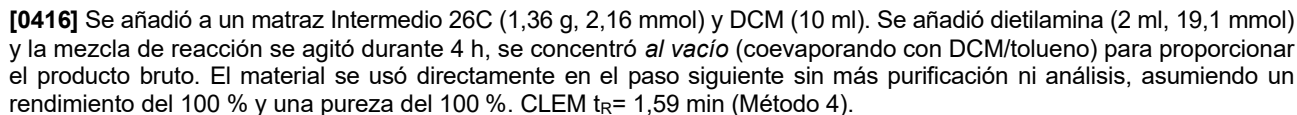


[0412] Se añadió TFA (21,5 mL, 280 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía el intermedio 26B (5,64 g, 10,8 mmol) en DCM (32,2 mL). La reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 3,5 h, el disolvente se eliminó al vacío y el material resultante se coevaporó con tolueno/DCM (x3) y EA (x1). A continuación, el material bruto se suspendió con isohexano para proporcionar un sólido de color amarillo pálido que se recogió por filtración y se secó en el horno de vacío a 40 °C durante 2 h. El material se resuspendió en DCM/tolueno y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo espeso. Luego, el material se disolvió en DCM mínimo y se agregó isohexano (aproximadamente 100 mL) para ayudar a la precipitación y el sólido amarillo pálido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 40 °C para producir 1,91 g (32 %) del Intermedio 26B. CLEM [m/z] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 466,2; encontró 467,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,60 min (Método 4).

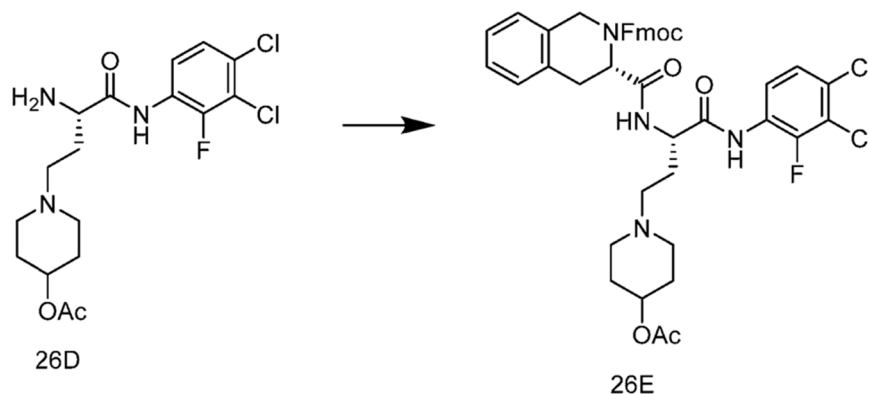
Paso 26C: Síntesis de (S)-1-(3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-oxobutil) piperidin-4-il acetato (Intermedio 26C)

**[0414]** Se combinó el intermedio 26B (16,4 ml, 4,1 mmol) en un matraz de fondo redondo secado en horno. Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,083 ml, 8,19 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 10 min en una atmósfera de N<sub>2</sub>. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción 3,4-dicloro-2-fluoroanilina (1,47 g, 8,2 mmol) como una solución en piridina (1,61 ml, 20 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h, luego se diluyó con DCM (70 ml) y se transfirió a un embudo de separación donde se lavó con HCl 1 M (ac.). La fase orgánica se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar el producto bruto como un aceite amarillo. El material se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH (p/NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM), para proporcionar 1,36 g (51 %) del Intermedio 26C. CLEM t<sub>R</sub> = 1,59 min (Método 4).

**[0415]**



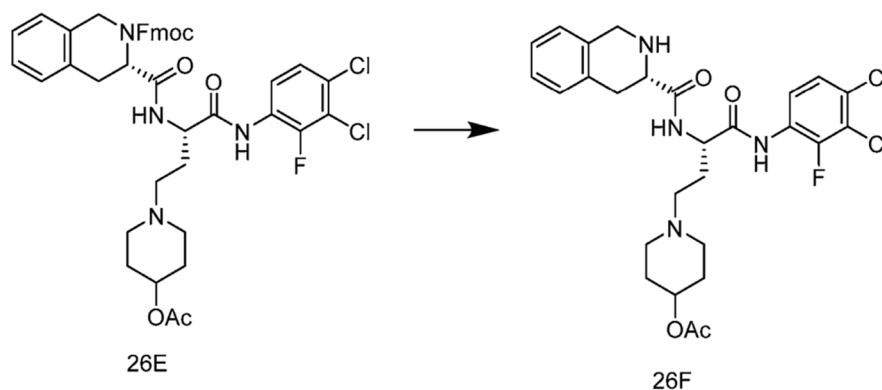
[0417]



**[0418]** Se combinaron en un matraz de fondo redondo el intermedio 26D (879 mg, 2,16 mmol) y DCM (21,6 ml). Se añadió DIEA (1,13 ml, 6,5 mmol) a la mezcla y la reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/agua. Se añadió en porciones HATU (1232 mg, 3,24 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de calentar a *ta* y agitar en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y HCl 1 M (ac.) (50 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml). Luego, los extractos orgánicos combinados se lavaron con soluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el producto crudo como un aceite amarillo claro espeso. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM), para proporcionar 929 mg (48 %) del Intermedio 26E. CLEM [m/z] calculado para C<sub>42</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 786,2; encontró 787,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,24 min (Método 4).

Paso 26F: Síntesis de acetato de 1-((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-oxo-3-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)piperidin-4-ilo (intermedio 26F)

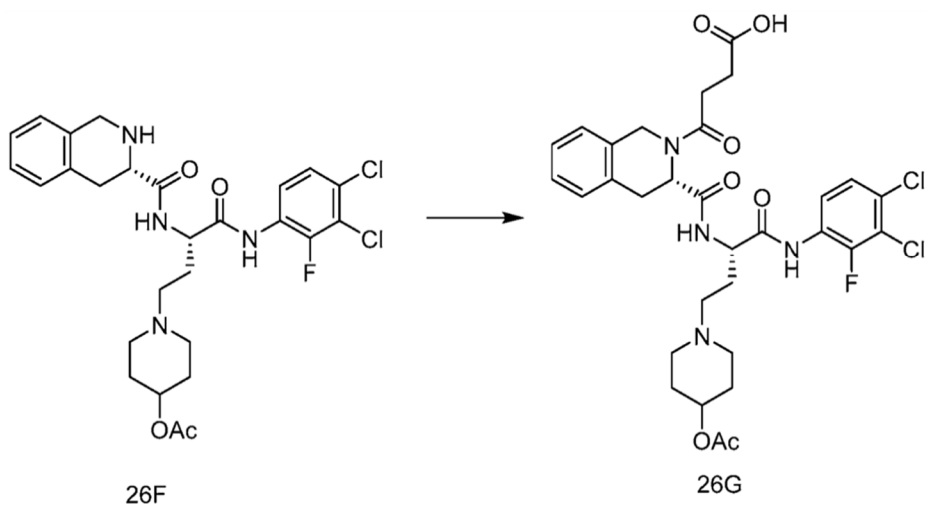
**[0419]**



**[0420]** Se combinaron en un matraz de fondo redondo el intermedio 26E (929 mg, 1,18 mmol) y DCM (8 ml). Se añadió dietilamina (4 ml, 38,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (coevaporando con DCM/tolueno) para dar el producto crudo como un aceite naranja espeso. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM) para proporcionar 417 mg (62 %) del Intermedio 26F como un sólido blanquecino pegajoso. CLEM [m/z] calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 564,2; encontró 565,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,5 min (Método 4).

Paso 26G: Síntesis de ácido 4-((S)-3-(((S)-4-(4-acetoxipiperidin-1-il)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutanoico (Intermedio 26G)

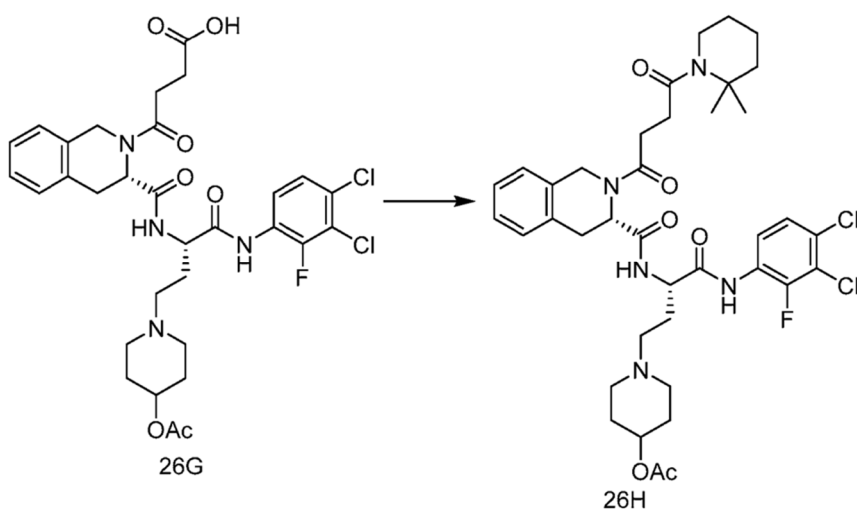
**[0421]**



**[0422]** En un matraz de fondo redondo se combinaron el Intermedio 26F (417 mg, 0,74 mmol), DCM (9,8 mL) y THF (1 mL). Se añadió dihidrofuran-2,5-diona (77 mg, 0,77 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, bajo N<sub>2</sub>, la reacción se concentró *al vacío* y se usó directamente sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 664,2; encontró 665,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,59 min (Método 4).

Paso 26H: Síntesis de acetato de 1-((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-3-((S)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-12,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-oxobutil)piperidin-4-ilo (Intermedio 26H)

**[0423]**

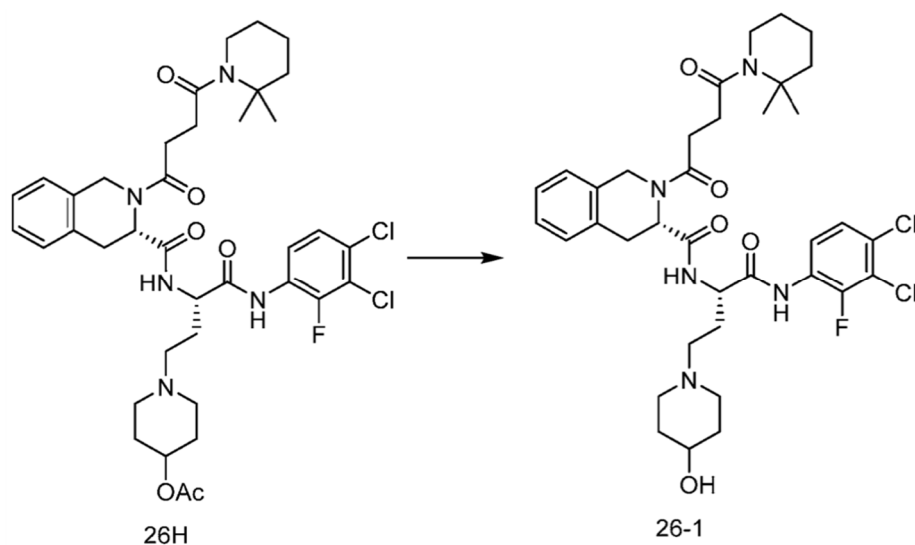


**[0424]** En un vial se combinaron 2,2-dimetilpiperidina (22,12 mg, 0,195 mmol) y el Intermedio 26A (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml). Se añadió DIPEA (0,079 ml, 0,45 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Luego se agregó HATU (86 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se calentó a ta. Después de agitar a ta durante 1,5 h, la mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y HCl 1 M (ac.) (10 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (10 ml). Luego, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), salmuera (10 mL) y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 114 mg (100 %) del Intermedio 26H como un aceite naranja.

Paso 26I: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 26-1)

**[0425]**

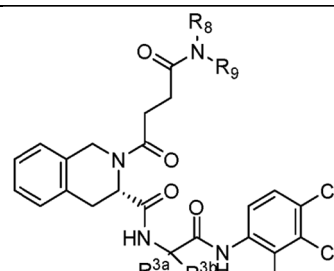
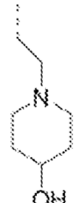

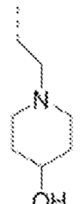

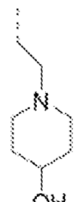





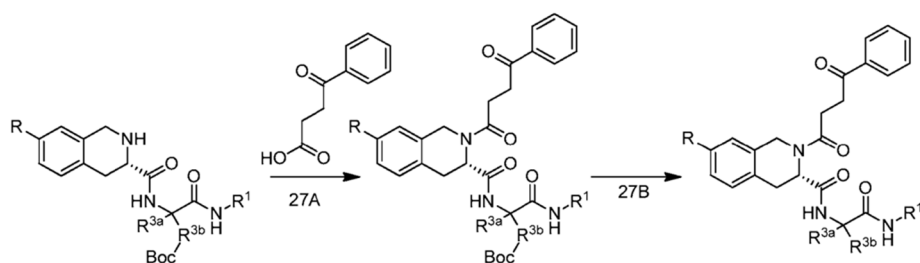
**[0426]** En un matraz de fondo redondo se añadieron el Intermedio 26H (114 mg, 0,15 mmol) y MeOH (1,5 mL) y  $K_2CO_3$  (83 mg, 0,6 mmol) en una atmósfera de  $N_2$ . Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se concentró y luego se disolvió en DCM (20 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se repartieron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (10 mL), se secó ( $MgSO_4$ ) y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el material crudo como un aceite naranja transparente. El material bruto se purificó por cromatografía (MeOH ( $NH_3$  0,7 M) en DCM), para proporcionar 21,5 mg (19 %) del Compuesto 26-1. (CLEM  $[m/z]$  calculado para  $C_{36}H_{46}Cl_2FN_5O_5$ : 717,3; encontrado 718,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R$ = 4,72 min (Método 5).

**[0427]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 26 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 26 se prepararon usando los reactivos  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  apropiados.

Tabla 26

								
Nº Comp.	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	Estereoquímica R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup>	R <sup>8</sup> /R <sup>9</sup>	Calc. EM	(MH) EM +	Retención CLEM Tiempo (min)	Método de pureza
26-1	H		S		717,3	718,1	4,72	5
26-2	H		R		717,3	718,1	4,98	5
26-3	H		S		717,3	718,1	4,69	5

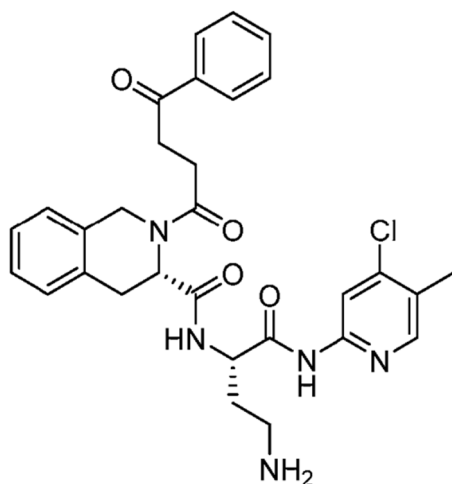
Esquema 27



## EJEMPLO 27

(S)-N-((S)-4-AMINO-1-((4-CLORO-5-METILPIRIDINA-2-IL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 27-1)

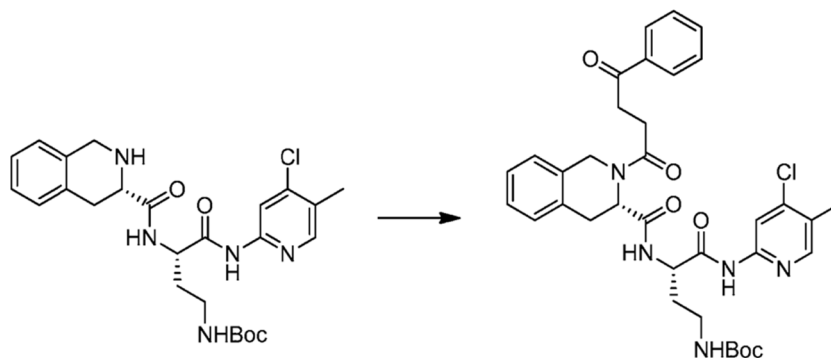
[0428]



27-1

Paso 27A: Síntesis de *tert*-butil ((S)-4-((4-cloro-5-metilpiridin-2-il)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato (Intermedio 27A)

[0429]

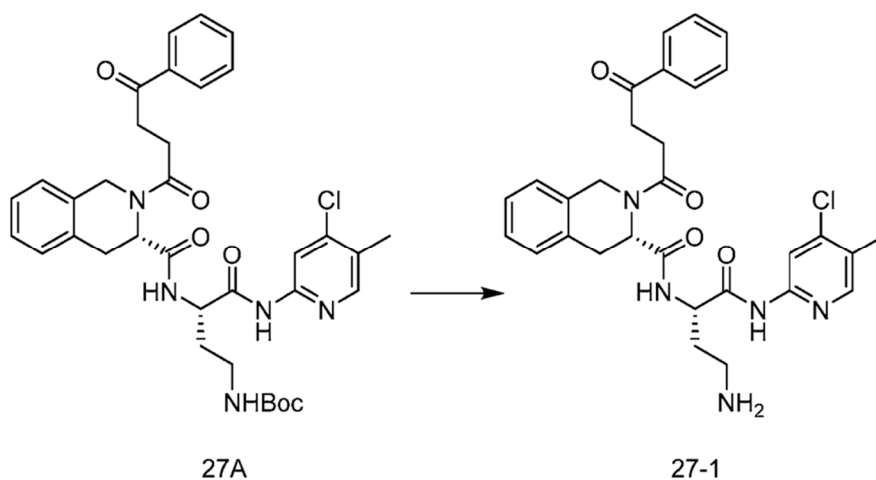


27A

[0430] ((S)-4-((4-cloro-5-metilpiridin-2-il)amino)-4-oxo-3-((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato de *tert*-butilo (preparado según el Esquema 10, 60 mg, 0,12 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (42,6 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se añadió DIEA (0,1 ml, 0,6 mmol). Después de 10 min, se añadió HATU (136 mg, 0,36 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) 80 mg (99 %) del Intermedio 27A como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 661,3; encontró 662,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,57 min (Método 4).

Paso 27B: Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((4-cloro-5-metilpiridin-2-il)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 27-1)

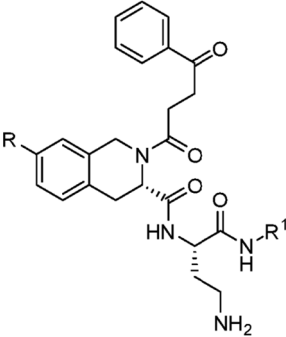
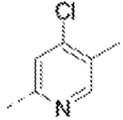
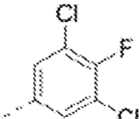
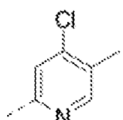
[0431]



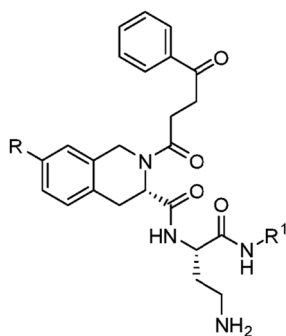
**[0432]** A una solución del Intermedio 27A (80 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de 30 min, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía ((0,7 M amoníaco/MeOH)/DCM) para producir un sólido blanquecino. El producto se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar 47 mg (66,5 %) del Compuesto 27-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 561,2; encontrado 562,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 3,74 min (Método 5).

**[0433]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 27 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 27 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup> y R<sup>10</sup> apropiados.

Tabla 27

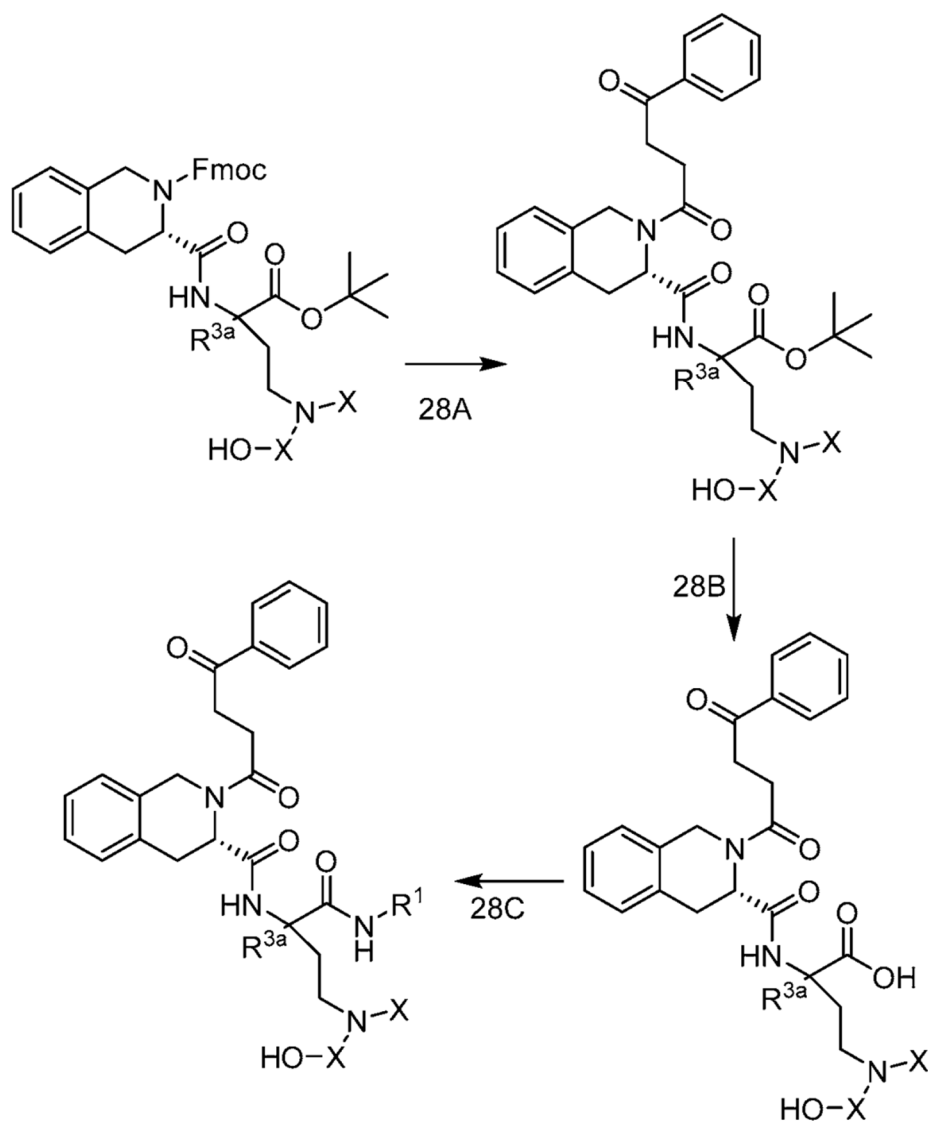
							
Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	Cálculo EM	(MH) EM +	Tiempo retención CLEM (min)	de de	Pureza del método
27-1		H	561,2	562	7,74		5
27-2		H	598,2	599	4,69		5
27-3		H	594,2	595	4,89		5

(Continuación)



Nº Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	Cálculo EM	(MH) EM +	Tiempo retención CLEM (min)	de de	Pureza del método
27-4		H	537,2	538,1	3,2		5
27-5		H	562,2	563,1	4,44		5
27-6		H	598,2	599	5,11		5
27-7		F	616,1	617,2	4,59		5

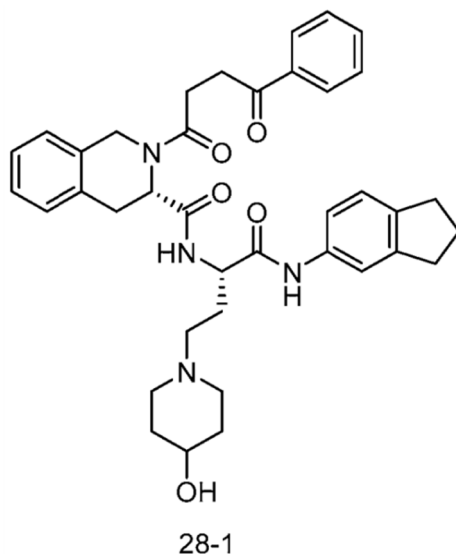
Esquema 28



## EJEMPLO 28

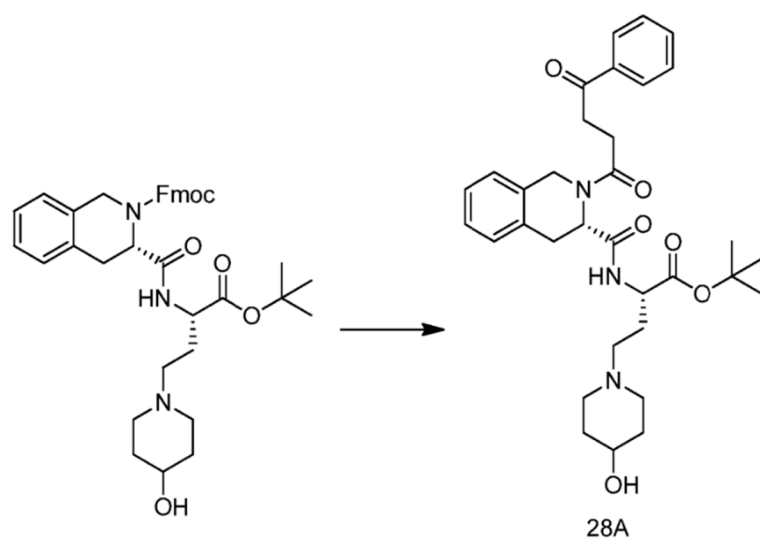
(S)-N-((S)-1-((2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-ILO)AMINO)-4-(4-HIDROXIPIPERIDINA-1-ILO)-1-OXOBUTAN-2-ILO)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 28-1)

[0434]



Paso 28A: Síntesis de (S)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)butanoato de *terc*-butilo (intermedio 28A)

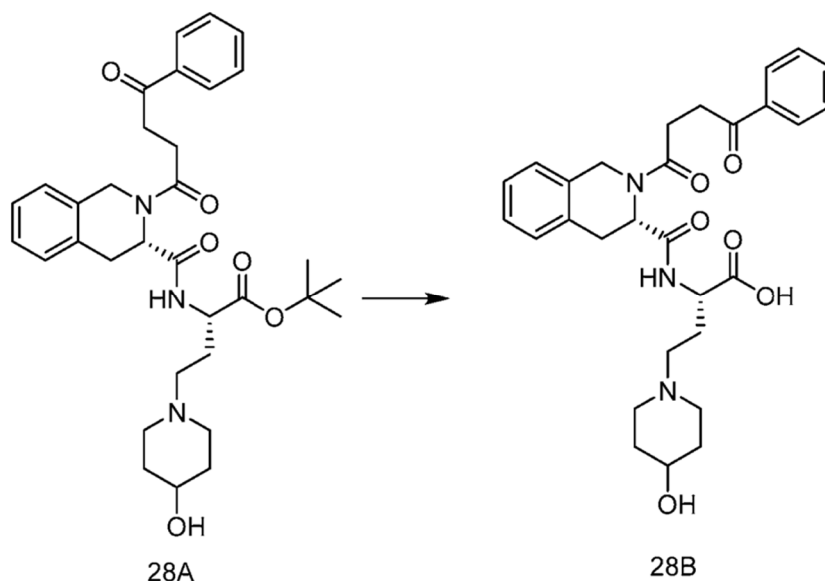
[0435]



[0436] Se añadió dietilamina (4,85 ml, 46,9 mmol) a una solución de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 3-(((S)-1-(*terc*-butoxi)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il) carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (preparado según el esquema 25) (1 g, 1,56 mmol) en DCM (5 mL). Después de 16 h, se añadió tolueno (2 x 50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de dietilamina. El residuo resultante se disolvió en DCM (40 ml). Se añadieron DIEA (1,09 ml, 6,3 mmol) y ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (0,33 g, 1,88 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió HATU (1,19 g, 3,1 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (EA/hexanos) proporcionó 431 mg (46 %) del Intermedio 28A como un sólido incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 577,3; encontró 578,5 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,28 min (Método 4).

Paso 28B: Síntesis de ácido (S)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetra hidroisoquinolina-3-carboxamido)butanoico (Intermedio 28B)

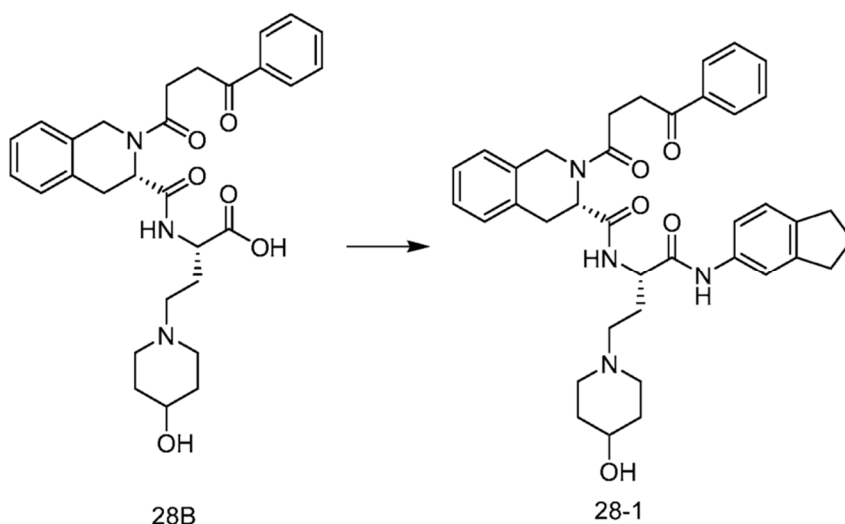
[0437]



**[0438]** A una solución del Intermedio 28A (331 mg, 0,57 mmol) en DCM (1 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (570  $\mu$ l, 7,5 mmol). Después de 3 h, la mezcla se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida para obtener 348 mg (99 %) del Intermedio 28B. CLEM [m/z] calculado para  $C_{29}H_{35}N_3O_6$ : 521,3; encontró 522,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R$ = 1,29 min (Método 4).

**Paso 28C: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 28-1)**

**[0439]**

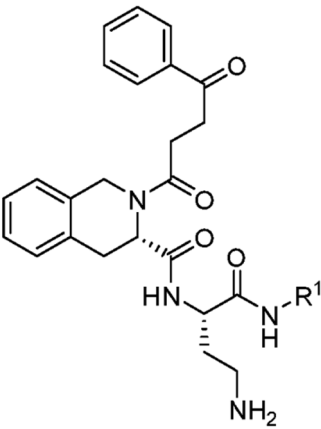
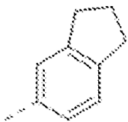
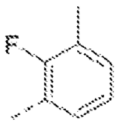
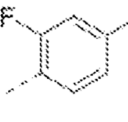


**[0440]** A una solución del Intermedio 28B (100 mg, 0,19 mmol), 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (30,6 mg, 0,23 mmol) y DIEA (167 ml, 0,96 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HATU (87 mg, 0,23 mmol). Después de 3 h, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (2 ml) y las capas se separaron usando un separador. cartucho. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* y el producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM). La purificación adicional por CLAR preparativa proporcionó 13 mg (10 %) del Compuesto 28-1. CLEM [m/z] calculado para  $C_{38}H_{44}N_4O_5$ : 636,3; encontró 637,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R$ = 4,24 min (Método 5).

**[0441]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 28 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 28 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup> apropiados.



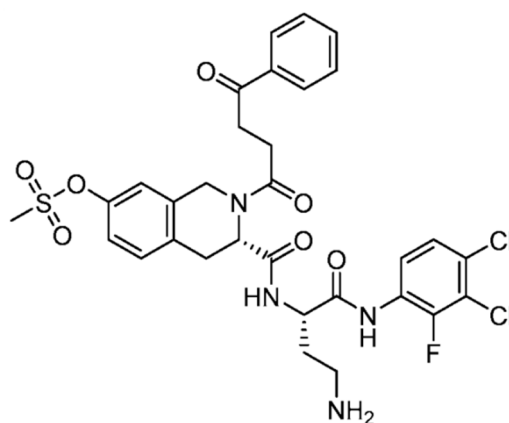
Tabla 28

						
Nº comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo retención CLEM	de de	Método de pureza
28-1		636,3	637,1	4,24		5
28-2		628,3	629,1	3,79		5
28-3		628,3	629,1	3,78		5

## EJEMPLO 29

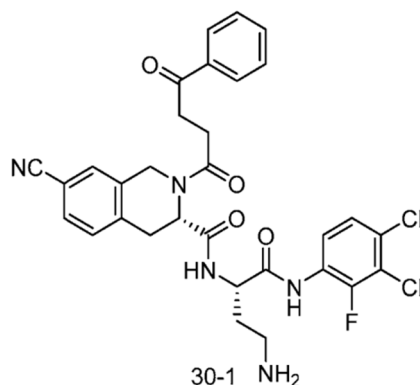
(S)-3-(((S)-4-AMINO-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)CARBAMOILO)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-IL) METHANOSULFONATO (COMPUESTO 29-1)

## [0442]



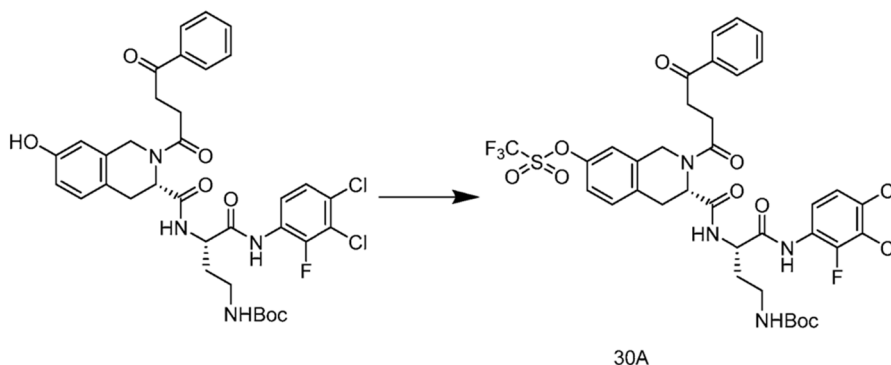
Paso 29A: Síntesis de (S)-3-(((S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoyl)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (intermedio 29A)





Paso 30A: Síntesis de ((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-7-((trifluorometil)sulfonyl)-1,2,3,4-tetra hidroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 30A)

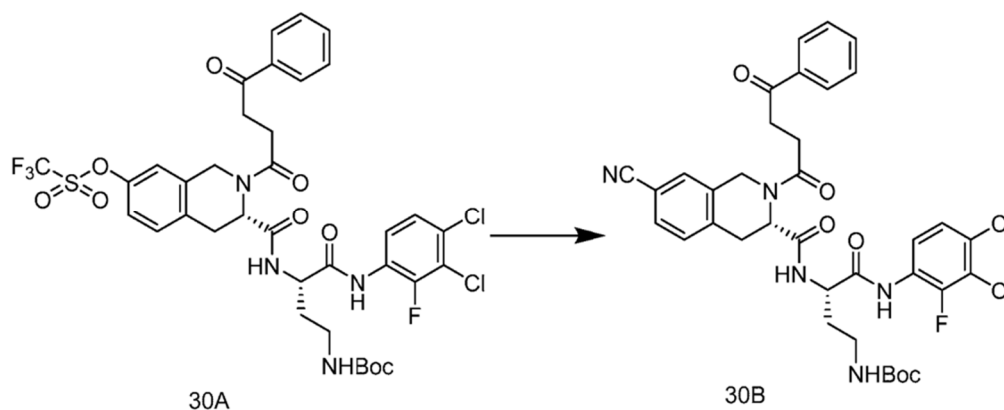
[0448]



[0449] ((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-3-((S)-7-hidroxi-2-(4-oxo-4-fenilbutanoilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (preparado mediante el Esquema 4, 0,13 g, 0,18 mmol), DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) y 1,1,1-trifluoro -N-fenil-N-((trifluorometil) sulfonyl) metanosulfonamida (0,078 g, 0,22 mmol) se agitaron en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución de ácido cítrico al 10 % (5 ml), solución sat. Solución de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) y salmuera (5 mL). Después de secar ( $\text{MgSO}_4$ ), el disolvente se eliminó *al vacío*. La purificación mediante cromatografía (MeOH/DCM) proporcionó 0,133 g (86 %) del Intermedio 30A como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ : 846,2; encontró 847,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R = 2,97$  min (Método 4).

Paso 30B: Síntesis de ((S)-3-((S)-7-ciano-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 30B)

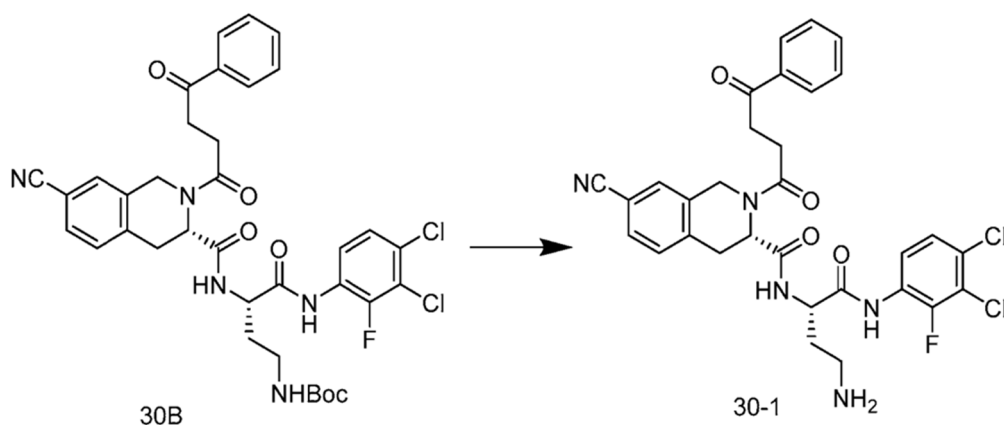
[0450]



[0451] Se añadió  $\text{Pd}(\text{PH}_3\text{P})_4$  (8,86 mg, 7,7 mmol) a una solución del Intermedio 30A (0,065 g, 0,08 mmol) y cianuro de zinc (0,012 g, 0,1 mmol) en DMF desgasificada (0,7 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante otros 10 min y se calentó a 80 °C durante 2,5 h en  $\text{N}_2$ . Se añadió  $\text{Pd}(\text{PH}_3\text{P})_4$  adicional (8,86 mg, 7,7 mmol) y la temperatura aumentó a 120°C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EA (5 ml), se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 3 ml) y salmuera (3 ml). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía (EA/iHex) proporcionó 0,013 g (23,2 %) del Intermedio 30B como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_6$ : 723,2; encontró 746,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $t_R$ = 2,67 min (Método 4).

Paso 30C: Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-7-ciano-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 30-1)

[0452]

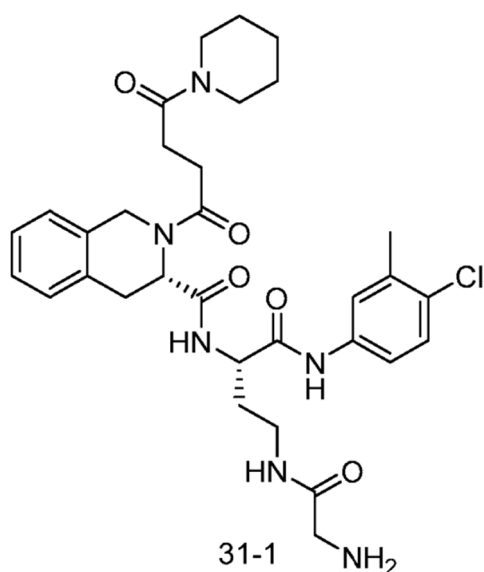


[0453] El intermedio 30B (0,013 g, 0,018 mmol) se agitó en DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml) durante 1 h. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se disolvió en MeOH y se transfirió a una columna SCX. La resina se lavó con MeOH (15 ml) y el producto se eluyó con  $\text{NH}_3$  0,7 M en MeOH (13 ml) para proporcionar 0,009 g (76 %) del Compuesto 30-1 como un sólido beige. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ : 623,2; encontró 624,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $t_R$ = 4,55 min (Método 5).

EJEMPLO 31

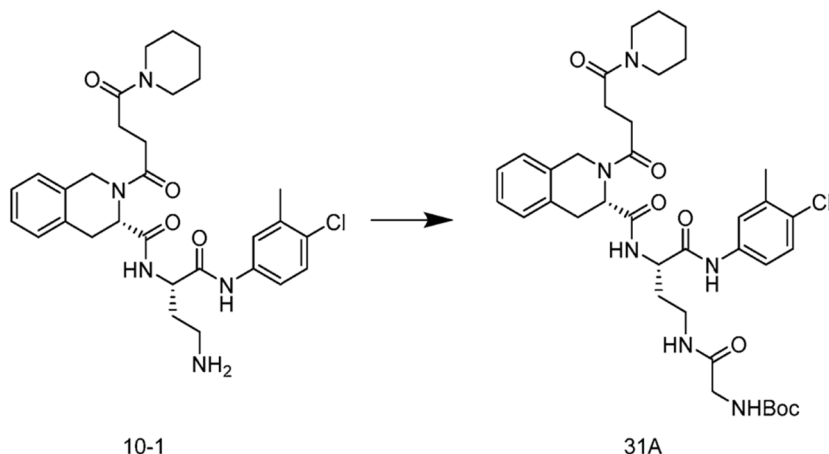
(S)-N-((S)-4-(2-AMINOACETAMIDO)-1-((4-CLORO-3-METILFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-(PIPERIDIN-1-IL)BUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 31-1)

[0454]



Paso 31A: Síntesis de (2-(((S)-4-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido) butil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 31A)

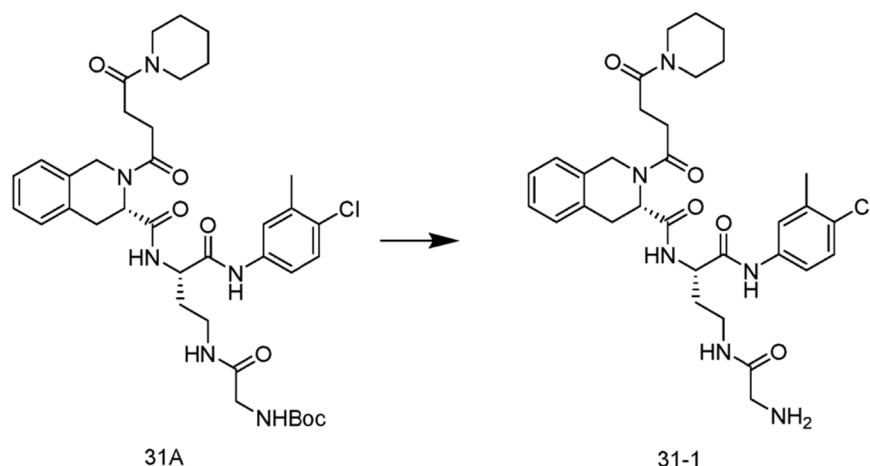
[0455]



[0456] Una solución del Compuesto 10-1 (120 mg, 0,21 mmol) y ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acético (55,5 mg, 0,32 mmol) en DCM (4 mL) se trató con DIPEA (184 ml, 1,06 mmol) y HATU (161 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y solución acuosa de HCl 1 M (5 ml). La capa orgánica se lavó con solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL) antes de que las capas acuosas agrupadas se extrajeran con DCM (20 mL). Los compuestos orgánicos agrupados se pasaron a través de un separador de fases. El producto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar el producto como un aceite amarillo pegajoso. El solvente se eliminó *al vacío* y el aceite amarillo pegajoso se secó en el desecador a 40 °C durante la noche. Al producto se le añadió MTBE (2 ml) y se sonicó durante 30 segundos. El filtrado se decantó y el proceso se repitió 4 veces. El disolvente residual se eliminó *al vacío* para proporcionar 36 mg (22 %) del Intermedio 31A como un sólido esponjoso blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>: 724,3; encontró 725,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 6,83 min (Método 5).

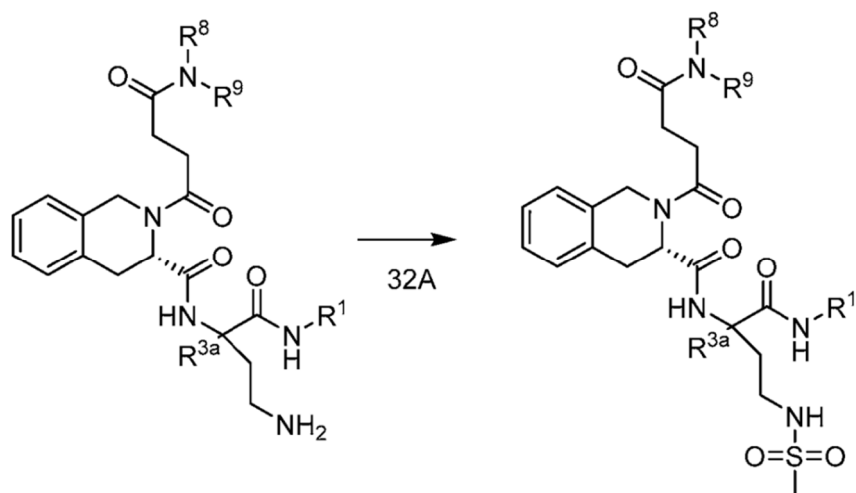
Paso 31B: Síntesis de (S)-N-((S)-4-(2-aminoacetamido)-1-((4-cloro-3-metilfenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 31-1)

[0457]



[0458] El intermedio 31A (30 mg, 0,04 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (0,3 ml). Después de agitar a ta durante 2 h, el disolvente se eliminó *al vacío* y se disolvió en tolueno y se volvió a concentrar (2 x 10 ml). El residuo se recogió en DCM (10 ml) y se sat. ac. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) antes de que se separaran las capas. La capa orgánica se lavó con solución sat. ac. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Las capas acuosas agrupadas se extrajeron con DCM (10 ml) y los orgánicos se pasaron a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía (NH<sub>3</sub> 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar 4 mg (15 %) del Compuesto 31-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 624,3; encontró 625,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,12 min (Método 5).

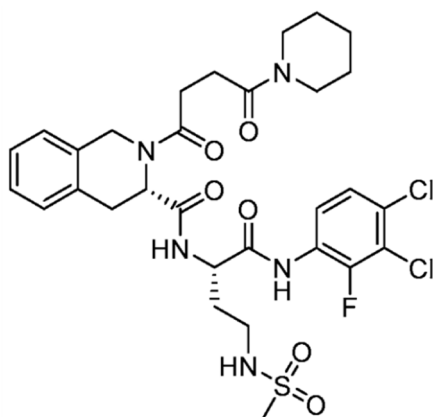
Esquema 32



## EJEMPLO 32

(S)-N-((S)-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-4-(METILSULFONAMIDO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-OXO-4-(PIPERIDIN-1-IL)BUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 32-1)

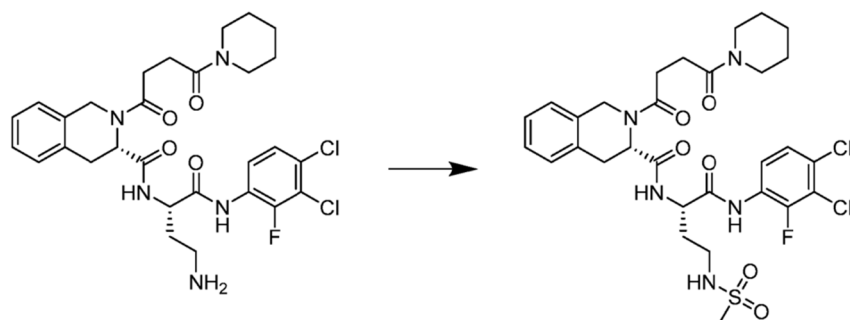
[0459]



32-1

Paso 32A: Síntesis de (S)-N-((S)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-(metilsulfonamido)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 32-1)

[0460]



32-1

**[0461]** Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (14,04 ml, 0,18 mmol) a una solución de (S)-N-((S)-4-amino-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (preparado *mediante* el Esquema 15, 110 mg, 0,18 mmol) y DIEA (63,2 ml, 0,36 mmol) en DCM (1,8 ml). Después de 2 h, se añadió DCM (4 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna flash (MeOH/DCM) proporcionó un sólido incoloro que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash de fase inversa usando (carbonato de amonio/acetonitrilo) para proporcionar 29 mg (23 %) del Compuesto 32-1 como un sólido incoloro. CLEM [m/z] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 683,2; encontró 683,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 6,47 min (Método 5).

**[0462]** Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 32 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 32 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup> apropiados.

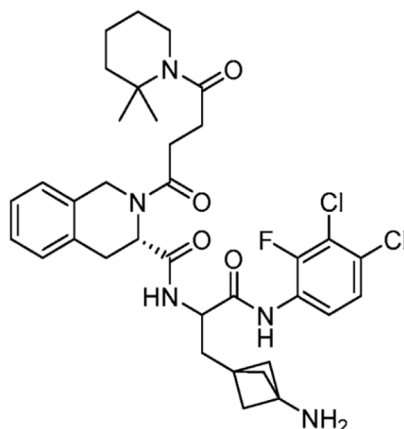
Tabla 32

Nº comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo retención CLEM	de de	Método de pureza
32-1		683,2	683,9	6,47		5
32-2		645,2	646	6,27		5

### EJEMPLO 33

(3S)-N-(3-(3-AMINOBIICLO[1.1.1]PENTAN-1-IL)-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-1-OXOPROPAN-2-IL)-2-(4-(2,2-DIMETILPIPERIDIN-1-IL)-4-OXOBUTANOIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 33-1)

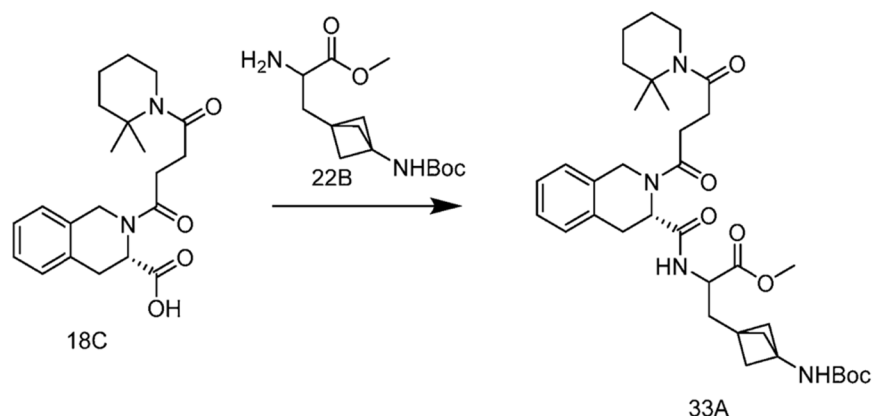
**[0463]**



33-1

**Paso 33A:** Síntesis de 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((*S*)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidina)-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)propanoato de metilo (Intermedio 33A)

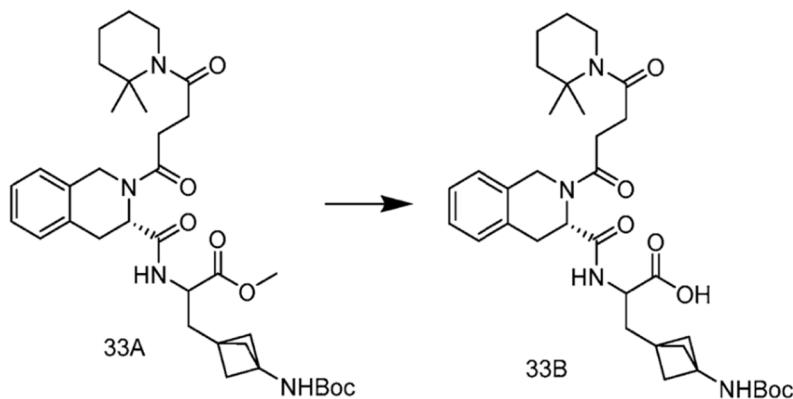
[0464]



**[0465]** En un matraz que contenía el Intermedio 18C (0,24 g, 0,56 mmol), el Intermedio 22B (0,18 g, 0,63 mmol) y DIPEA (0,30 mL, 1,73 mmol) en DCM (11,5 mL, 0,56 mmol) a 0 °C se añadió HATU (0,656 g, 1,73 mmol). Después de 1,5 ha 0 °C, se añadió HCl 1 M (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min, luego se pasó a través de un separador de fases. La capa acuosa se lavó adicionalmente con DCM (20 mL), los extractos orgánicos se combinaron, concentraron y purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 0,362 g (94 %) del Intermedio 33A como un sólido blanquecino. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 638,4; encontró 639,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,56 min (Método 4).

**Paso 33B:** Síntesis de ácido 3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-((*S*)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidina)-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)propanoico (Intermedio 33-B)

[0466]

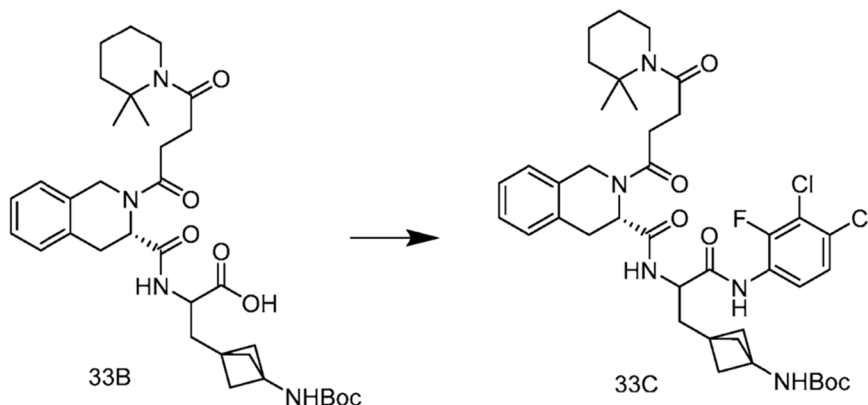




**[0467]** Se añadió LiOH (0,02 g, 0,85 mmol) a una solución del Intermedio 33A (0,362 g, 0,57 mmol) en una mezcla de THF (3,8 ml) y agua (1,4 ml). Después de agitar durante 2 horas a 0°C, el solvente se eliminó *al vacío* y el material crudo se repartió entre ac. HCl 1 M (5 ml) y DCM (5 ml). Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para dar el compuesto deseado que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 624,4; encontró 625,6 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 1,54 min (Método 4).

**Paso 33C: Síntesis de (3-(3-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-2-((S)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-3-oxopropil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 33-C)**

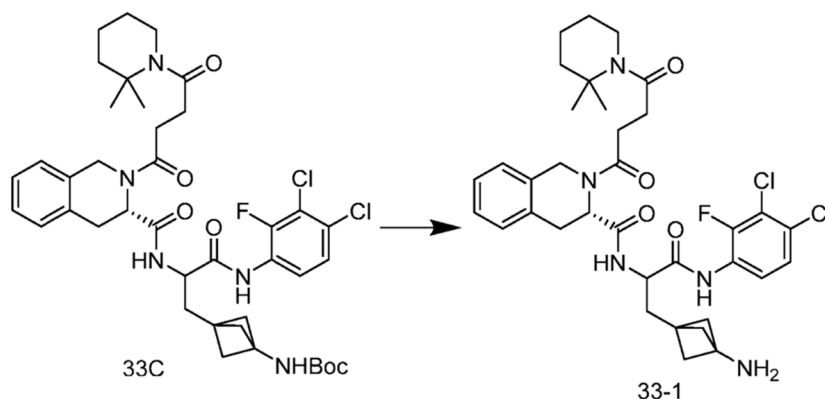
**[0468]**



**[0469]** En el vial que contiene el Intermedio 33B (0,354 g, 0,57 mmol), 3,4-dicloro-2-fluoroanilina (0,122 g, 0,68 mmol) y DIEA (0,297 mL, 1,7 mmol) en DCM (11,33 mL) a 0°C se añadió HATU (0,646 g, 1,7 mmol). Después de 1,5 h a 0°C, se añadió HCl 1 M (10 ml) y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Los extractos orgánicos se recogieron, concentraron y purificaron mediante cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 0,315 g (68,5 %) del Intermedio 33C como un sólido blanquecino. CLEM [m/z] calculado para C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 785,3; encontró 786,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 3,03 min (Método 4).

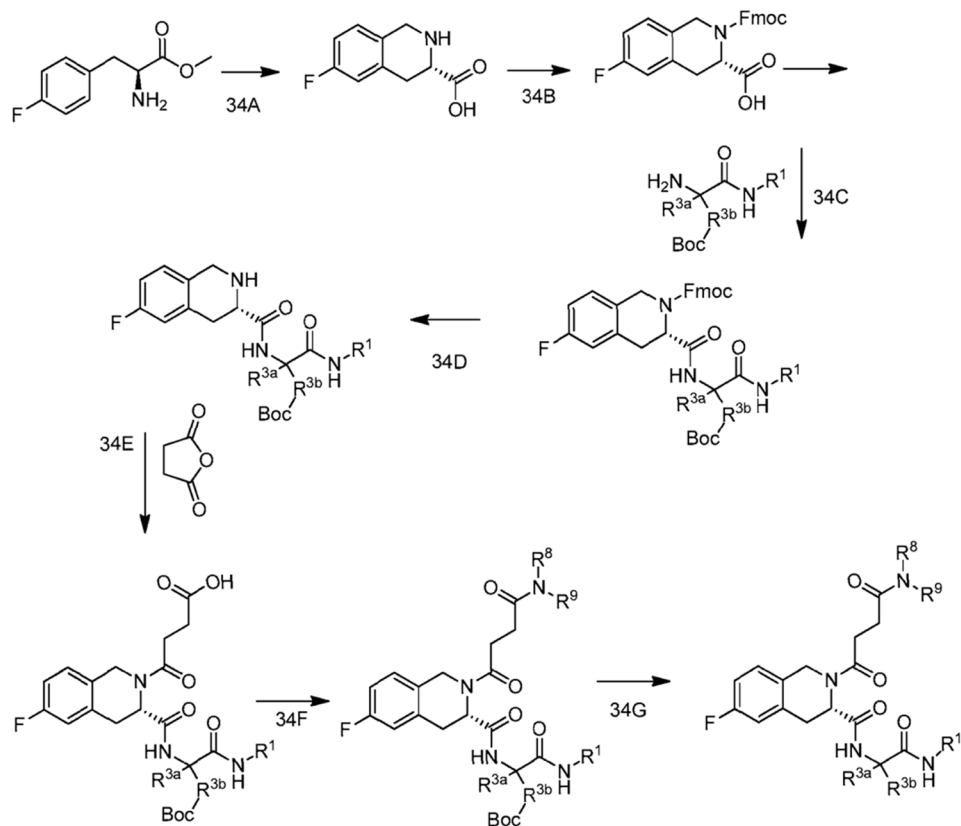
**Paso 33D: Síntesis de (3S)-N-(3-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 33-1)**

**[0470]**



**[0471]** Una solución del Intermedio 33C (0,315, 0,40 mmol) en DCM (2 mL, 31,1 mmol) se trató con TFA (0,308 mL, 4,0 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el crudo se repartió entre DCM (10 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La mezcla se pasó a través de un separador de fases y los extractos orgánicos se concentraron y purificaron por cromatografía (MeOH (NH<sub>3</sub> al 1 %)/DCM) para proporcionar 0,09 g (31 %) del Compuesto 33-1 como un sólido blanquecino. CLEM [m/z] calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 685,3; encontró 686 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 6,76 min (Método 5).

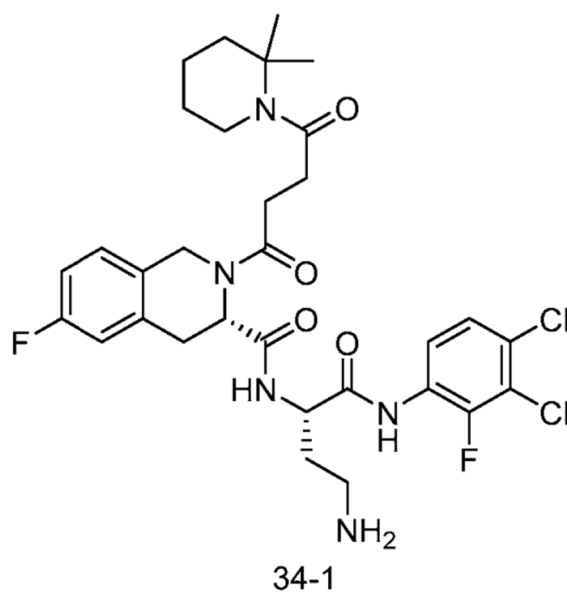
## Esquema 34



## EJEMPLO 34

(S)-N-((S)-4-AMINO-1-((3,4-DICLORO-2-FLUOROFENIL)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-IL)-2-(4-(2,2-DIMETILPIPERIDINA-1-IL)-4-OXOBUTANOIL)-6-FLUORO-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 34-1)

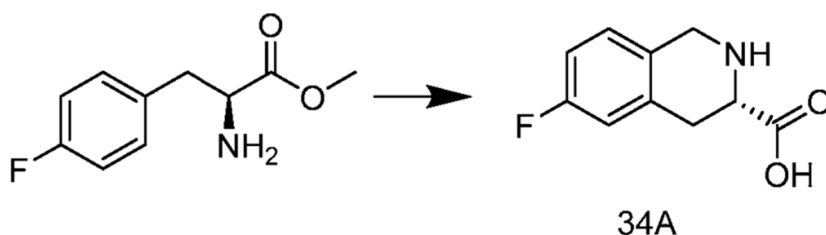
[0472]



34-1

Paso 34A: Síntesis de ácido (S)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 34A)

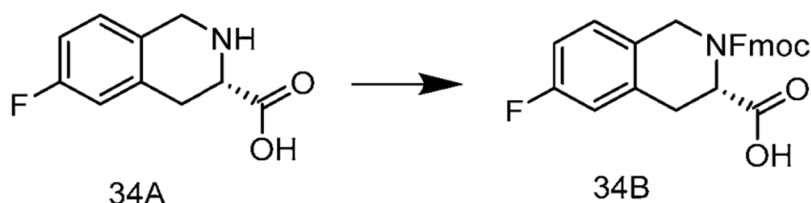
[0473]



[0474] A una suspensión de ácido (S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propanoico, HCl (250 mg, 1,14 mmol) en HCl concentrado (2500  $\mu$ l, 82 mmol) se añadió formaldehído en agua (1000  $\mu$ l, 13,4 milimoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se trituro con MTBE y se filtró para proporcionar 261 mg (94 % de rendimiento) del Intermedio 34A como un sólido amarillo. CLEM [m/z] calculado para  $C_{10}H_{10}FNO_2$ : 195,1; encontró 196,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R$  = 0,41 min (Método 4).

Paso 34B: Síntesis del ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Intermedio 34B)

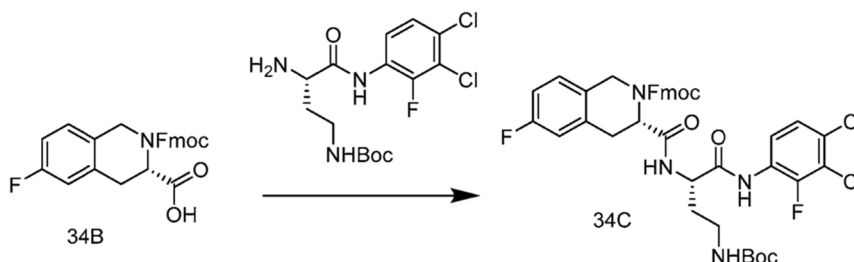
[0475]



[0476] A una solución del Intermedio 34A (261 mg, 1,13 mmol) y  $NaHCO_3$  (2250  $\mu$ l, 4,51 mmol) en THF (3 mL) y agua (2 mL) se añadió (9H-fluoren-9-il)metil carbonocloridato (350 mg, 1,35 milimoles). Después de 2 h, la reacción se diluyó con una solución acuosa 1 M de HCl (20 mL) y se extrajo con EA (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ( $MgSO_4$ ), filtraron y concentraron *al vacío* para dar 501 mg de material crudo que se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para dar 260 mg (48 %) de Intermedio 34B como un aceite incoloro. CLEM [m/z] calculado para  $C_{25}H_{20}FNO_4$ : 417,1; encontró 418,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R$  = 2,59 min (Método 4).

Paso 34C: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metilo (S)-3-(((S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoil)-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (intermedio 34C)

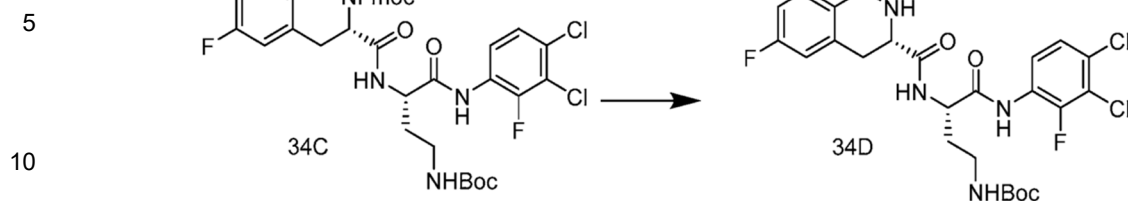
[0477]



[0478] El intermedio 34B (0,135 g, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). A esta solución se añadieron (S)-*tert*-butil (3-amino-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-4-oxobutil)carbamato (preparado mediante el Esquema 4, 0,123 g, 0,32 mmol), DIEA (0,169 mL, 0,97 mmol) y HATU (0,135 g, 0,36 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM (3 ml) y se inactivó con agua (3 ml). Las capas se separaron y los extractos orgánicos se concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 0,17 g (64 %) de Intermedio 34C como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para  $C_{40}H_{38}Cl_2F_2N_4O_4$ : 778,2; encontró 800,9  $[M+Na]^+$ ,  $t_R$  = 3,10 min (Método 4).

Paso 34D: Síntesis de ((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-3-((S)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 34D)

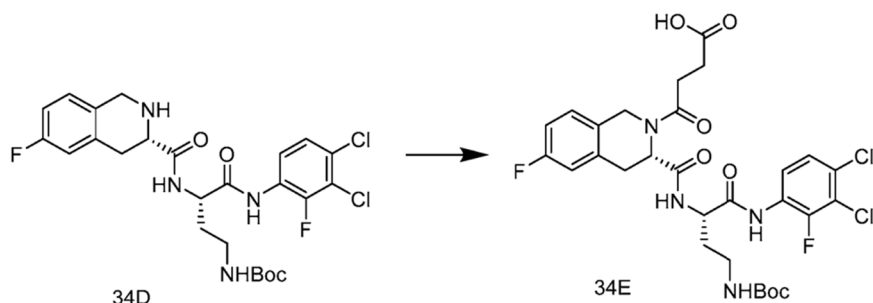
[0479]



[0480] El intermedio 34C (0,170 g, 0,22 mmol) se agitó en DCM (2 ml) y dietilamina (1 ml, 9,6 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (5 ml). La cromatografía del residuo resultante (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM) proporcionó 0,060 g (44,6 %) del Intermedio 34D como un sólido beige. CLEM [m/z] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 556,2; encontró 557,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,87 min (Método 4).

Paso 34E: Síntesis de ácido 4-((S)-3-(((S)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamoyl)-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-oxobutanoico (intermedio 34E)

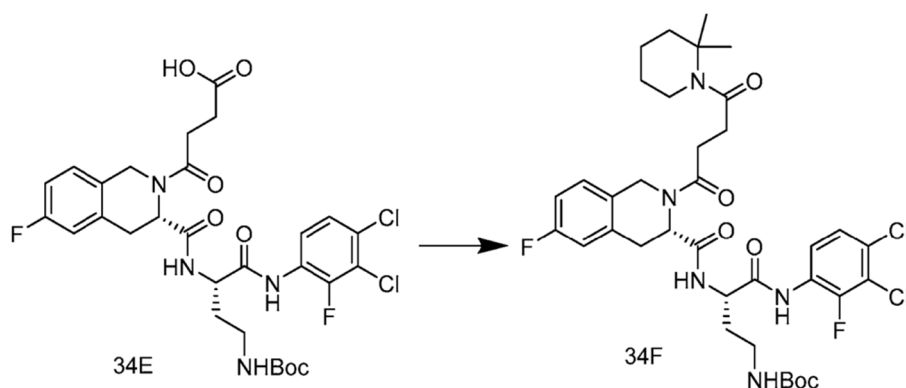
[0481]



[0482] Se añadió anhídrido succínico (11 mg, 0,11 mmol) a una solución del Intermedio 34D (60 mg, 0,11 mmol) y DIEA (0,056 mL, 0,32 mmol) en DCM (2 mL) a ta. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con solución ac. HCl (3 ml). La fase orgánica se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía (EA/isohexano) para proporcionar 56 mg (76 %) del Intermedio 34E como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 656,2; encontró 678,9 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,35 min (Método 4).

Paso 34F: Síntesis de ((S)-4-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-3-((S)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidina-1-il)-4-oxobutanoil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamido)-4-oxobutil)carbamato de terc-butilo (Intermedio 34F)

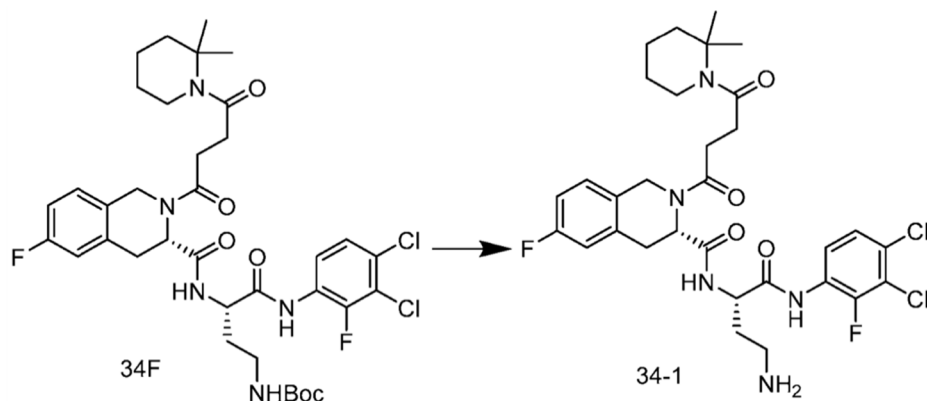
[0483]



[0484] Se añadió HATU (42 mg, 0,11 mmol) a una solución de 2,2-dimetilpiperidina (15 µl, 0,11 mmol), Intermedio 34E (56 mg, 0,09 mmol) y DIEA (45 µl, 0,26 mmol) en DCM (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con solución ac. HCl (3 ml). La fase orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar 64 mg (100 %) del Intermedio 34F como un aceite amarillo que se llevó adelante sin más purificación o análisis. CLEM [m/z] calculado para C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 751,3; encontró 752 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2,35 min (Método 4).

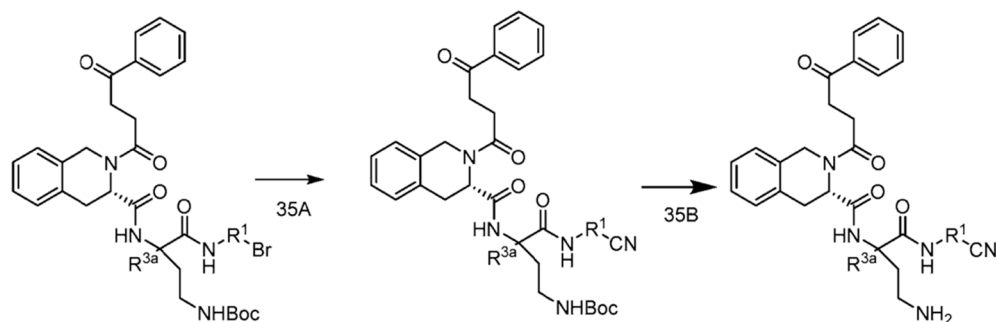
Paso 34G: Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((3,4-dicloro-2-fluorofenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 34-1)

[0485]



[0486] El intermedio 34F (61 mg, 0,09 mmol) se agitó en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (4 ml). La cromatografía del residuo resultante (MeOH (NH<sub>3</sub> 0,7 M)/DCM) proporcionó 7 mg (13 %) del Compuesto 34-1 como un sólido blanco. CLEM [m/z] calculado para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 651,2; encontró 652,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 4,79 min (Método 5).

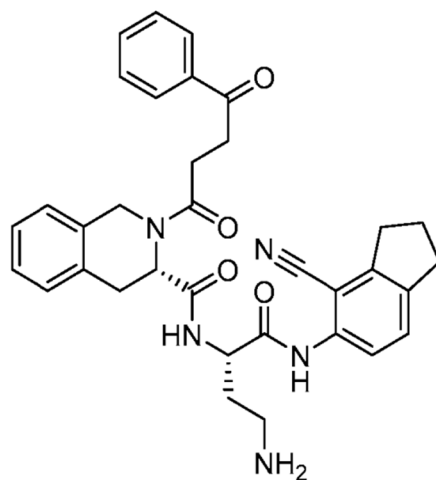
#### Esquema 35



#### EJEMPLO 35

(S)-N-((S)-4-AMINO-1-((4-CIANO-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-ILO)AMINO)-1-OXOBUTAN-2-ILO)-2-(4-OXO-4-FENILBUTANOILO)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA (COMPUESTO 35-1)

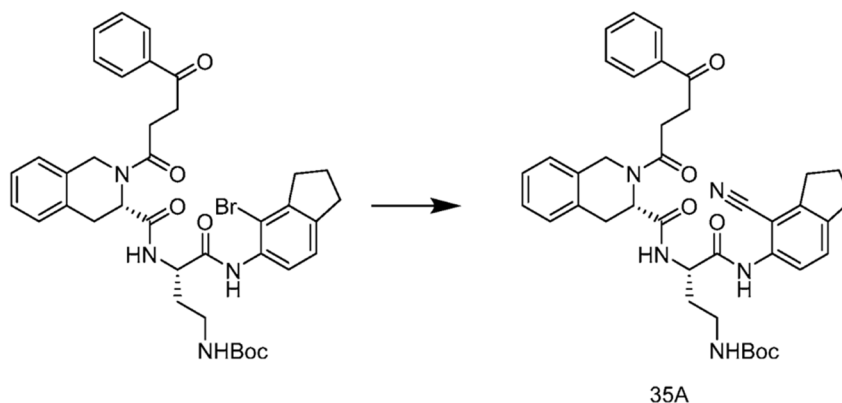
[0487]



35-1

Paso 35A: Síntesis de ((S)-4-((4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 35A)

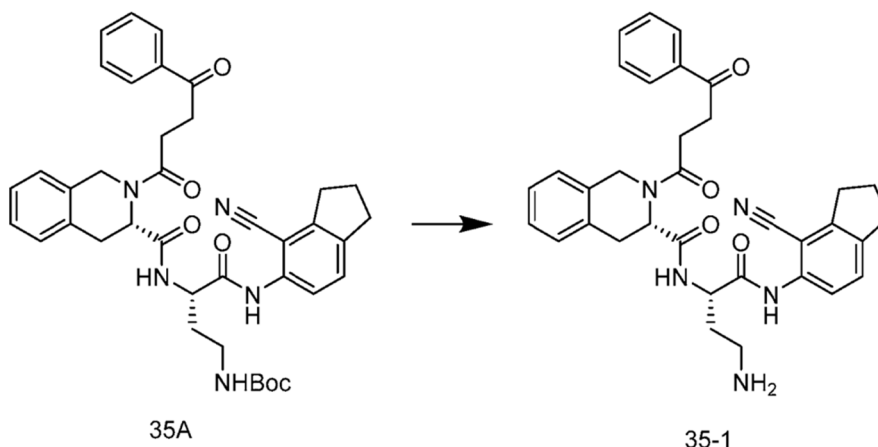
[0488]



[0489] A una solución agitada de ((S)-4-((4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-oxo-3-((S)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxamido)butil)carbamato de *tert*-butilo (preparado a través del Esquema 4 usando 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina, 200 mg, 0,27 mmol) en DMF, se añadió CuCN (29 mg, 0,33 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 140 °C, se agitó durante la noche, se dejó enfriar a ta, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se separó y luego se secó (NaSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el solvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 123 mg (66 %) del Intermedio 35A. CLEM [m/z] calculado para C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 677,3; encontró 678,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 5,35 min (Método 4).

Paso 35B: Síntesis de (S)-N-((S)-4-amino-1-((4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-1-oxobutan-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxamida (Compuesto 35-1)

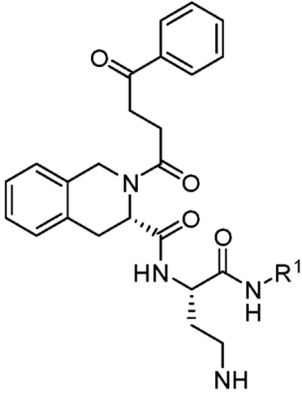
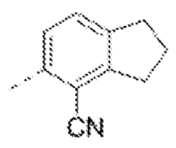
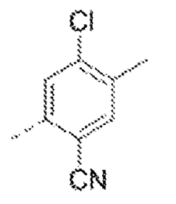
[0490]



[0491] A una solución del Intermedio 35 A (100 mg (0,15 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL). Después de 20 min, se eliminaron los disolventes y el residuo se purificó mediante CLAR preparatoria. Las fracciones se combinaron, concentraron y liofilizaron a partir de MeOH/H<sub>2</sub>O para proporcionar 34 mg (44 %) del Compuesto 35-1 CLEM [m/z] calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 577,3; encontrado 578,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 5,31 min (Método 4).

[0492] Siguiendo los procedimientos establecidos en el Esquema 35 anterior, los compuestos de la siguiente Tabla 35 se prepararon usando los reactivos R<sup>1</sup> apropiados.

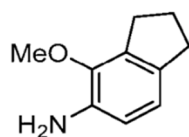
Tabla 35

						
Nº comp.	R <sup>1</sup>	Cálculo EM	EM (MH) <sup>+</sup>	Tiempo retención CLEM	de de	Método de pureza
35-1		577,3	578,3	1 1,35		1
35-2		585,2	586,3	4,18		5

## EJEMPLO 36

4-METOXI-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-AMINA (INTERMEDIO 36-1)

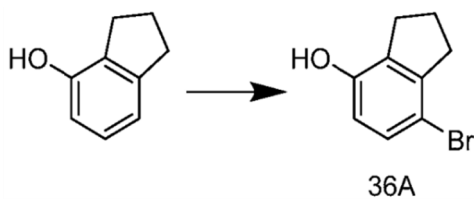
[0493]



36-1

Paso 36A: Síntesis de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (Intermedio 36A)

[0494]



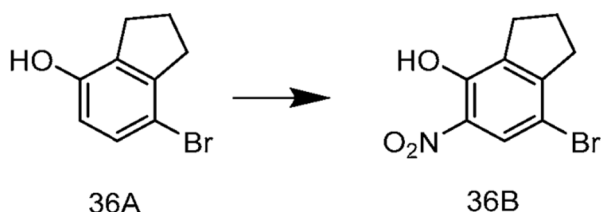
36A

[0495] Se añadió una solución 2 M de Br<sub>2</sub> (519 mg, 3,3 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1,5 ml) a una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (400 mg, 3,0 mmol) en DCM (11ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía

para proporcionar 200 mg (31 %) del Intermedio 36A. CLEM [m/z] calculado para  $C_9H_9BrO$ : 212,0; encontró 213,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 5,14$  min (Método 4).

Paso 36B: Síntesis de 7-bromo-5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (Intermedio 36B)

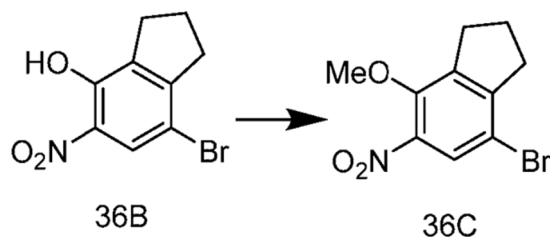
[0496]



[0497] Se disolvió el intermedio 36A (1,64 g, 7,7 mmol) en AcOH (2,3 ml) y  $H_2O$  (0,46 ml). Después de enfriar a  $5^\circ C$ , se añadió gota a gota  $HNO_3$  fumante (0,13 ml) en AcOH (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a  $5^\circ C$ , se diluyó con  $H_2O$ , se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 400 mg (20 %) del Intermedio 36B. CLEM [m/z] calculado para  $C_9H_8BrNO_3$ : 257,0; encontró 258,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 5,13$  min (Método 4).

Paso 36C: Síntesis de 7-bromo-4-metoxi-5-nitro-2,3-dihidro-1H-indeneno (Intermedio 36C)

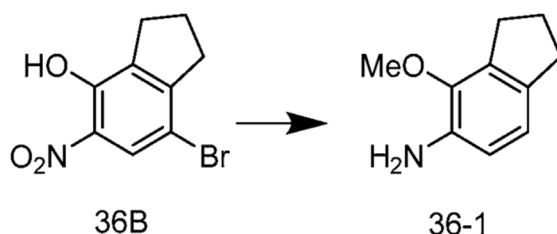
[0498]



[0499] Al intermedio 36B (350 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (375 mg, 2,7 mmol) y  $CH_3I$  (290 mg, 2 mmol). Después de agitar durante la noche, el solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con  $H_2O$ , se secó ( $Na_2SO_4$ ), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 200 mg (54 %) del Intermedio 36C. CLEM [m/z] calculado para  $C_{10}H_{10}BrNO_3$ : 271; encontró 272,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 5,73$  min (Método 4).

Paso 36D: Síntesis de 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 36-1)

[0500]



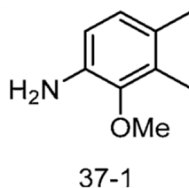
[0501] Se disolvió el intermedio 36B (200 mg, 0,74 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml) y se añadió Pd/C al 10 % (200 mg). La mezcla de reacción se purgó con  $H_2$  y se agitó bajo  $H_2$  durante 24 h. Después de la filtración y evaporación *al vacío*, se obtuvo un sólido que se recristalizó en éter para dar 70 mg (58 %) del Intermedio 36-1 como un sólido gris. CLEM [m/z] calculado para  $C_{10}H_{13}NO$ : 163,1; encontró 164  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2,45$  min (Método 4).

**EJEMPLO 37**

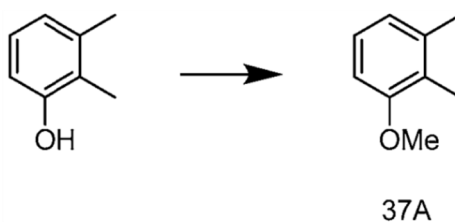
**2-METOXI-3,4-DIMETILANILINA (INTERMEDIO 37-1)**



[0502]

Paso 37A: Síntesis de 2,3-dimetilfenol (Intermedio 37A)

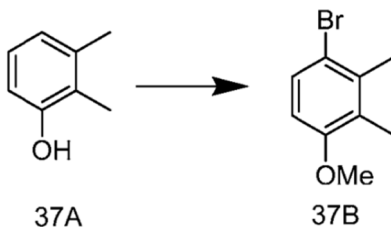
[0503]



[0504] Se añadieron  $K_2CO_3$  (11 g, 79,7 mmol) y  $CH_3I$  (8,7 g, 61,4 mmol) a una solución de 2,3-dimetilfenol (5 g, 41 mmol) en DMF (20 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con  $H_2O$ , se secó ( $Na_2SO_4$ ), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 4,1 g (74 %) del Intermedio 37A. No se obtuvieron datos analíticos.

Paso 37B: Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-2,3-dimetilbenceno (Intermedio 37B)

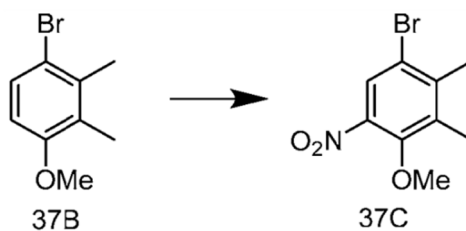
[0505]



[0506] Se añadió una solución de  $BR_2$  (5,3 g, 33,2 mmol) en  $CCl_4$  (15 mL) a una solución del Intermedio 37B (4,1 g, 30,2 mmol) en DCM (100 mL) y la solución resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía para proporcionar 1,7 g (26 %) del Intermedio 37B.  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ): 7,33 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Paso 37C: Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-2,3-dimetilbenceno (Intermedio 37C)

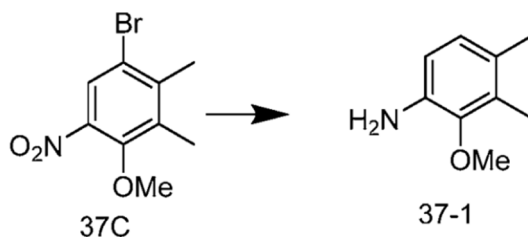
[0507]



[0508] Se disolvió el intermedio 37B (1,5 g, 7 mmol) en AcOH (9,2 ml) y H<sub>2</sub>O (1,6 ml). Después de enfriar a 5°C, se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> fumante (0,49 ml) en AcOH (3,6 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 5 °C, se añadió H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 1,2 g (66 %) del Intermedio 37C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>: 259,0; encontró 261,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 5,60 min (Método 4).

Paso 37D: Síntesis de 2-metoxi-3,4-dimetilanilina (Intermedio 37-1)

[0509]

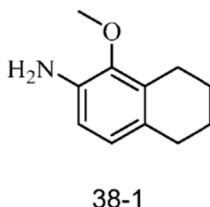


[0510] Se disolvió el intermedio 37C (1,0 g, 3,9 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió Pd/C al 10 % (0,2 g) y la mezcla se lavó abundantemente con H<sub>2</sub> y se agitó durante 24 h en una atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar un sólido que se cristalizó en éter dietílico para proporcionar 0,2 g (34 %) del Intermedio 37-1 como un sólido gris. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO: 151,0; encontró 152 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 2,31 min (Método 4).

EJEMPLO 38

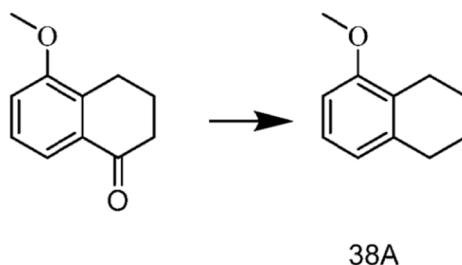
1-METOXI-5,6,7,8-TETRAHIDRONAFTALENO-2-AMINA (INTERMEDIO 38-1)

[0511]



Paso 38A: Síntesis de 5-metoxi-L2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 38A)

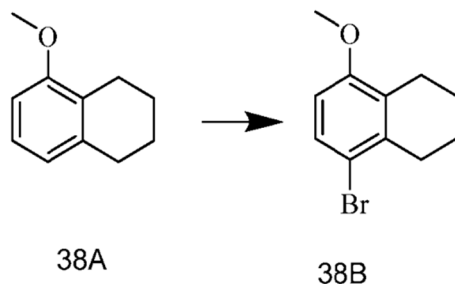
[0512]



[0513] A una solución de 5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3 g, 1,7 mmol) en MeOH (60 ml) y THF (16 ml) se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % /C (0,5 g). La solución se desgasificó con N<sub>2</sub>, luego se agitó bajo H<sub>2</sub> (1 atm) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía para dar 1,5 g (54 %) del Intermedio 38A. CLEM [m/z] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O: 162,1; no se observa m/z; t<sub>R</sub>= 6,14 min (Método 4).

Paso 38B: Síntesis de 5-bromo-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 38B)

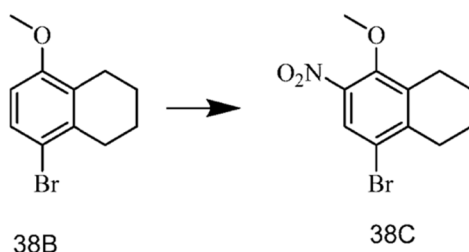
[0514]



**[0515]** Se añadió una solución de Br<sub>2</sub> (1,6 g, 10,2 mmol) en CCl<sub>4</sub> (3 mL) a una solución del Intermedio 38A (1,5 g, 9,3 mmol) en DCM (20 mL) y la solución resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía para proporcionar 1,2 g (54 %) del Intermedio 38B. CLEM [m/z] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO: 240,1; encontró 241,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 6,5 min (Método 4).

Paso 38C: Síntesis de 8-bromo-5-metoxi-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Intermedio 38C)

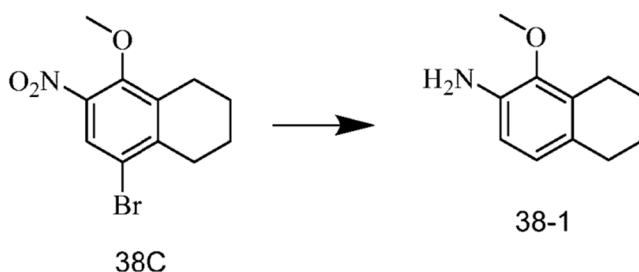
**[0516]**



**[0517]** El intermedio 38B (1,2 g, 5,0 mmol) se disolvió en AcOH (5 ml) y se enfrió a 5 °C. Se añadió HNO<sub>3</sub> fumante (0,41 ml) en AcOH (1 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 5 °C y luego se añadió H<sub>2</sub>O. La solución se extrajo con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 0,85 g (60 %) del Intermedio 38C. CLEM [m/z] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>: 285,0; encontrado 286,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>= 5,42 min (Método 4).

Paso 38D: Síntesis de 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina (Intermedio 38-1)

**[0518]**

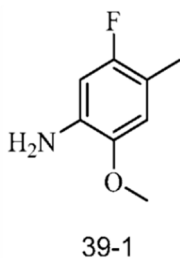


**[0519]** Se disolvió el intermedio 38C (0,85 g, 2,97 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió Pd/C al 10 % (200 mg) y la mezcla se lavó abundantemente con H<sub>2</sub> y se agitó durante 24 h en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de la filtración y evaporación *al vacío*, se obtuvo un sólido que se cristalizó en éter dietílico para dar 200 mg (38 %) del Intermedio 38-1 como un sólido gris. CLEM [m/z] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO: 177,1; encontró 178,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,8 min (Método 4).

EJEMPLO 39

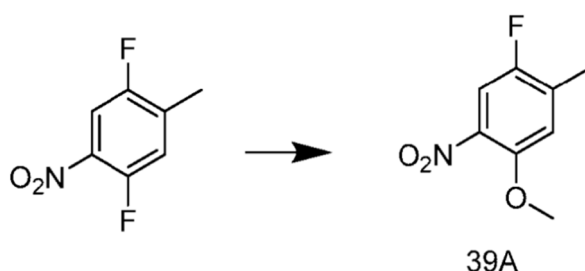
5-FLUORO-2-METOXI-4-METILANILINA (INTERMEDIO 39-1)

[0520]



Paso 39A: Síntesis de 1-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (Intermedio 39A)

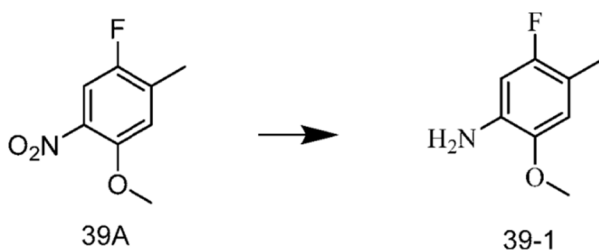
[0521]



[0522] A una suspensión de NaH (200 mg, 5 mmol) en THF (10 mL) se le añadió gota a gota MeOH (203 mL, 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 1,4-difluoro-2-metil-5-nitrobenceno (865 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. El contenido se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con NaOH diluido, luego con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 640 mg (68 %) del Intermedio 39A. CLEM [m/z] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FNO: 185,1; encontró 186,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4,2 min (Método 4).

Paso 39B: Síntesis de 1-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (Intermedio 39-1)

[0523]

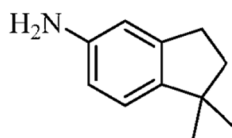


[0524] A una solución de Fe (1290 mg, 23 mmol), AcOH (0,4 mL), THF (2,4 mL) y H<sub>2</sub>O se añadió el Intermedio 39A (425 mg, 2,3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h y luego se enfrió a ta. El sólido se recogió y se diluyó con EA. La mezcla se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó, se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 294 mg (83 %) del Intermedio 39-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FNO: 155,1; encontró 156,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,26 min (Método 4).

EJEMPLO 40

1,1-DIMETIL-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-AMINA (INTERMEDIO 40A)

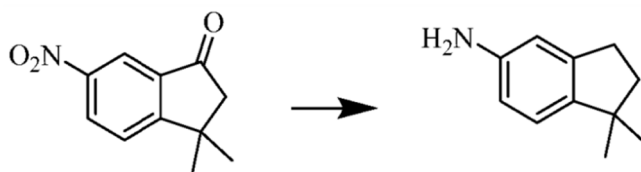
[0525]



40-1

Paso 40A: Síntesis de 1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 40-ii)

[0526]



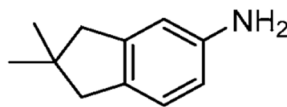
40-1

[0527] Se disolvió 3,3-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (600 mg, 2,93 mmol) en MeOH (5 ml) y Pd/C (20 % en peso, 0,2 eq) y  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  (0,37 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se purgó con  $\text{H}_2$  y la mezcla se agitó durante 24 h en una atmósfera de  $\text{H}_2$ . La mezcla se filtró, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía para proporcionar 200 mg (42 %) del Intermedio 40-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ : 161,1; encontró 162,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=3,11$  min (Método 4).

EJEMPLO 41

2,2-DIMETIL-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-AMINA (INTERMEDIO 41-1)

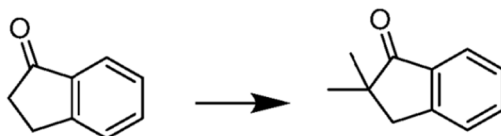
[0528]



41-1

Paso 41A: Síntesis de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 41A)

[0529]

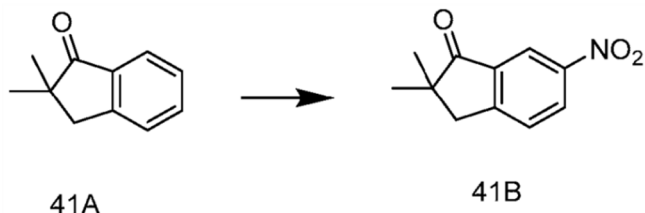


41A

[0530] A una solución enfriada (0 °C) de NaH (1,9 g, 47 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,5 g, 19 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min antes de añadir gota a gota MeI (3,5 ml, 57 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, luego se inactivó con MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EA. La capa orgánica se recogió, se secó sobre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 2,8 g (90 %) del Intermedio 41A. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$ : 160,1; encontró 161,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=4,3$  min (Método 4).

Paso 41B: Síntesis de 2,2-dimetil-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermedio 41B)

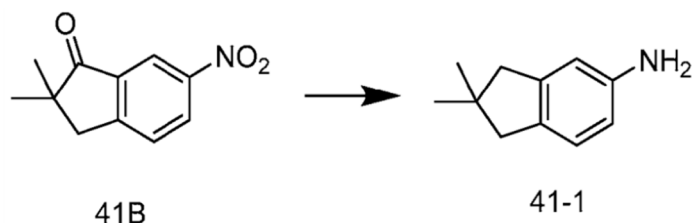
[0531]



[0532] A una solución del Intermedio 41A (600 mg, 3,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{KNO}_3$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ , luego se calentó a  $ta$  y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con hielo, se extrajo con EA, luego se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 680 mg (88 %) del Intermedio 41B. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : 205,1; encontró 206,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=4,2$  min (Método 4).

Paso 41C: Síntesis de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 41-1)

[0533]

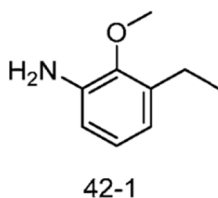


[0534] El intermedio 41B (680 mg, 3,3 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (6 ml) y THF (1 ml). Se añadieron Pd/C al 10 % (800 mg, 3,32 mmol) y ácido metanosulfónico (280  $\mu\text{l}$ , 4,3 mmol). La mezcla se enjuagó con  $\text{N}_2$  y se purgó, luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de  $\text{H}_2$ . La mezcla se filtró, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía (EA/Hexanos). El material resultante se disolvió en EA, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El material resultante se volvió a cromatografiar (MeOH/DCM) para proporcionar 400 mg (75 %) del Intermedio 41-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ : 161,1 encontrado 162,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=3,61$  min (Método 4).

EJEMPLO 42

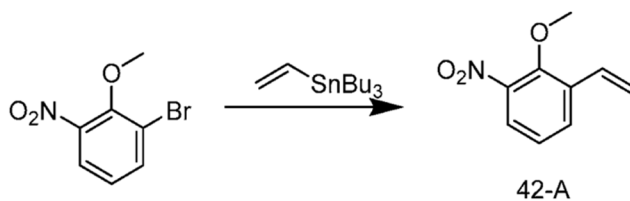
3-ETIL-2-METOXIANILINA (INTERMEDIO 42-1)

[0535]



Paso 42A: Síntesis de 2-metoxi-1-nitro-3-vinilbenceno (Intermedio 42A)

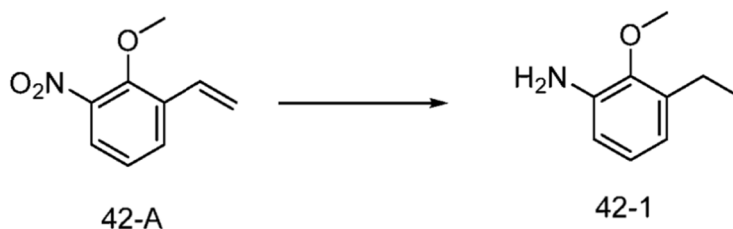
[0536]



**[0537]** Se añadieron a un matraz de 50 ml 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (1 g, 4,31 mmol), tributil(vinil)estannano (1,26 ml, 4,31 mmol) y tolueno (8 ml). La mezcla se desgasificó durante 1 min mediante burbujeo de N<sub>2</sub>. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104 mg, 0,22 mmol) a la mezcla, que se purgó de nuevo burbujeando con N<sub>2</sub> durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C bajo N<sub>2</sub> durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y se inactivó con KF 1M (aq), luego se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía (EA/Hexano) para dar 500 mg (65 %) del Intermedio 42A, que se usó sin evaluación analítica adicional.

Paso 42B: Síntesis de 3-etil-2-metoxianilina (Intermedio 42-1)

**[0538]**



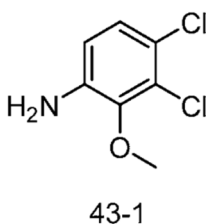
**[0539]** A un matraz que contenía el intermedio 42A (500 mg, 2,8 mmol) se añadió Pd/C (10 %, 500 mg, 0,28 mmol) y MeOH (8 ml). El matraz se colocó al vacío durante 1 min, luego se conectó un globo de H<sub>2</sub> y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

**[0540]** La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 420 mg (99 %) del Intermedio 42-1 que se usó sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO: 151,1 encontrado 152,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,9 min (Método 4).

**EJEMPLO 43**

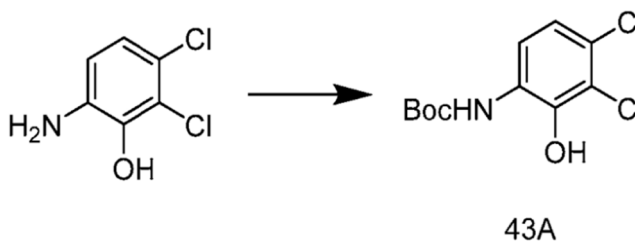
**3,4-DICLORO-2-METOXIANILINA (INTERMEDIO 43-1)**

**[0541]**



Paso 43A: Síntesis de (3,4-dicloro-2-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 43A)

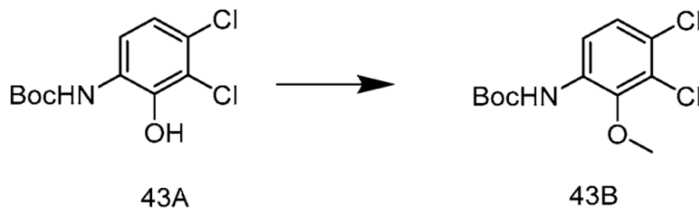
**[0542]**



**[0543]** A una solución de 6-amino-2,3-diclorofenol (100 mg, 0,57 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (370 mg, 1,7 mmol) y  $\text{ZnCl}_2$  (77 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con EA y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 116 mg (74 %) del Intermedio 43A. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ : 277,0 encontrado 278,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=5,33$  min (Método 4).

Paso 43B: Síntesis de (3,4-dicloro-2-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 43B)

**[0544]**



**[0545]** A una solución en agitación del Intermedio 43A (173 mg, 0,62 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (129 mg, 0,93 mmol). Se añadió MeI (58  $\mu\text{l}$ , 0,93 mmol) después de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se diluyó con EA y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se recogió, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 95 mg (52 %) del Intermedio 43B. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ : 291,0, encontrado 294,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=5,81$  min (Método 4).

Paso 43C: Síntesis de 3,4-dicloro-2-metoxianilina (Intermedio 43-1)

**[0546]**

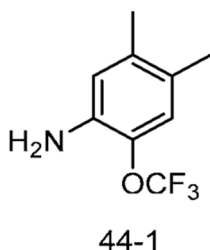


**[0547]** A una solución del Intermedio 43B (95 mg, 0,32 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, luego se diluyó con DCM y se concentró varias veces para eliminar el TFA residual para proporcionar 51 mg (62 %) del Intermedio 43-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$ : 191,0, encontrado 192,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=4,18$  min (Método 4).

EJEMPLO 44

4,5-DIMETIL-2-(TRIFLUOROMETOXI)ANILINA (INTERMEDIO 43-1)

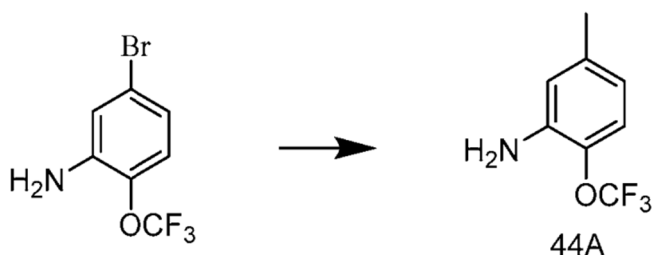
**[0548]**



Paso 44A: Síntesis de 5-metil-2-(trifluorometoxi)anilina (Intermedio 44A)

**[0549]**

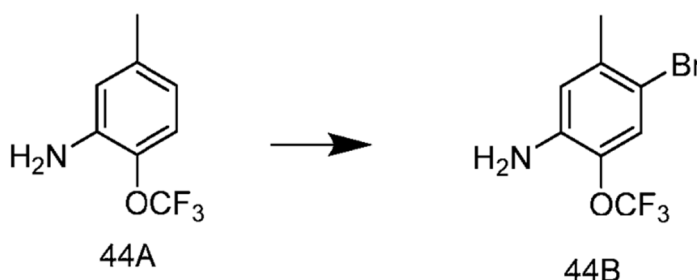




**[0550]** Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina (2 g, 7,8 mmol),  $K_2CO_3$  (2,7 g, 19,5 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (50 % en THF, 4,4 ml, 15,6 mmol) en dioxano (60 ml) durante 20 min con  $N_2$ . Se añadió  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (319 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se desgasificó más durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de celite, se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 1,49 g (74 %) del Intermedio 44A. CLEM [m/z] calculado para  $C_8H_8F_3NO$ : 191,1 encontrado 192,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=4,22$  min (Método 4).

Paso 44B: Síntesis de 4-bromo-5-metil-2-(trifluorometoxi)anilina (Intermedio 44B)

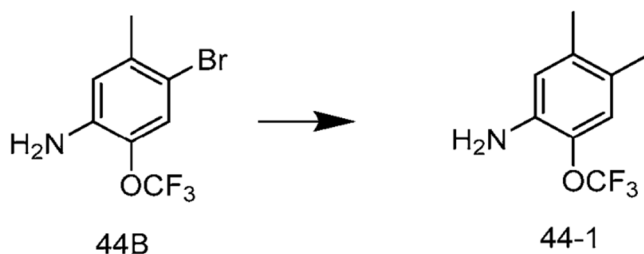
**[0551]**



**[0552]** Se disolvió el intermedio 44A (1,11 g, 5,8 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió una solución de  $Br_2$  (330  $\mu$ L, 6,4 mmol) en  $CCl_4$  (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y el sólido residual se filtró y se lavó con hexano. A continuación, el sólido lavado se disolvió en DCM y se lavó con  $NaHCO_3$  (acuoso) para proporcionar 1,31 g (83,8 %) del Intermedio 44B. CLEM [m/z] calculado para  $C_8H_7BrF_3NO$ : 269,0 encontrado 270,4  $[M+H]^+$ ,  $t_R=5,18$  min (Método 4).

Paso 44C: Síntesis de 4,5-dimetil-2-(trifluorometoxi)anilina (Intermedio 44-1)

**[0553]**

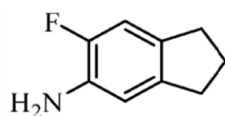


**[0554]** Una mezcla del Intermedio 44B (1,3 g, 4,9 mmol),  $K_2CO_3$  (1,7 g, 12,2 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (50 % en THF, 2,7 ml, 9,7 mmol) en dioxano (60 ml) se desgasificó durante 20 min con burbujeo de  $N_2$ . Se añadió  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (197 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se desgasificó más durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h, luego se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de celite y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía (EA/Hexano) para proporcionar 602 mg (60 %) del Intermedio 44-1. CLEM [m/z] calculado para  $C_9H_{10}F_3NO$ : 205,1 encontrado 206,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R=4,16$  min (Método 4).

EJEMPLO 45

6-FLUORO-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-AMINA (INTERMEDIO 45-1)

[0555]



45-1

Paso 45A: Síntesis de 5-fluoro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermedio 45A)

[0556]



45A

[0557] Se añadió gota a gota  $\text{HNO}_3$  fumante (31,3 mmol) a 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,7 g, 31,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El residuo bruto resultante (2 g, 33 %) se secó a alto vacío y se usó sin purificación adicional. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_3$ : 195,0 encontrado 196,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , t R = 3,15 min (Método 4).

Paso 45B: Síntesis de 6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 45-1)

[0558]



45A

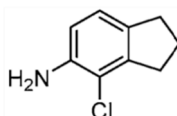
45-1

[0559] A una solución de Intermedaite 45A (1,3 g, 6,7 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (10 mL) se le añadió  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (0,83 g, 8,66 mmol) seguido de Pd/C (10 %, 650 mg). La mezcla de reacción se evacuó y se rellenó con  $\text{H}_2$ . La mezcla se agitó durante la noche en una atmósfera de  $\text{H}_2$ . La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 614 mg (61 %) del Intermedio 45-1. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}$ : 151,1 encontrado 152,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , t<sub>R</sub>=7,83 min (Método 5).

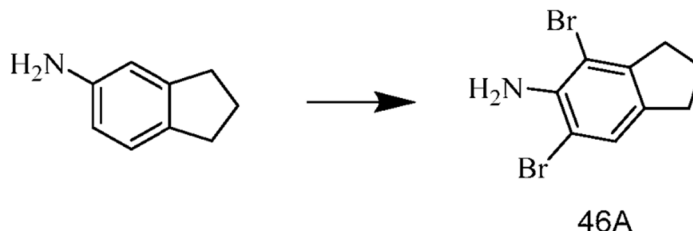
EJEMPLO 46

4-CLORO-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-5-AMINA (INTERMEDIO 46-1)

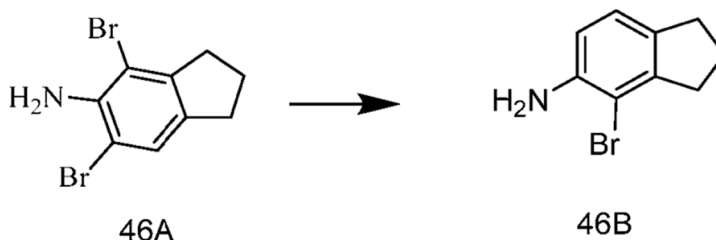
[0560]



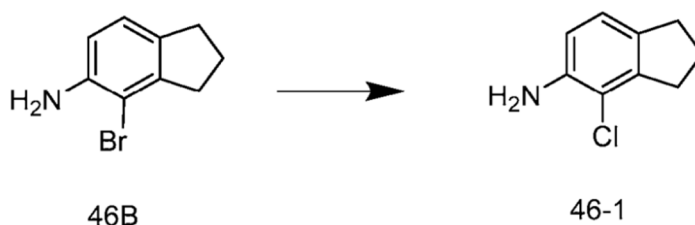
46-1

Paso 46A: Síntesis de 4,6-dibromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 46A)**[0561]**

**[0562]** Se añadió Br<sub>2</sub> (3,0 g, 18,8 mmol) a una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (2,5 g, 18,8 mmol) en AcOH (100 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a ~20 ml. Se añadieron DCM y H<sub>2</sub>O. La mezcla se neutralizó a pH~5 con NaHCO<sub>3</sub> (sat). El DCM se separó y se concentró. El material bruto resultante se purificó por cromatografía para proporcionar 5,5 g (55 %) del Intermedio 46A. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N: 288,9 encontrado 289,9 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=6,08 min (Método 4).

Paso 46B: Síntesis de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 46B)**[0563]**

**[0564]** A una solución del Intermedio 46A (6,4 g, 22,2 mmol) en AcOH (30 mL) y HCl (cono) (24 mL) se añadió cloruro de estaño (6 g, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 30 min y luego se enfrió a ta. Los disolventes se eliminaron *al vacío*, se diluyeron con DCM y se neutralizaron con NaOH. La capa orgánica se recogió, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 3,76 g (81 %) del Intermedio 46B. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN: 211,0 encontrado 212,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3,81 min (Método 4).

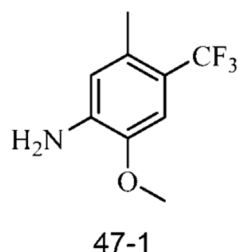
Paso 46C: Síntesis de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (Intermedio 46-1)**[0565]**

**[0566]** A un tubo sellado, se añadió Cu<sub>2</sub>O (70 mg, 0,5 mmol), Bu<sub>4</sub>NCl (2,62 g, 9,4 mmol), Intermedio 46B (1,0 g, 4,7 mmol), prolina (100 mg, 0,94 mmol) y EtOH (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó consecutivamente con solución sat. Luego se concentraron NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera. El residuo crudo resultante se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 103 mg (13 %) del Intermedio 46-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN: 167,1 encontrado 167,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3,42 min (Método 4).

## EJEMPLO 47

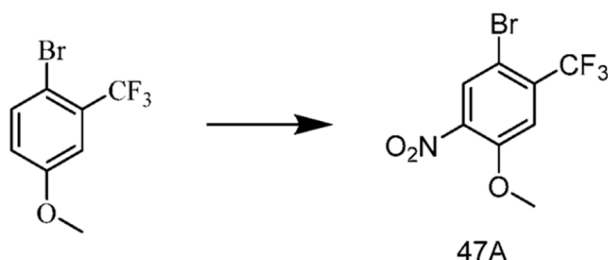
## 2-METOXI-5-METIL-4-(TRIFLUOROMETIL)ANILINA (INTERMEDIO 47-1)

[0567]



Paso 47A: Síntesis de 1-bromo-4-metoxi-5-nitro-2-(trifluorometil)benceno (Intermedio 47A)

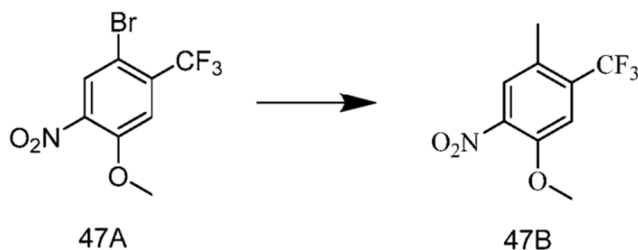
[0568]



[0569] A 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 7,88 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6 mL) a 0 °C se le añadió  $\text{KNO}_3$  (0,53 mL, 7,88 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se calentó a ta y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con hielo y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 500 mg (22 %) del Intermedio 47A. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NO}_3$ : 298,9 encontrado 300,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=5,01$  min (Método 4).

Paso 47B: Síntesis de 1-metoxi-4-metil-2-nitro-5-(trifluorometil)benceno (Intermedio 47B)

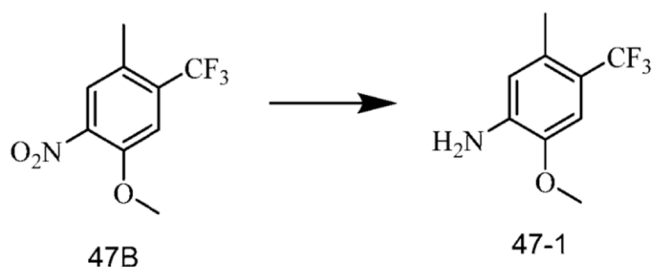
[0570]



[0571] Una mezcla del Intermedio 47A (500 mg, 1,67 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (691 mg, 5 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (420 mg, 3,34 mmol) en dioxano (30 mL) se desgasificó durante 20 min con  $\text{N}_2$ . Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{pddf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se desgasificó más durante 10 min. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía (EA/hexano) para proporcionar 250 mg (63 %) del Intermedio 47B. CLEM [m/z] calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$ : 235,1 encontrado 236,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=4,81$  min (Método 4).

Paso 47C: Síntesis de 2-metoxi-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Intermedio 47-1)

[0572]



**[0573]** A una solución de Fe (596 mg, 10,6 mmol), AcOH (0,092 mL), THF (1,5 mL) y H<sub>2</sub>O (1,5 mL) se añadió el Intermedio 47B (250 mg, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a ta. El sólido se recogió, se diluyó con EA y luego se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó, se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar 148 mg (68 %) del Intermedio 47-1. CLEM [m/z] calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO: 205,1 encontrado 206,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4,06 min (Método 4).

#### EJEMPLO 48

#### ENSAYOS BIOLÓGICOS

##### Ensayo CXCR3 cAMP

**[0574]** La línea celular cAMP Hunter™ CHOK1 CXCR3 Gi se adquirió de DiscoverRx. Las células se sembraron en una placa de ensayo blanca de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo/94 µl de tampón de ensayo (solución salina tamponada de Hank, HEPES 10 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1 %, pH 7,4) y se analizaron inmediatamente en suspensión. Se añadió forskolina a 20 mM (5 ml de solución madre 400 mM) simultáneamente con una curva de respuesta a la dosis de 12 puntos del compuesto a 0-10 mM (1 ml de solución madre 100x en DMSO al 100 %) y las células se incubaron durante 30 minutos. Se ejecuta una curva estándar de AMPc como control de ensayo. Se incluyó una respuesta a la dosis de CXCL11 para determinar la eficacia máxima. La detección directa de AMPc se llevó a cabo utilizando el kit de AMPc DiscoveryRx HitHunter de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y la luminiscencia se leyó utilizando un lector de placas SpectraMax M5.

##### Actividad CXCR3

**[0575]** Los datos de actividad para agonistas de CXCR3 representativos se muestran en la Tabla 36. El compuesto de ensayo de agonista de cAMP de CXCR3 CE<sub>50</sub> se indica de la siguiente manera: + indica actividad < 0,050 µM, ++ indica actividad entre 0,050 y 0,25 µM, +++ indica actividad entre 0,25 y 0,5 µM, y ++++ indica actividad > 0,5 µM.

Tabla 36

Actividad CXCR3

Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
1-1	++	1-3	++
1-2	+++	1-5	++++

Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
1-6	+++	1-27	+
1-7	++++	1-28	++
1-8	++++	1-29	+
1-9	++	1-30	+
1-10	++	1-31	+++
1-11	+++	1-32	+
1-12	+++	1-33	+
1-13	++	1-34	+
1-14	+	1-35	+++
1-15	+++	1-36	+
1-16	++	1-37	++
1-17	++	1-38	+
1-18	+	1-39	+
1-19	+++	2-1	++
1-20	++	2-2	+
1-21	++++	2-3	+
1-22	+++	2-4	++
1-23	++	2-5	+
1-24	++	2-6	++
1-25	+	2-7	+
1-26	+	2-8	++++

Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
2-9	++	2-30	++
2-10	+++	2-31	++
2-11	+++	2-32	+
2-12	+++	2-33	+
2-13	++++	2-34	+
2-14	+	2-35	++
2-15	+	2-36	+++
2-16	+	2-37	++
2-17	++	2-38	+
2-18	+	2-39	+
2-19	+	2-40	+
2-20	++	2-41	++
2-21	+	2-42	++++
2-22	+	2-43	++
2-23	+	2-44	+
2-24	+	2-45	+++
2-25	+	2-46	+
2-26	+	2-47	+
2-27	++	2-48	++
2-28	+	2-49	+
2-29	+++	2-50	+++

Número de compuesto	Actividad
2-51	++
2-52	++
2-53	++
2-54	++++
2-55	+
2-56	+++
2-57	+
2-58	++
2-59	+++
2-60	++
2-61	++++
2-62	++
2-63	++
2-64	+++
2-65	++
2-66	+
2-67	+
2-68	++
2-69	++++
2-70	+++
2-71	++

Número de compuesto	Actividad
2-72	+
2-73	+
2-74	++
2-75	++
2-76	++
2-77	++
2-78	+
2-79	+
2-80	+++
2-81	++
2-82	+
3-1	++
3-2	+
3-3	+++
3-4	++
3-5	++
3-6	+++
3-7	+
3-8	+
3-9	+
3-10	++



Número de compuesto	Actividad
3-11	+++
3-12	++
3-13	++
3-14	+++
4-2	+++
4-3	+
4-4	+
4-5	++++
4-6	+
4-7	++++
4-8	+
4-9	++
4-10	++
4-11	++
4-12	++
4-13	++
4-14	+
4-15	+++
4-16	+
4-17	++++
4-18	++

Número de compuesto	Actividad
4-19	+
4-20	+
5-1	+
5-2	++
5-3	++
5-4	++
6-1	++
6-2	++
6-3	++
6-4	++
6-5	++
6-6	+
6-7	++
7-1	++
7-2	++
7-3	++
7-4	+++
7-5	++++
7-6	++
7-7	++
7-8	+

Número de compuesto	Actividad
7-9	++++
8-1	+
8-2	+
8-3	+
8-4	+
8-5	+
8-6	++
8-7	+
9-1	+
10-1	+
10-2	++
10-3	+
10-4	+
10-5	+
10-6	+
10-7	+
10-8	+
10-9	+
10-10	+
10-11	+
10-12	+

Número de compuesto	Actividad
11-1	++++
11-2	+++
11-3	+
11-4	++
11-5	++++
11-6	+
12-1	++
12-2	+
12-3	++
12-4	+
12-5	+
12-6	++
12-7	+
12-8	++
12-9	++++
12-10	++
12-11	+
12-12	++++
12-13	+
12-14	++
12-15	++

Número de compuesto	Actividad
12-16	++++
12-17	++
12-18	++++
12-19	+++
12-20	+
12-21	+
12-22	+
12-23	+
12-24	+++
12-25	+
12-26	+
12-27	++
12-28	+
12-29	+
12-30	++
12-31	+
12-32	+
12-33	++
12-34	++
12-35	+
12-36	+

Número de compuesto	Actividad
12-37	++
12-38	+++
12-39	+
12-40	+
12-41	+
12-42	+
12-43	+
12-44	+
12-45	+
12-46	+
12-47	+
12-48	++
12-49	+
12-50	+
12-51	+
12-52	+
12-53	+
12-54	++
12-55	+
12-56	+
12-57	+

Número de compuesto	Actividad
12-58	+
12-59	+
12-60	+
12-61	+
12-62	+
12-63	+
12-64	+
12-65	+
12-66	+
12-67	+
12-68	+
12-69	+
12-70	++
12-71	+
12-72	+
12-73	+
12-74	+
12-75	+
12-76	+
12-77	+
12-78	+

Número de compuesto	Actividad
12-79	+
12-80	+
12-81	+
12-82	+++
12-83	++
12-84	+
12-85	++++
12-86	+++
12-87	+
12-88	+
12-89	++++
12-90	++
12-91	+
12-92	++
12-93	+
12-94	+
12-95	+
12-96	+
12-97	+
12-98	+
12-99	++

Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
12-100	+	12-121	+
12-101	++++	12-122	+
12-102	++	12-123	+
12-103	+	12-124	+++
12-104	+	12-125	++
12-105	++++	12-126	++
12-106	+++	12-127	++
12-107	++	12-128	+
12-108	++	12-129	+++
12-109	+++	12-130	+
12-110	+	12-131	+
12-111	+	12-132	++
12-112	+	12-133	++
12-113	+++	12-134	++
12-114	+	12-135	+
12-115	++++	12-136	+
12-116	++	12-137	++
12-117	++	12-138	+
12-118	+	12-139	+
12-119	+++	12-140	+
12-120	+	12-141	+

Número de compuesto	Actividad
12-142	+
12-143	+
12-144	+
12-145	+
12-146	++++
12-147	+
12-148	+++
12-149	+
12-150	+
12-151	+
12-152	+
12-153	+
12-154	+
12-155	+
12-156	+
12-157	+
12-158	+
12-159	+
13-1	+
13-2	++
13-3	++

Número de compuesto	Actividad
13-4	++
13-5	++
13-6	++++
13-7	++
14-1	+++
14-2	+
14-3	+
14-4	+
14-5	+++
14-6	+
14-7	++++
14-8	+
14-9	+++
14-10	++++
14-11	++
14-12	++
14-13	+++
14-14	++
14-15	+++
14-16	+++
14-17	+

Número de compuesto	Actividad
14-18	+
14-19	++
14-20	+++
14-21	++
14-22	+++
14-23	++
14-24	+
14-25	+
14-26	++
14-27	++++
14-28	+
14-29	+++
15-1	+
15-2	+
15-3	+
15-4	+
15-5	+
15-6	+
15-7	+
15-8	+
15-9	+

Número de compuesto	Actividad
15-10	+
15-11	+
15-12	+++
15-13	++++
15-14	++
15-15	+
15-16	+
15-17	++++
15-18	+
15-19	++
15-20	+
15-21	++
15-22	+
15-23	++
15-24	+++
15-25	+
15-26	+
15-27	+
15-28	++++
15-29	+
15-30	++

Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
15-31	+	15-52	+
15-32	+++	15-53	++
15-33	+	15-54	+
15-34	+	15-55	+
15-35	+	15-56	+
15-36	+	15-57	+
15-37	++	15-58	+
15-38	+	15-59	+
15-39	+++	15-60	+
15-40	++	15-61	+
15-41	++++	15-62	+
15-42	+++	15-63	+
15-43	+	15-64	++
15-44	+	16-1	+
15-45	+++	17-1	+
15-46	+	17-2	+++
15-47	+	17-3	++
15-48	+	17-4	++
15-49	+	18-1	+
15-50	+	19-1	+++
15-51	+	20-1	++



Número de compuesto	Actividad	Número de compuesto	Actividad
21-1	++	26-3	+
22-1	+	27-1	+
22-2	+++	27-2	+++
22-3	+	27-3	+
23-1	++++	27-4	+
23-2	++	27-5	+
23-3	+	27-6	++
23-4	++	27-7	+
23-5	+++	28-1	+
23-6	++	28-2	+
23-7	+++	28-3	+++
23-8	+++	29-1	++
23-9	++	30-1	++
24-1	++	31-1	+
24-2	++	32-1	++
25-1	++	32-2	+
25-2	++	33-1	+
25-3	+++	34-1	+
26-1	+	35-1	+
26-2	+	35-2	+

EJEMPLO 49

ENSAYOS DMPKFormulación y dosificación

**[0576]** Los compuestos se formularon en DMSO al 5 %/TweeN<sub>2</sub>0 al 5 % en H<sub>2</sub>O, se sonicaron, se sometieron a agitación vorticial y se pusieron en una placa de agitación durante la noche a un volumen de dosis de 10 ml/kg. Ratones Balb/C (Jackson Laboratories) o C57bl/6 (Taconic Biosciences) (8-9 semanas de edad) se aclimataron a la colonia durante 3 días antes de la dosificación. El agua y la comida se proporcionaron *ab libitum*. Los compuestos se administraron por sonda oral. Grupos de seis animales recibieron de 3 a 4 sangrados por día con un sangrado terminal. Los puntos de tiempo fueron 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h. El plasma se recogió mediante centrifugación y se analizó para determinar las concentraciones de fármaco.

#### Preparación de muestras de estudio y estándares para análisis por CL-EM/EM

**[0577]** Se tomaron alícuotas de 50 µl de plasma en una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos (2 ml) a la que se añadieron 5 µl de DMSO. Para los estándares, se añadieron 5 µl del compuesto de ensayo en DMSO a 10X la concentración estándar a 50 ml de matriz en blanco en una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos. Por ejemplo, para un estándar de 300 nM, la concentración de DMSO 10X fue de 3 mM. Las muestras de estudio que requieren dilución se diluyen con la matriz en blanco adecuada. Por ejemplo, para una dilución 10x, se agregan 5 µl de muestra de estudio a 45 µl de matriz en blanco. La proteína se precipitó de las muestras de estudio y los estándares con la adición de 150 µl de acetonitrilo. Después de colocar firmemente un mapa de placa limpio sobre la parte superior de la placa de 96 pocillos, se utilizó un agitador de sobremesa durante 1 minuto para garantizar la precipitación completa de la proteína. La proteína precipitada se sedimentó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 10 min a 20 °C y luego el sobrenadante transparente se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos y se volvió a centrifugar en las mismas condiciones para sedimentar cualquier material sólido que pudiera haberse transferido.

#### Análisis de muestras de estudio y estándares con CLEM con detección MRM

**[0578]** Se utilizaron un CLAR Agilent 1200 con bomba binaria y un Leap CTC con automuestreador de lavado rápido para introducir las muestras en el espectrómetro de masas. El método de cromatografía de fase inversa fue como se muestra en la siguiente Tabla 37.

Tabla 37

Tiempo (min)	% A: 0,1 % de ácido fórmico en agua	% B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo	Flujo (µL/min)
0	95	5	1000
0,5	95	5	1000
1,25	0	100	1000
2,5	0	100	1000
3	95	5	1000
4	95	5	1000

**[0579]** La columna utilizada fue una Phenomenex Luna C<sub>8</sub> 30x2 mm 5 mm con guardia de seguridad. La detección de masas se realizó mediante un Applied Biosystems 4000 Qtrap en modo MRM y la ionización se logró mediante electropulverización positiva con una temperatura de fuente de 500 °C. Las transiciones iónicas, el potencial de despolarización y las energías de colisión dependían del analito específico.

**[0580]** Las muestras preparadas se analizaron normalmente en orden cronológico inverso con curvas estándar entre paréntesis. Por lo general, se utilizaron al menos 6 estándares para la cuantificación con un porcentaje de precisión de +/- 15 % para todos los estándares, excepto en el LLOQ, donde se permitió un porcentaje de precisión de +/- 20 %. El perfil de tiempo de concentración se ajustó usando un modelo de un compartimento para el modo de dosificación aplicable usando Phoenix WinNonLin 6.4.

**[0581]** Los resultados de estos ensayos se presentan en las siguientes Tablas 38, 39 y 40.

Tabla 38

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS BALB/C, 10 MG/KG, PO, RATONES MACHO			
Nº comp.	Aclaramiento (mL/min/kg)	C <sub>max</sub> (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM * h)
A	BQL	0,004	BLQ
B	BQL	0,007	BLQ
1-20	527	0,23	0,53
1-25	782	0,07	0,34
1-26	41000	0,003	0,006
2-1	66	1,8	4,3
2-2	-	3,5	-
2-3	403	0,4	0,8
2-5	389	0,5	0,8
2-7	86	1,9	3,3
2-18	47	2,9	6,2
2-19	59	1,3	4,9
2-21	65	0,9	4,3
2-22	10	4,2	27
2-24	23	3,3	12,3
2-26	76	0,9	3,8
4-3	4627	0,03	0,06
4-4	10709	0,02	0,03
4-6	158	1,2	1,7
8-3	56	0,8	4,9
BQL: por debajo del límite de cuantificación (cantidad límite)			

Tabla 39

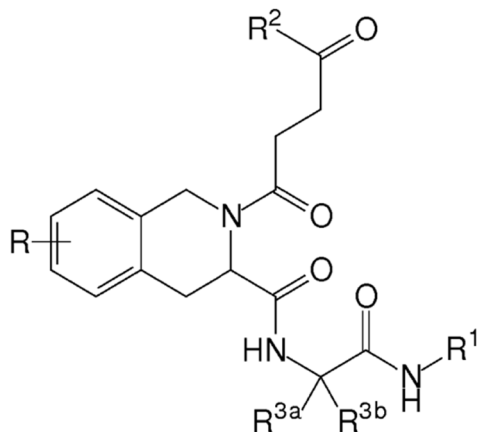
Propiedades farmacocinéticas C57BL/6, 10 mg/kg, PO, ratones macho			
Nº comp.	Aclaramiento (mL/min/kg)	C <sub>máx</sub> (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM * h)
A	BQL	0,002	BQL
B	9000	0,03	0,029
1-14	27000	0,006	0,011
2-2	176	0,9	1,7
2-15	37	0,97	7,5
2-22	19	2,9	15,1
2-24	38	1	7
4-6	2346	0,07	0,11
4-12	32	3,3	9
6-4	33	0,81	8,3
8-2	112	0,71	2,3
8-3	246	0,33	1,2
BQL: Por debajo del límite de cuantificación (cantidad límite)   ND: No determinado			

Tabla 40

Propiedades farmacocinéticas C57BL/6, 60 mg/kg, PO				
Nº comp.	Género de ratones	Aclaramiento (mL/min/kg)	Cmax (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM*h)
2-2	Masculino	266	2,7	6,7
2-23	Masculino	88	3,9	19
2-24	Masculino	58	3	29
2-47	Femenino	66	7,6	27,5
2-49	Femenino	131	7,1	14,1
2-55	Femenino	176	3	9,9
2-57	Femenino	393	1,5	4,4
4-14	Femenino	16	5,2	99
10-8	Femenino	431	1,5	3,9
10-9	Femenino	132	4,3	12,4
12-88	Femenino	280	3,1	6
12-100	Femenino	ND	0,37	BQL
12-114	Femenino	823	0,6	2,1
12-138	Femenino	851	0,5	1,8
12-152	Femenino	190	2,8	8,3
14-17	Femenino	22	22	78
14-18	Femenino	222	3,2	7,7
14-28	Femenino	47	5,2	33,8
15-2	Femenino	347	1,8	4,6
15-3	Femenino	666	0,6	2,4
15-6	Femenino	90	5,7	17,6
15-48	Femenino	98	6,7	16,3
15-62	Femenino	1100	0,6	1,4
18-1	Femenino	565	1,2	2,9
22-1	Femenino	34	7,3	48
27-3	Femenino	143	5,1	11,7
27-7	Femenino	92	4,3	17,6
BQL: Por debajo del límite de cuantificación (cantidad límite)   ND: No determinado				

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



I

o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R es hidrógeno, hidroxilo, ciano, halo o  $-OS(=O)_2R^6$ ;

R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo y está sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es arilo o heteroarilo y está sustituido con 0-3 grupos R<sup>5</sup>,

o R<sup>2</sup> es  $-NR^8R^9$ ;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>3b</sup> es un resto de carbono que contiene nitrógeno o amina, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno,

o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> tomados junto con el carbono al que están unidos forman un resto cíclico que contiene nitrógeno o amina de carbono, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son, cada vez que aparecen, ciano, halo, alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo, heterociclilo,  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)NR^6N^7$  o  $-NR^6R^7$ ;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada vez que aparecen, hidrógeno o alquilo; y

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>9</sup> es alquilo o arilo sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>,

o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup> y opcionalmente sustituido con oxo (=O) o tioxo (=S).

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es:

i) arilo sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>; o,

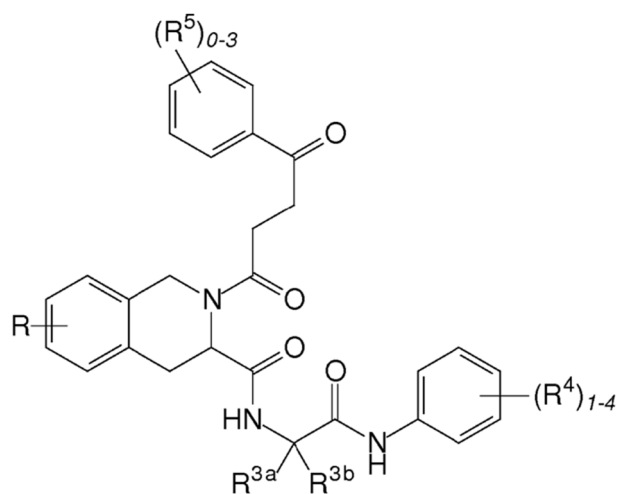
ii) heteroarilo sustituido con 0-4 grupos R<sup>4</sup>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es:

i) arilo sustituido con 0-3 grupos R<sup>5</sup>; o,

ii) heteroarilo sustituido con 0-3 grupos R<sup>5</sup>.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fenilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula II, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



II

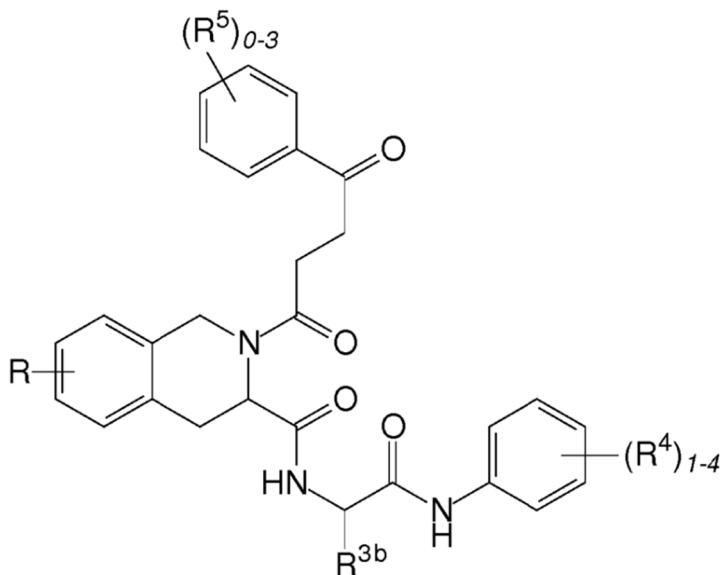
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- i) R<sup>1</sup> está sustituido con al menos dos grupos R<sup>4</sup>; o,
- ii) R<sup>1</sup> está sustituido con al menos tres grupos R<sup>4</sup>; o,
- iii) R<sup>1</sup> está sustituido con al menos tres grupos R<sup>4</sup> seleccionados individualmente de halo y alquilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> está sustituido con cero grupos R<sup>5</sup>.

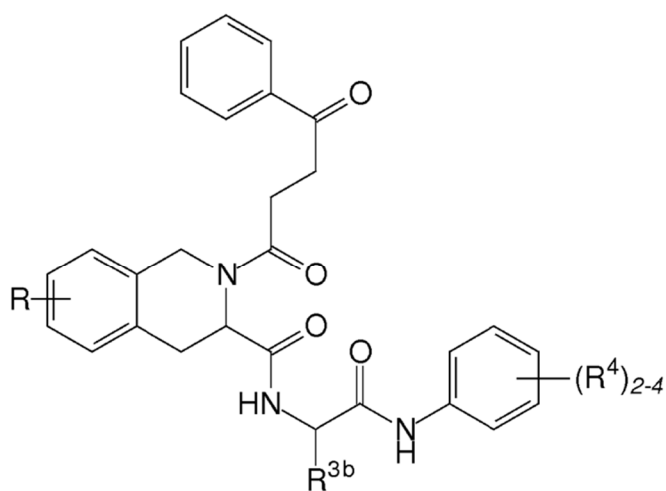
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

- i) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fenilo, R<sup>3a</sup> es hidrógeno, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula III, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



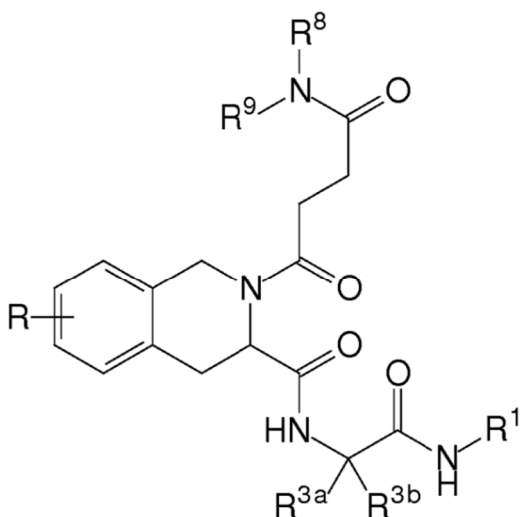
III;

- o,
- ii) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fenilo, R<sup>3a</sup> es hidrógeno, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula IV, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV;

o,  
iii)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y el compuesto tiene la estructura de Fórmula V, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

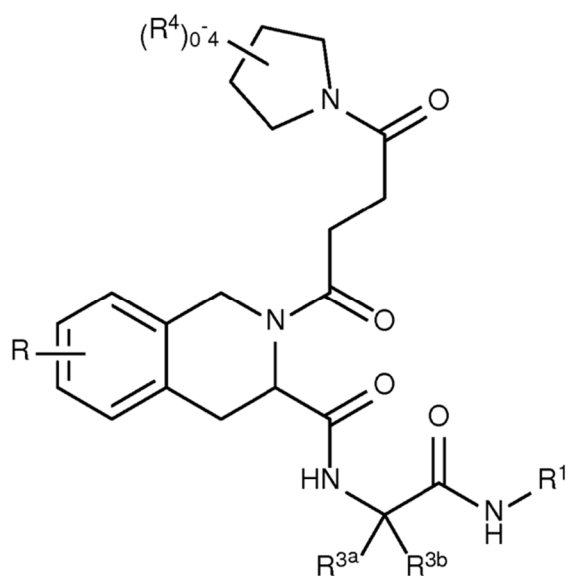


V;

opcionalmente en donde:

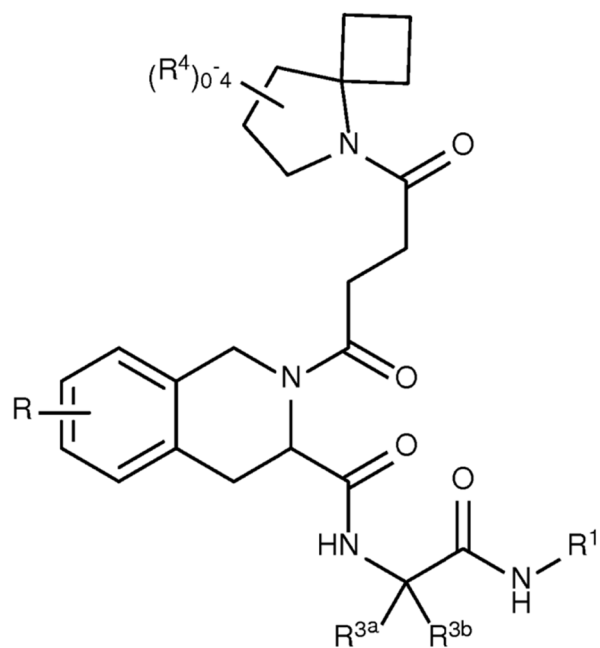
- a) en el compuesto de Fórmula V,  $R^8$  es hidrógeno o alquilo y  $R^9$  es alquilo o arilo sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ ; o,
- b) en el compuesto de Fórmula V,  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido con 0-4 grupos  $R^4$  y opcionalmente sustituido con oxo ( $=O$ ) o tioxo ( $=S$ );

o  
iv)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula VI, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



VI;

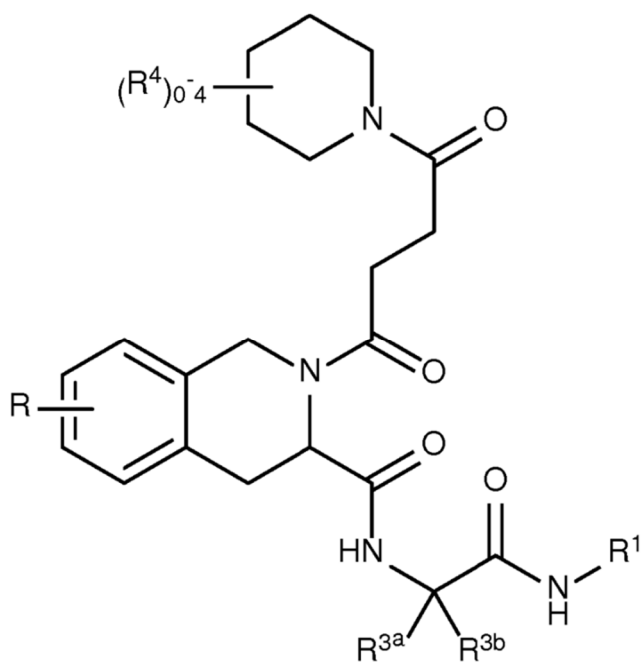
o,  
v)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula VII, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o farmacéuticamente aceptable sal del mismo:



VII;

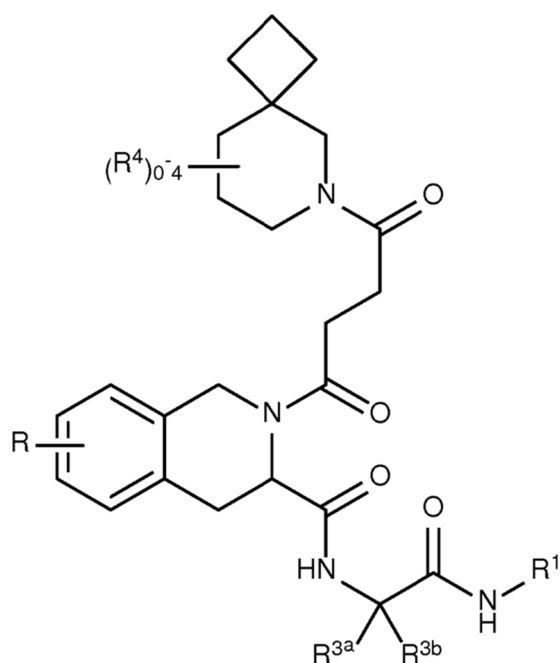
o,  
vi)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula VIII, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:





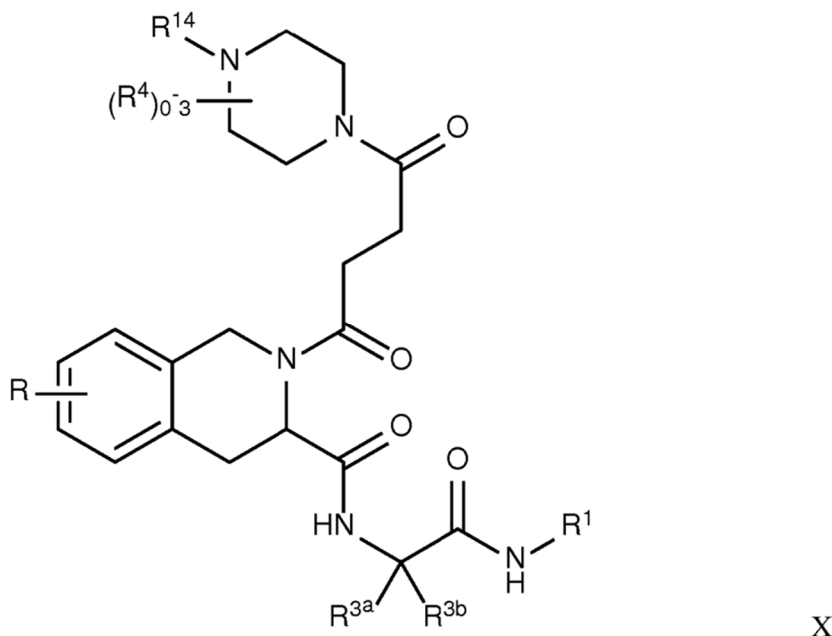
VIII;

o,  
vii)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula IX, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o farmacéuticamente aceptable sal del mismo:



IX;

o,  
viii)  $R^2$  es  $-NR^8R^9$  y  $R^8$  y  $R^9$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, y el compuesto tiene la estructura de Fórmula X, o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



donde  $R^{14}$  es H o  $R^4$ .

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^{3a}$  es hidrógeno y  $R^{3b}$  es un resto de carbono que contiene nitrógeno o amina, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 8 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{3b}$  es un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ , o donde  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{10}SO_2R^{11}$ , o un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4  $R^4$  y donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- i)  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{10}R^{11}$  o  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ , opcionalmente en el que  $R^{3b}$  es  $-(CH_2)_{2-4}NH_2$ ; o,
- ii)  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ ; o
- iii)  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$  o  $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ ; o,
- iv)  $R^{3b}$  es alquilo sustituido con un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

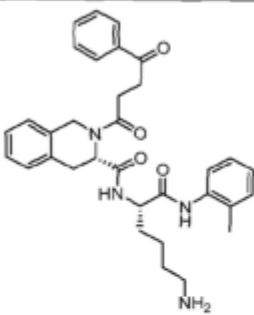
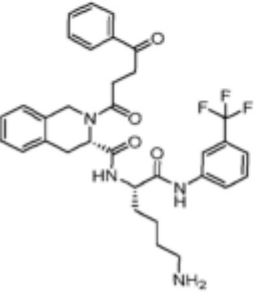
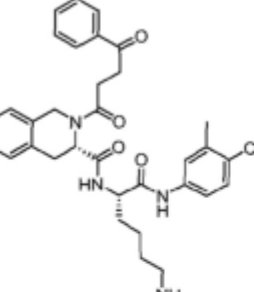
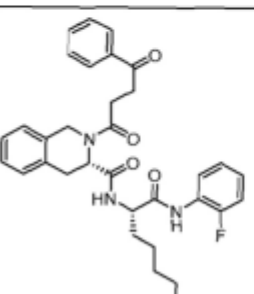
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  tomados junto con el carbono al que están unidos forman un resto cíclico que contiene nitrógeno o amina de carbono, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno; opcionalmente en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  tomados junto con el carbono al que están unidos forman un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido con 0-4 grupos  $R^4$ .

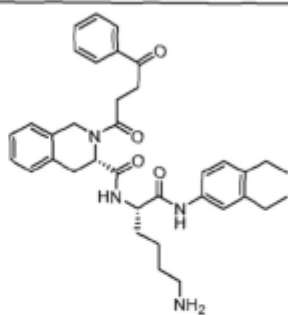
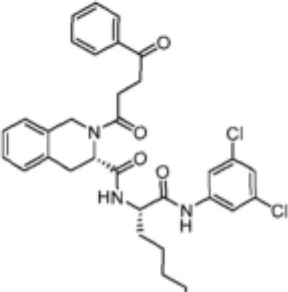
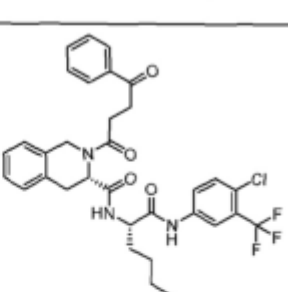
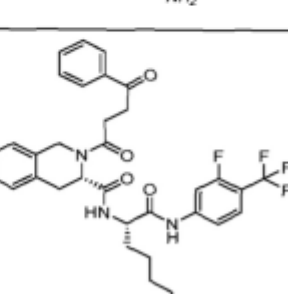
12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la Tabla A:

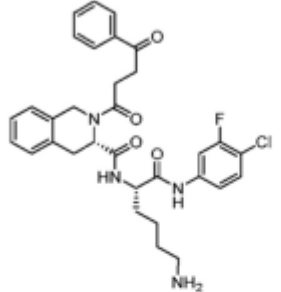
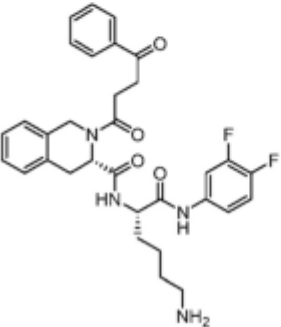
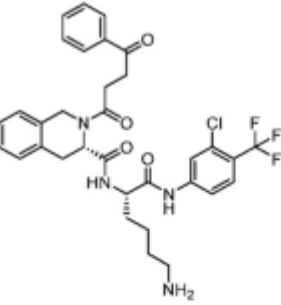
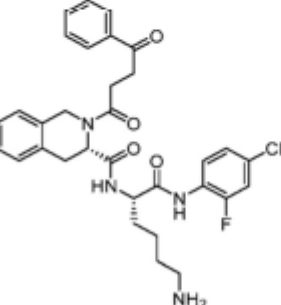
Estructura	Nº comp.
	1-1
	1-2

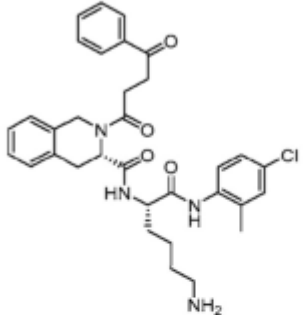
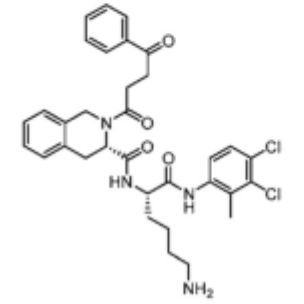
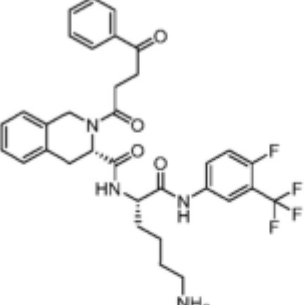
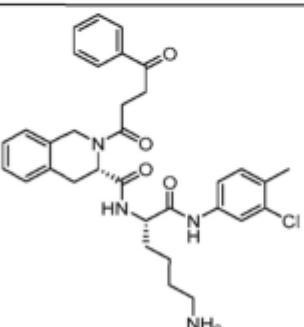
Estructura	Nº comp.
	1-3
	1-5
	1-6
	1-7

Estructura	Nº comp.
	1-8
	1-9
	1-10
	1-11

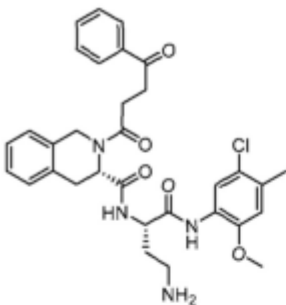
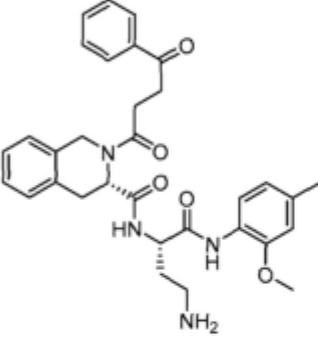
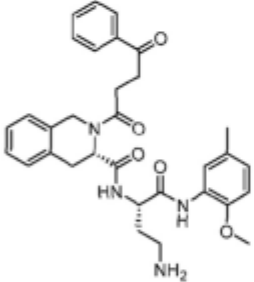
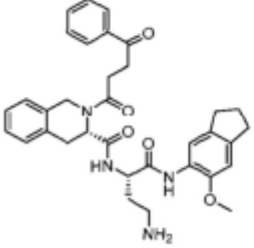
Estructura	Nº comp.
	<b>1-12</b>
	<b>1-13</b>
	<b>1-14</b>
	<b>1-15</b>

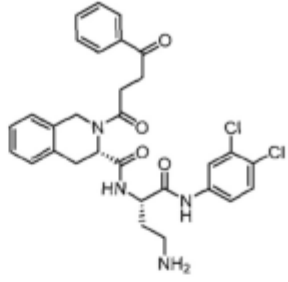
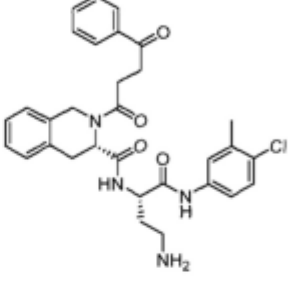
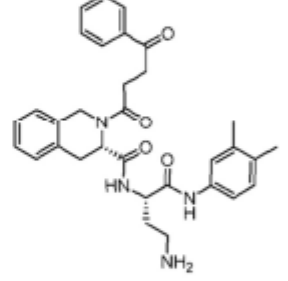
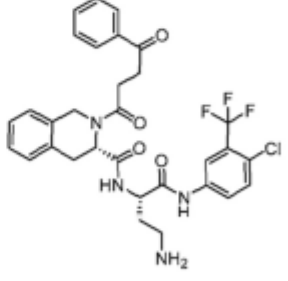
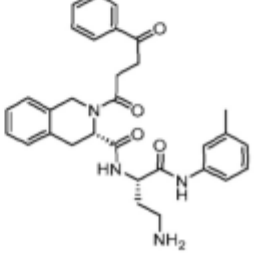
Estructura	Nº comp.
	<b>1-16</b>
	<b>1-17</b>
	<b>1-18</b>
	<b>1-19</b>

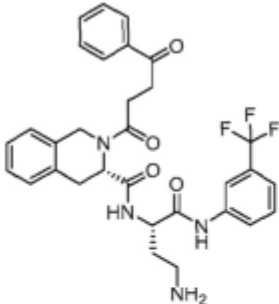
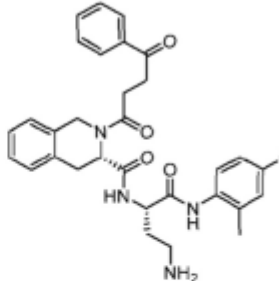
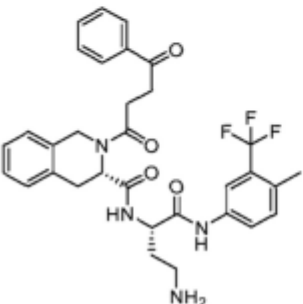
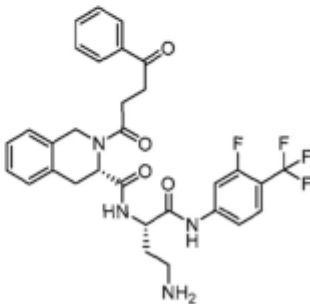
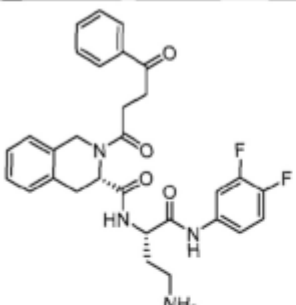
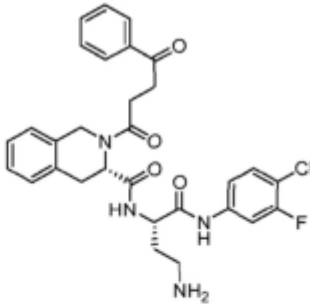
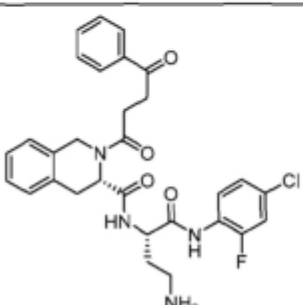
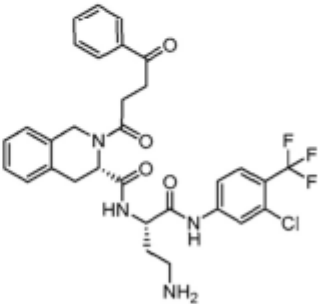
Estructura	Nº comp.
	<b>1-20</b>
	<b>1-21</b>
	<b>1-22</b>
	<b>1-23</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>1-24</b>
	<b>1-25</b>
	<b>1-26</b>
	<b>1-27</b>

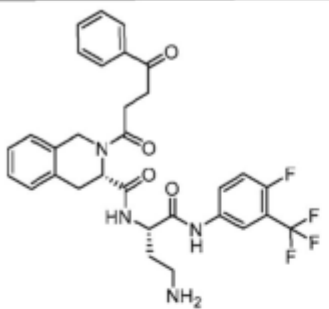
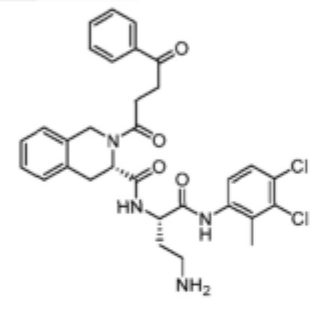
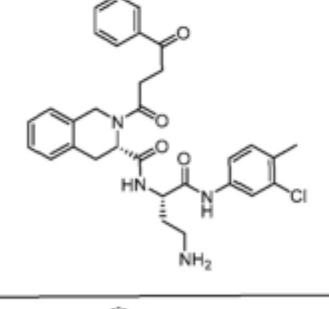
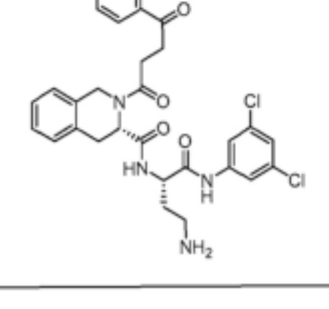
Estructura	Nº comp.
	1-32
	1-33
	1-34
	1-35

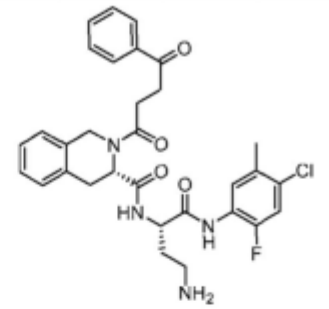
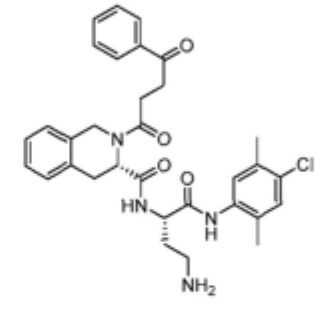
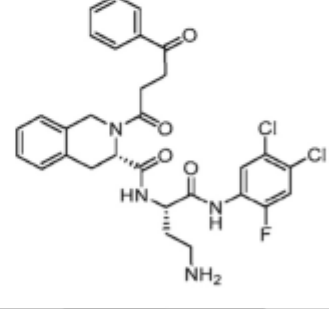
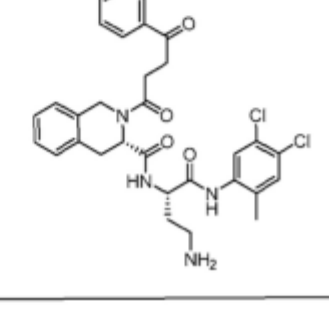
Estructura	Nº comp.
	1-36
	1-37
	1-38
	1-39

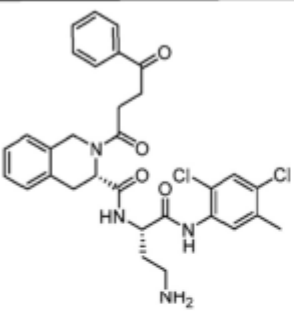
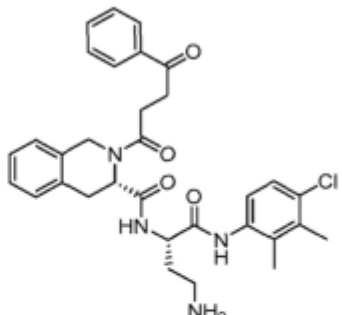
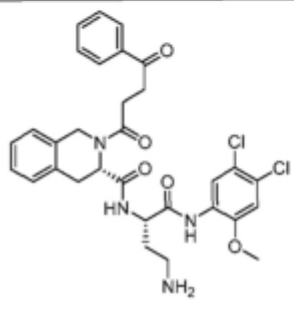
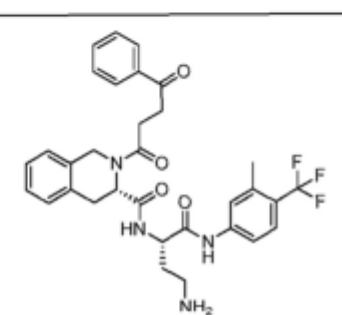
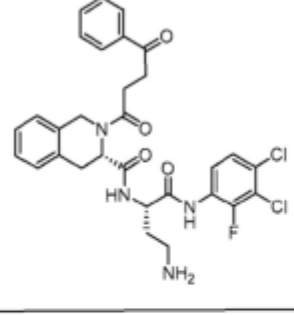
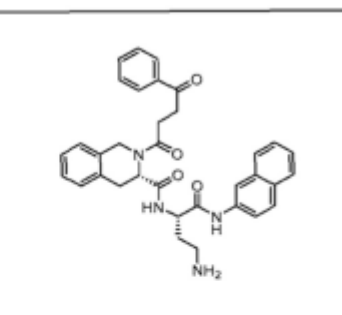
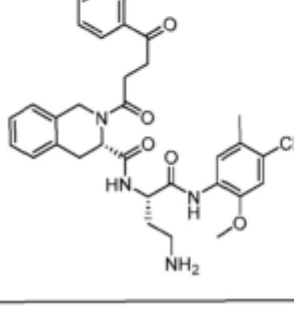
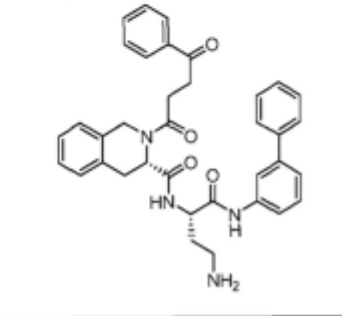
Estructura	Nº comp.
	2-1
	2-2
	2-3
	2-4
	2-5

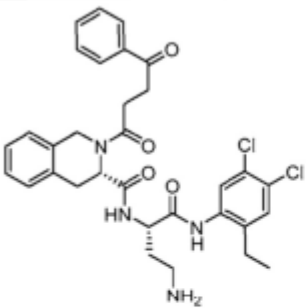
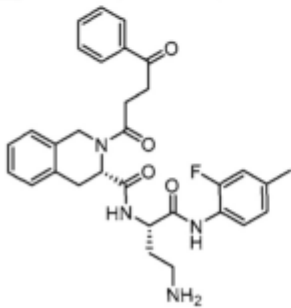
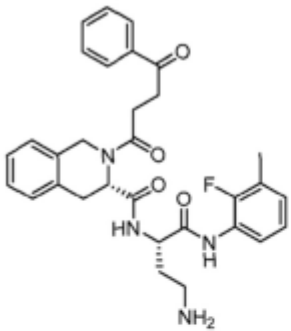
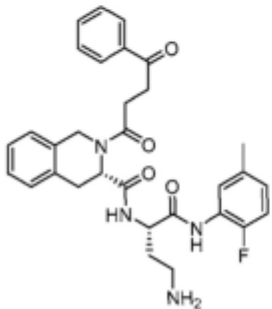
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	2-6		2-10
	2-7		2-11
	2-8		2-12
	2-9		2-13

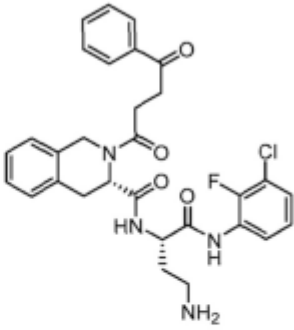
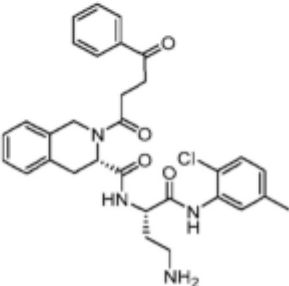
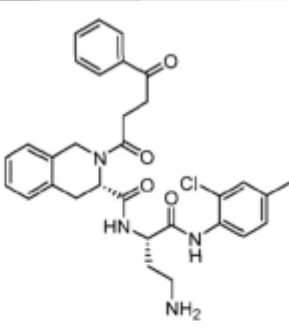
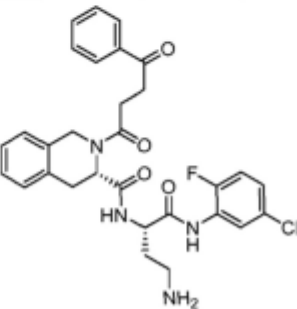


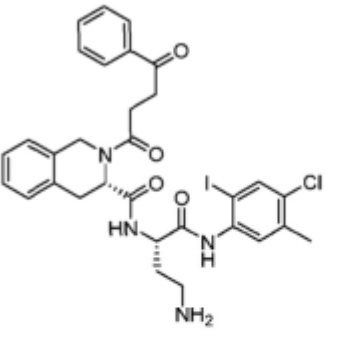
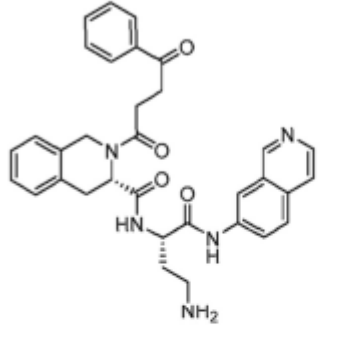
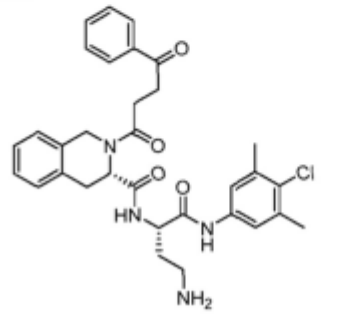
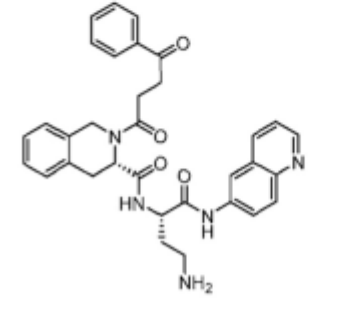
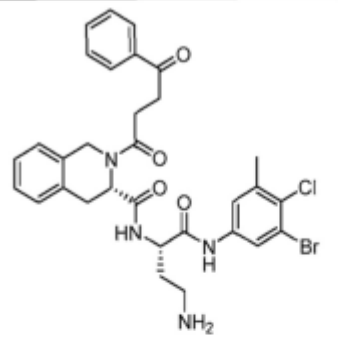
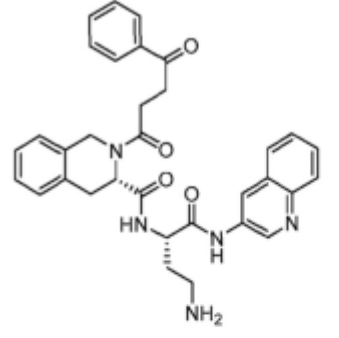
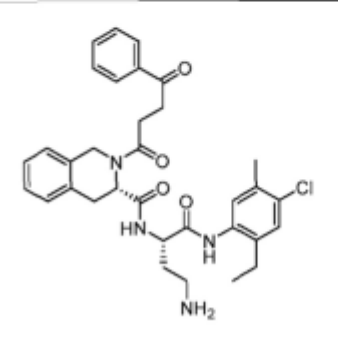
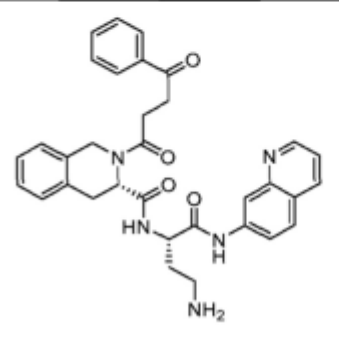
Estructura	Nº comp.
	<b>2-14</b>
	<b>2-15</b>
	<b>2-16</b>
	<b>2-17</b>

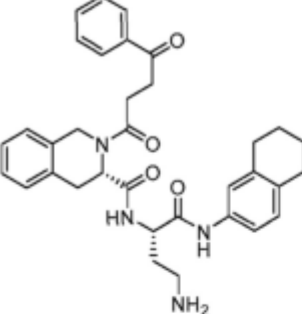
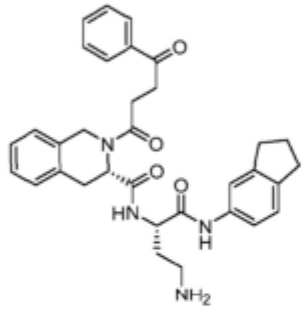
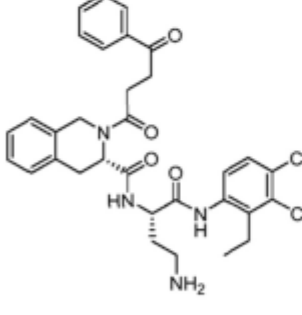
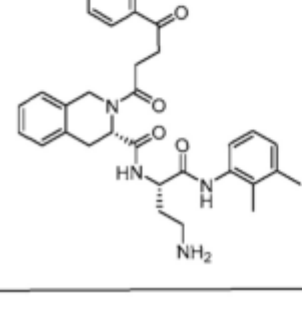
Estructura	Nº comp.
	<b>2-18</b>
	<b>2-19</b>
	<b>2-20</b>
	<b>2-21</b>

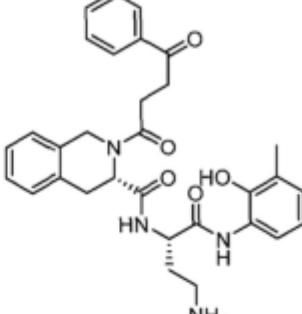
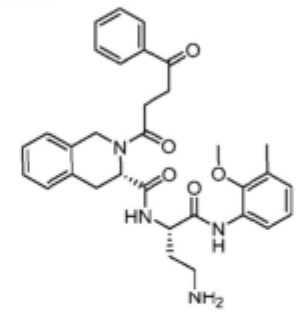
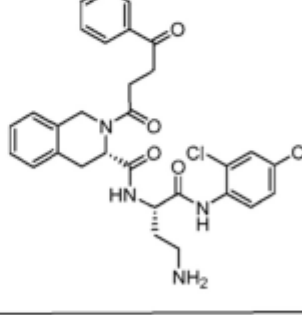
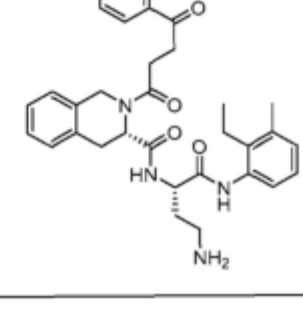
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	2-22		2-26
	2-23		2-27
	2-24		2-28
	2-25		2-29

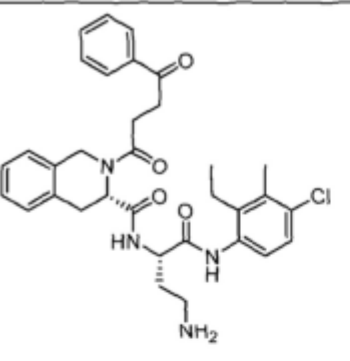
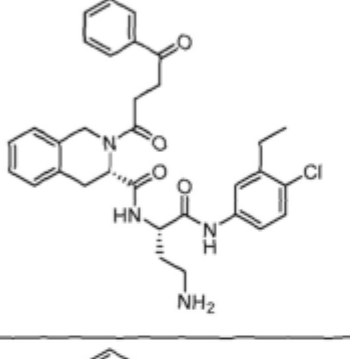
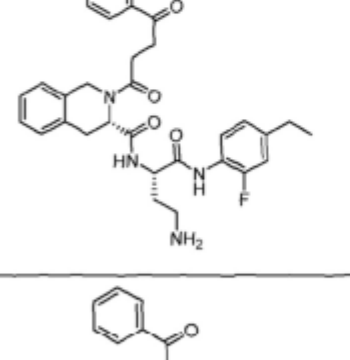
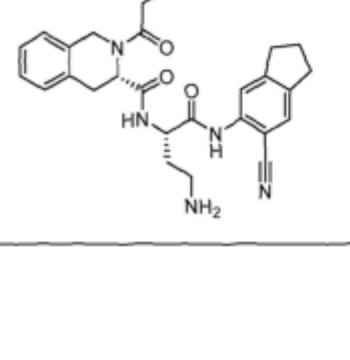
Estructura	Nº comp.
	2-30
	2-31
	2-32
	2-33

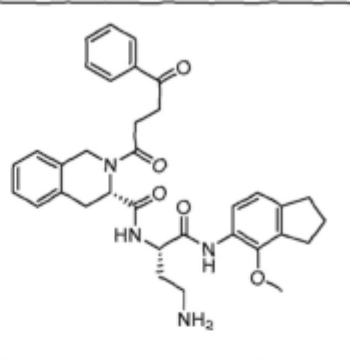
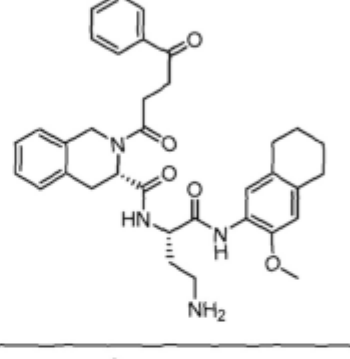
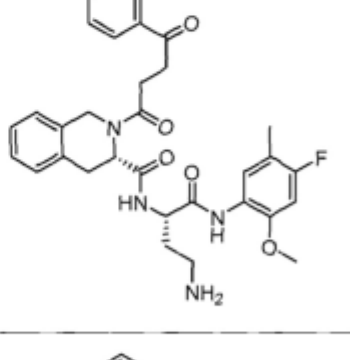
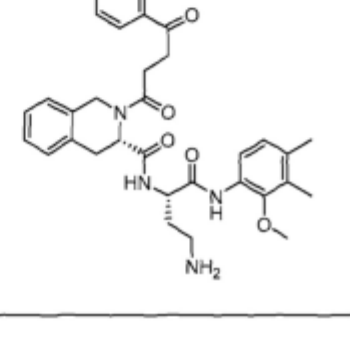
Estructura	Nº comp.
	2-34
	2-35
	2-36
	2-37

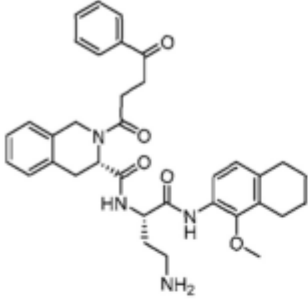
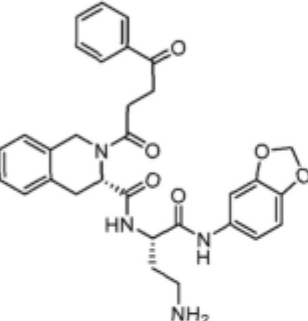
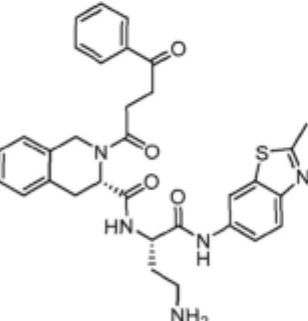
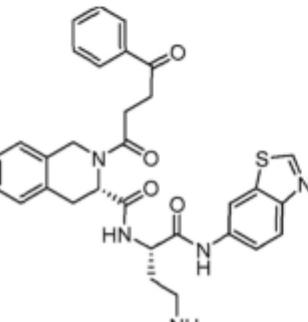
Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	<b>2-38</b>		<b>2-42</b>
	<b>2-39</b>		<b>2-43</b>
	<b>2-40</b>		<b>2-44</b>
	<b>2-41</b>		<b>2-45</b>

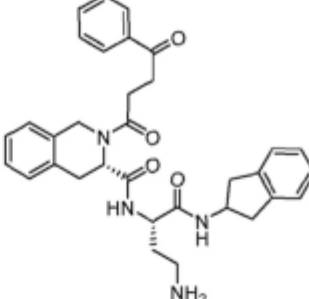
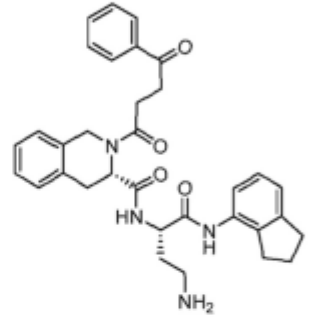
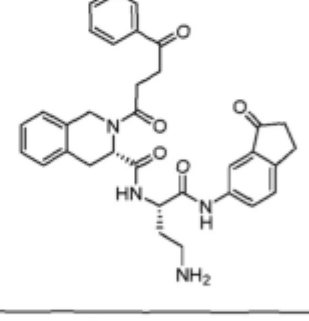
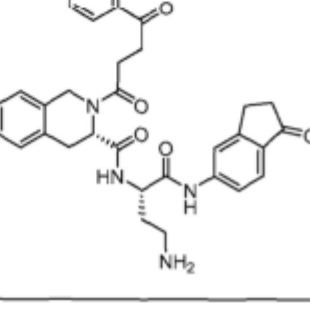
Estructura	Nº comp.
	2-46
	2-47
	2-48
	2-49

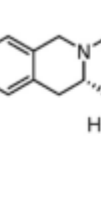
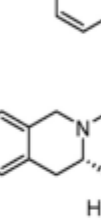
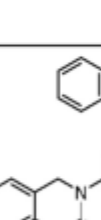
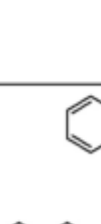
Estructura	Nº comp.
	2-50
	2-51
	2-52
	2-53

Estructura	Nº comp.
	2-54
	2-55
	2-56
	2-57

Estructura	Nº comp.
	2-58
	2-59
	2-60
	2-61

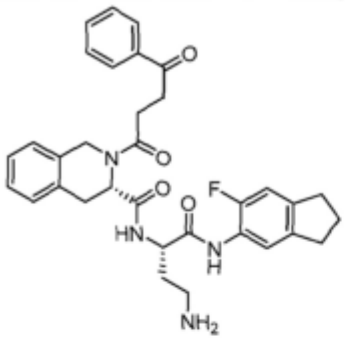
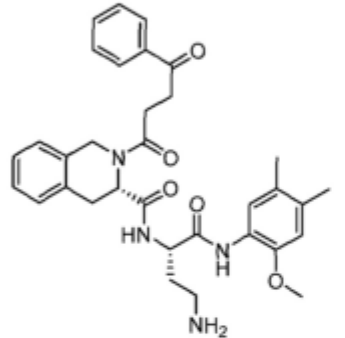
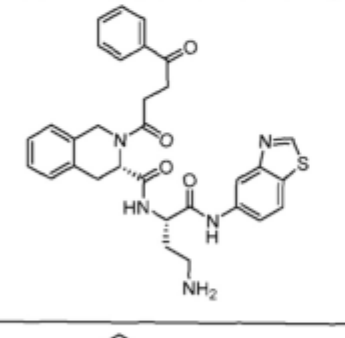
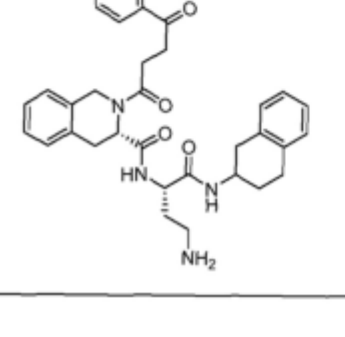
Estructura	Nº comp.
	2-62
	2-63
	2-64
	2-65

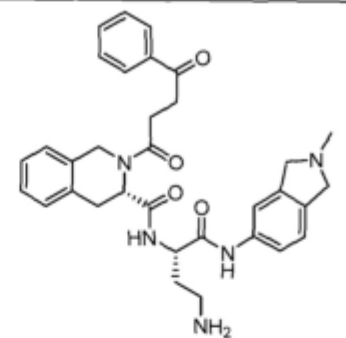
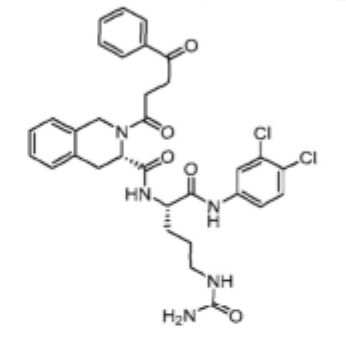
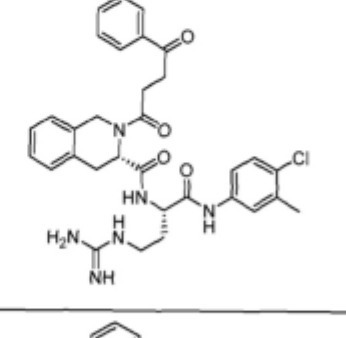
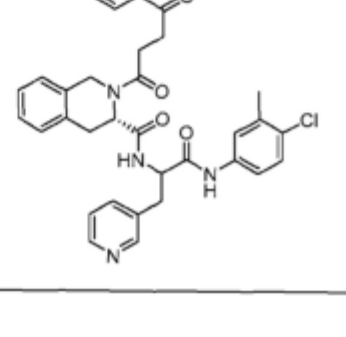
Estructura	Nº comp.
	2-66
	2-67
	2-68
	2-69

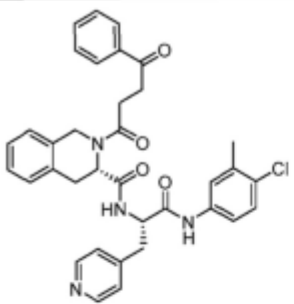
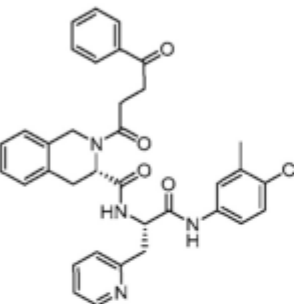
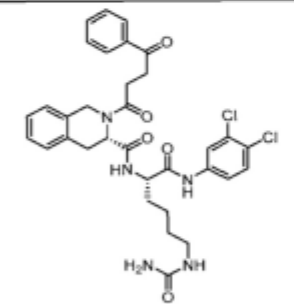
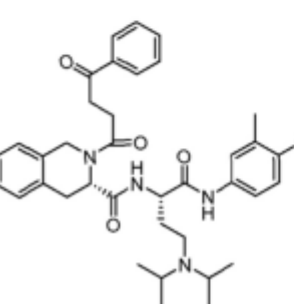
Estructura	Nº comp.
	2-70
	2-71
	2-72
	2-73

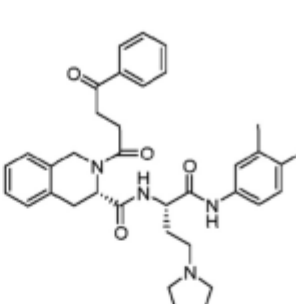
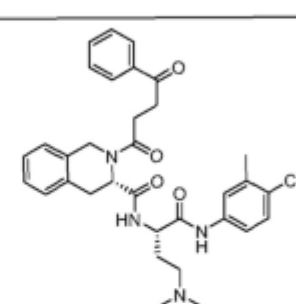
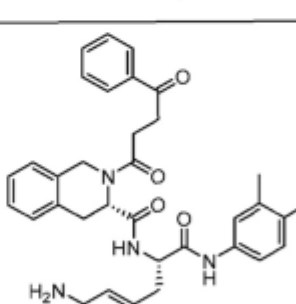
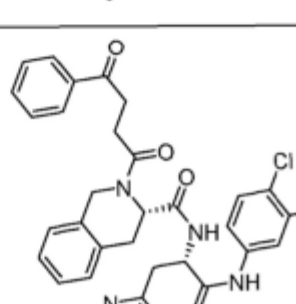
Estructura	Nº comp.
	2-74
	2-75
	2-76
	2-77

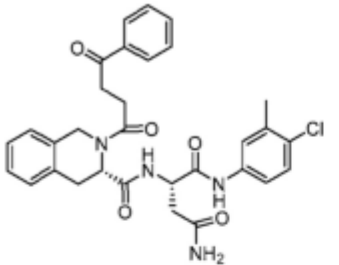
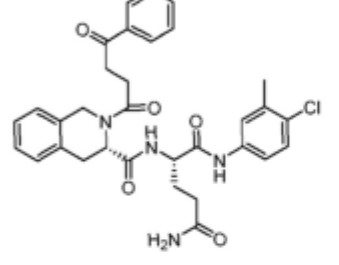
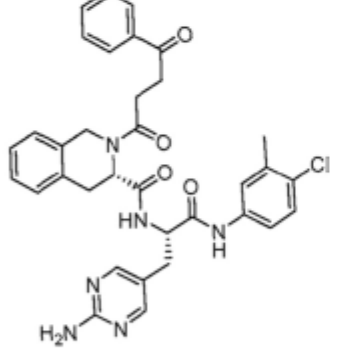
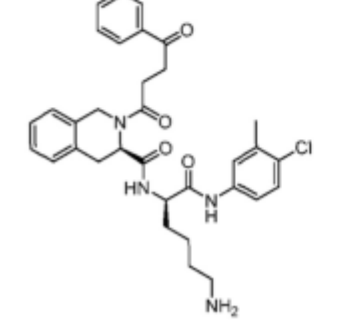


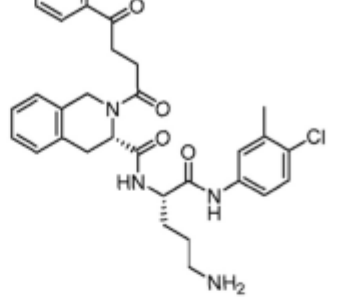
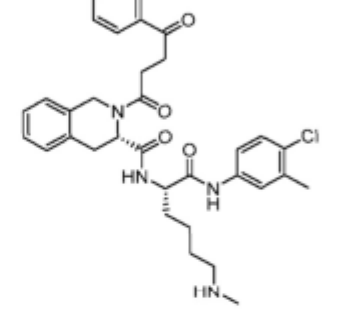
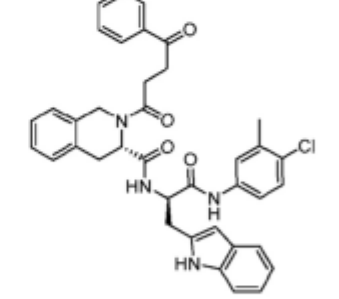
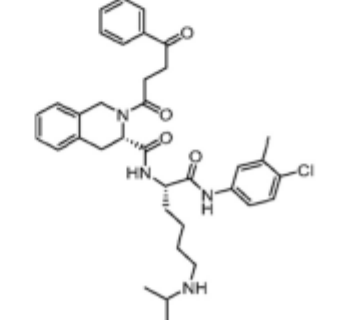
Estructura	Nº comp.
	2-78
	2-79
	2-80
	2-81

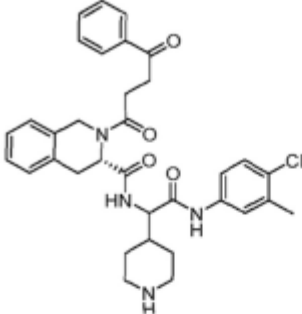
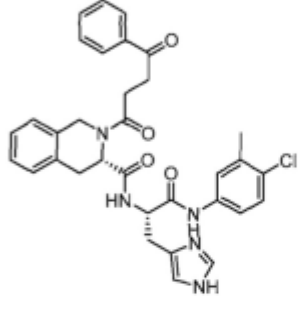
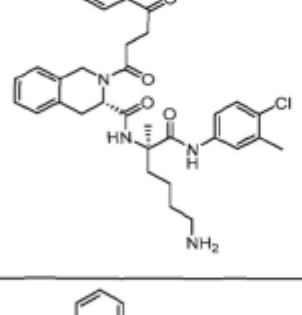
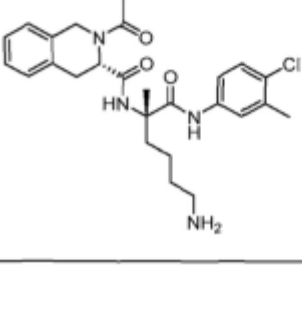
Estructura	Nº comp.
	2-82
	3-1
	3-2
	3-3

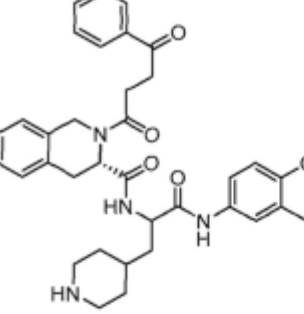
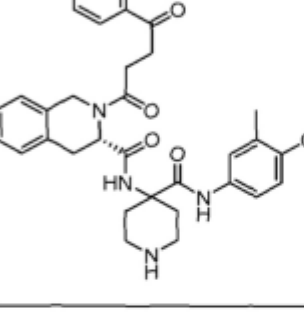
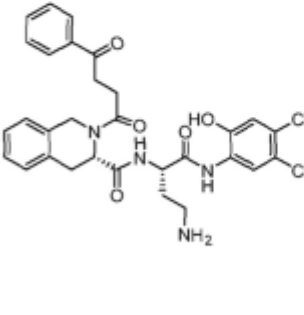
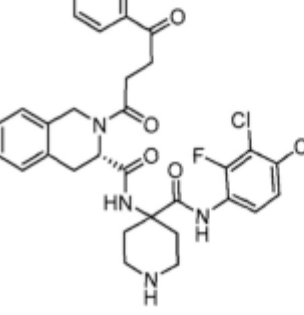
Estructura	Nº comp.
	3-4
	3-5
	3-6
	3-7

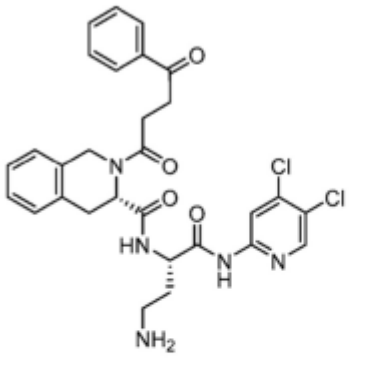
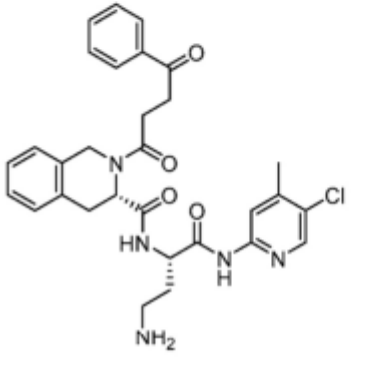
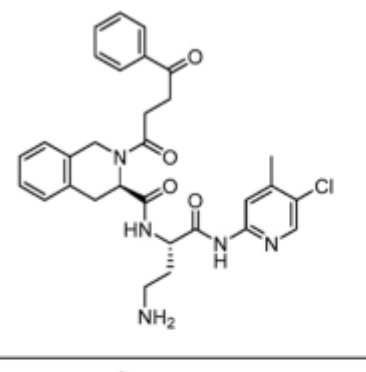
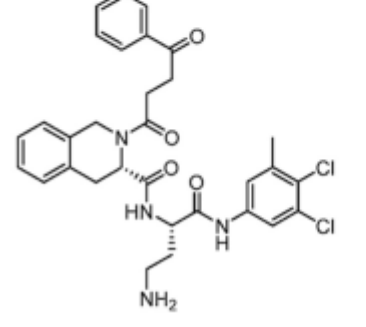
Estructura	Nº comp.
	3-8
	3-9
	3-10
	3-11

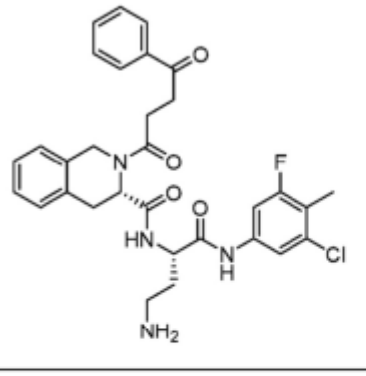
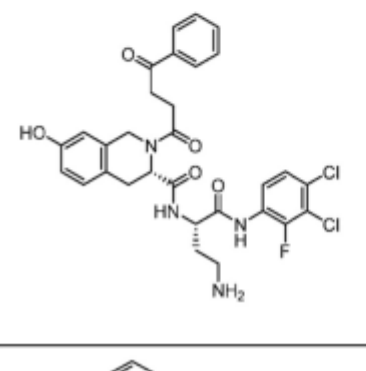
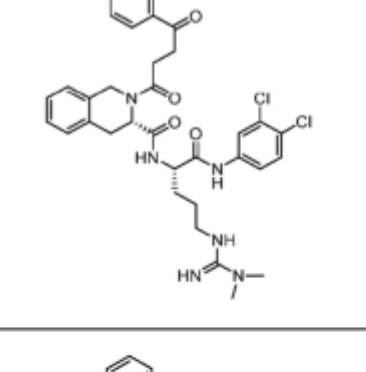
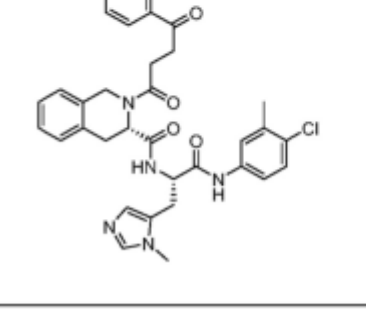
Estructura	Nº comp.
	3-12
	3-13
	3-14
	4-2

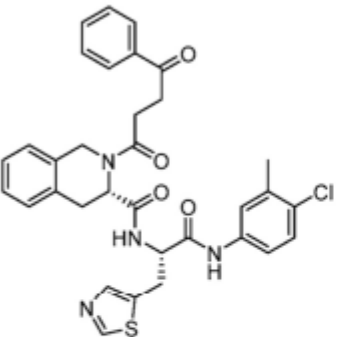
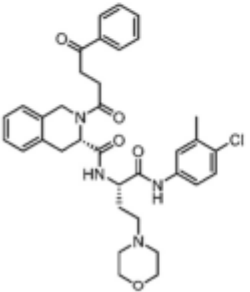
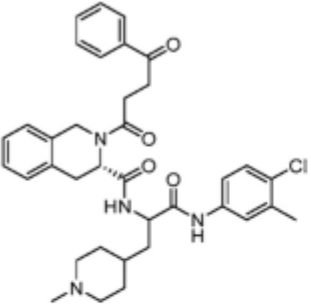
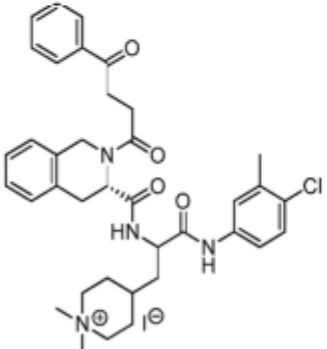
Estructura	Nº comp.
	4-3
	4-4
	4-5
	4-6

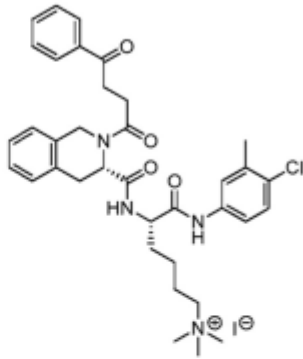
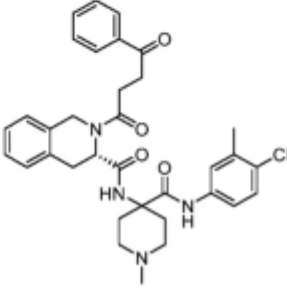
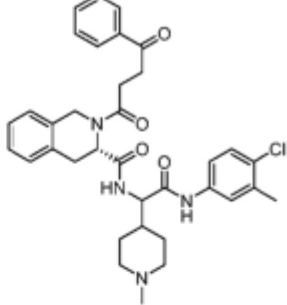
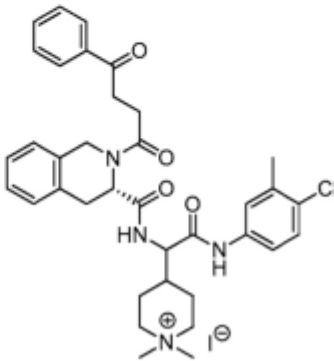
Estructura	Nº comp.
	4-7
	4-8
	4-9
	4-10

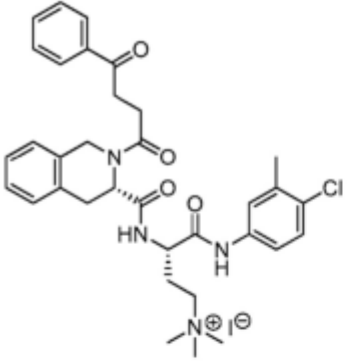
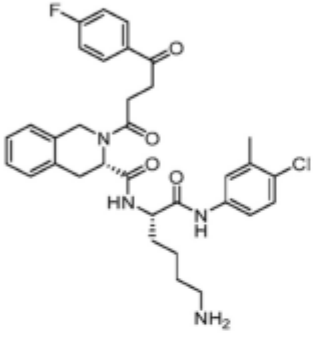
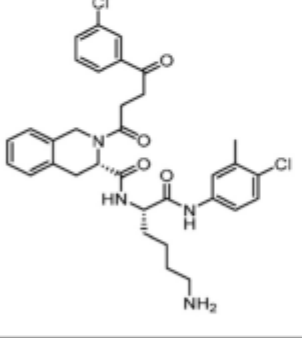
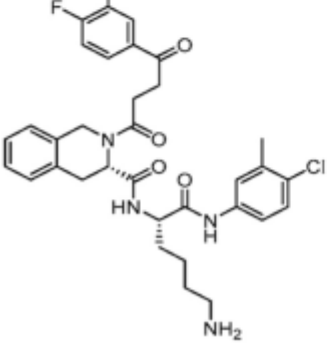
Estructura	Nº comp.
	4-11
	4-12
	4-13
	4-14

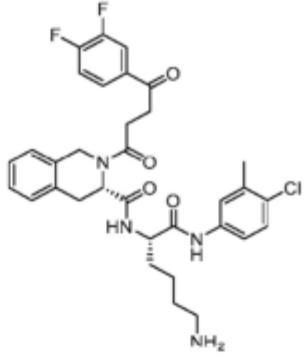
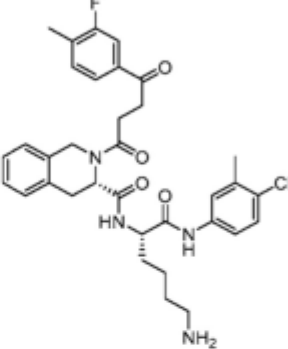
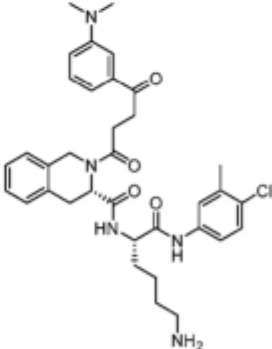
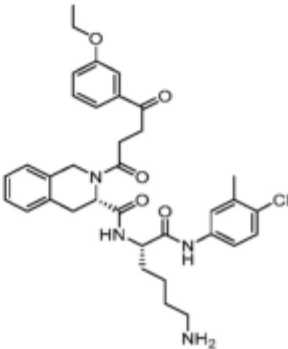
Estructura	Nº comp.
	4-15
	4-16
	4-17
	4-18

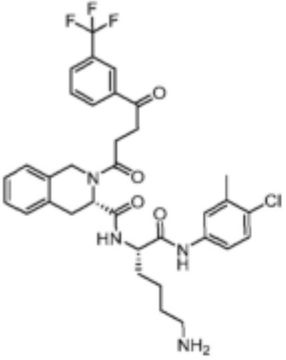
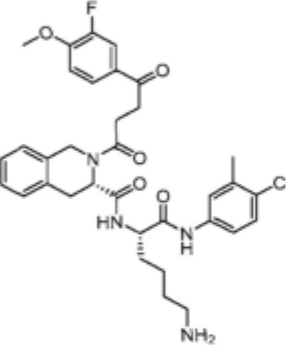
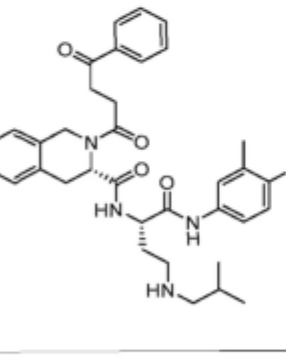
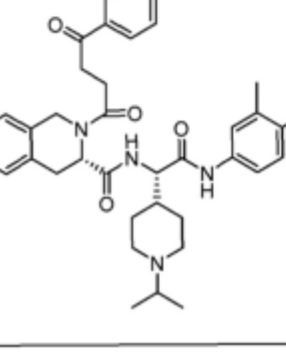
Estructura	Nº comp.
	4-19
	4-20
	5-1
	5-2

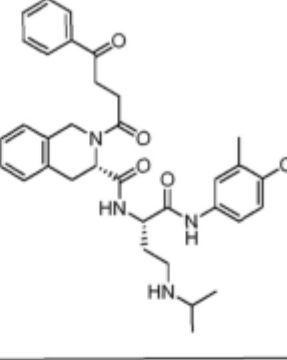
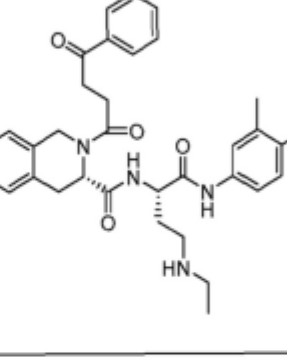
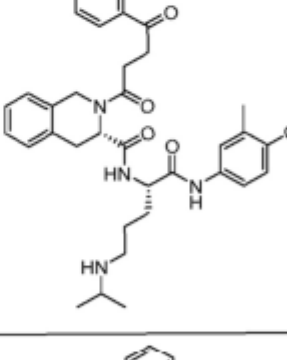
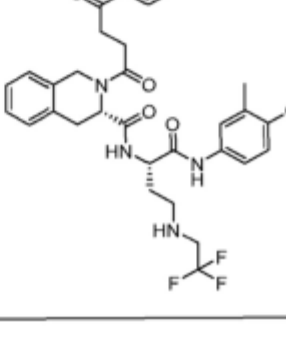
Estructura	Nº comp.
	5-3
	5-4
	6-1
	6-2

Estructura	Nº comp.
	6-3
	6-4
	6-5
	6-6

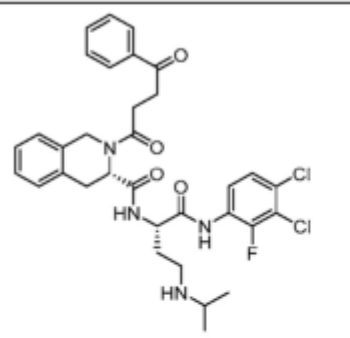
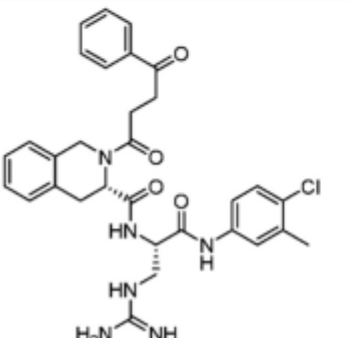
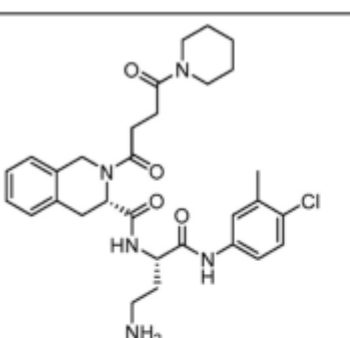
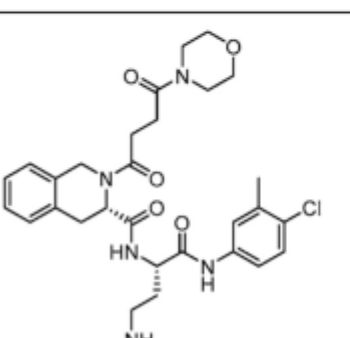
Estructura	Nº comp.
	6-7
	7-1
	7-2
	7-3

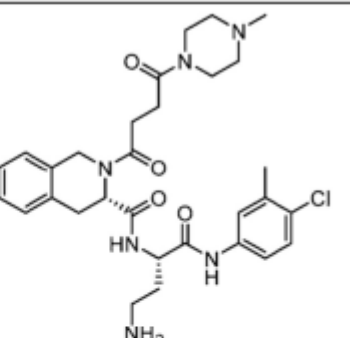
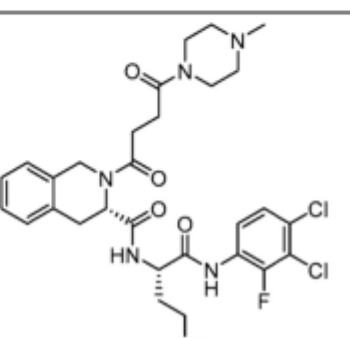
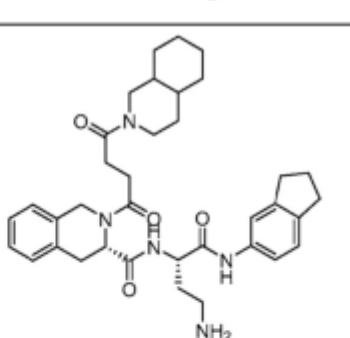
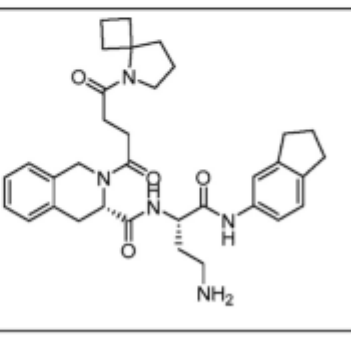
Estructura	Nº comp.
	7-4
	7-5
	7-6
	7-7

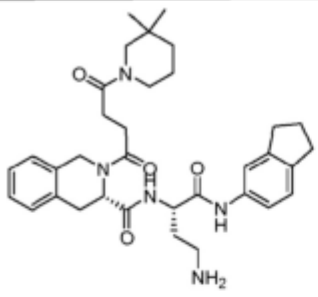
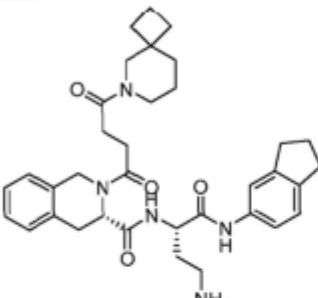
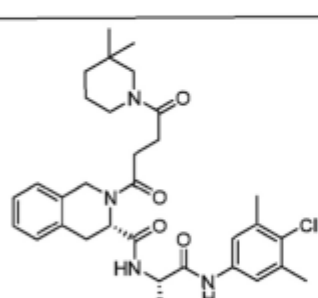
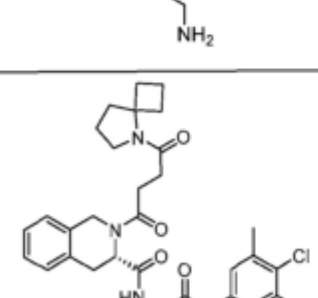
Estructura	Nº comp.
	7-8
	7-9
	8-1
	8-2

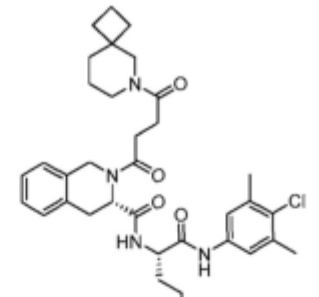
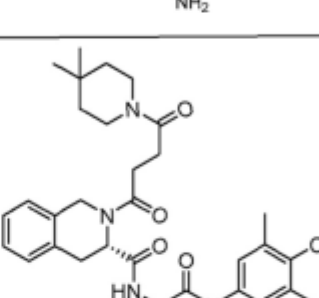
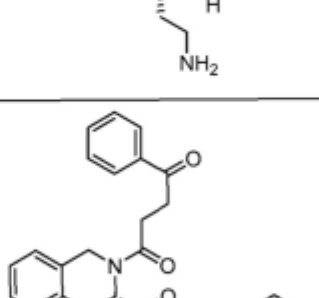
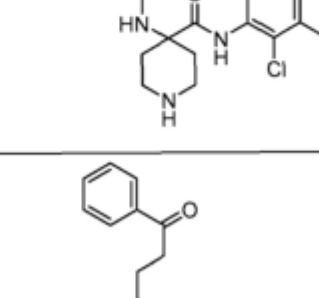
Estructura	Nº comp.
	8-3
	8-4
	8-5
	8-6

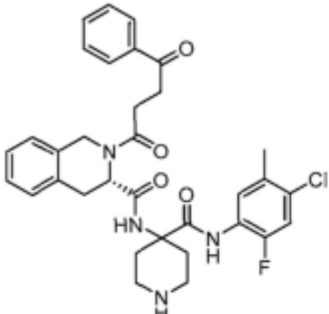
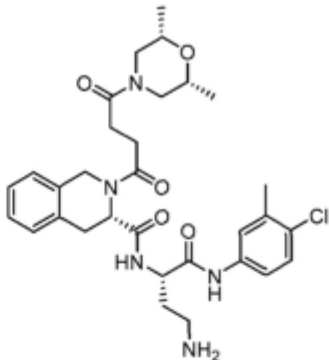
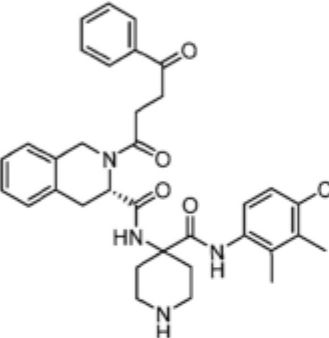
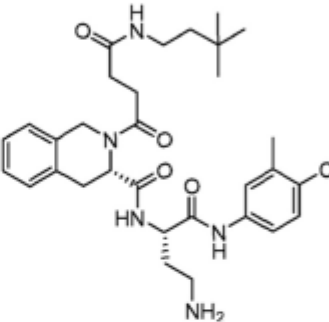
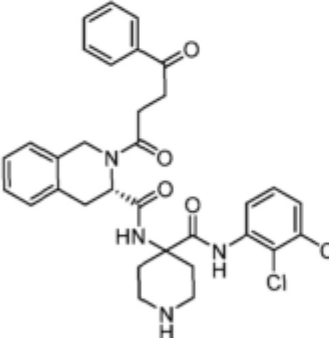
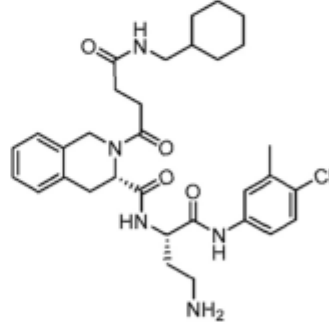
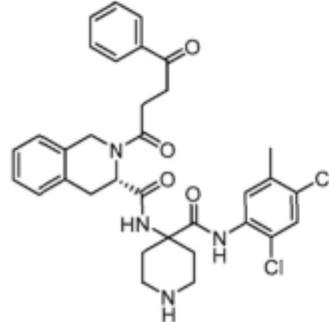
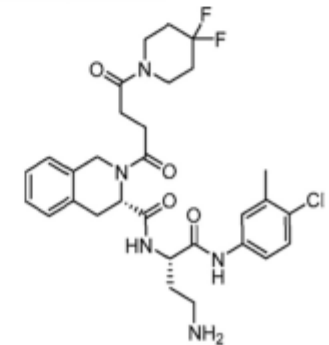


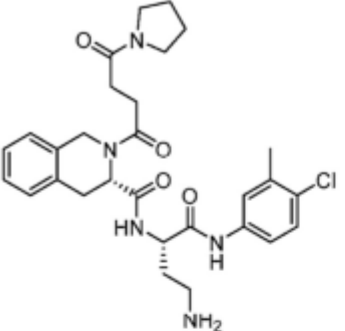
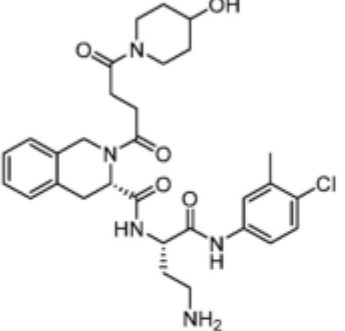
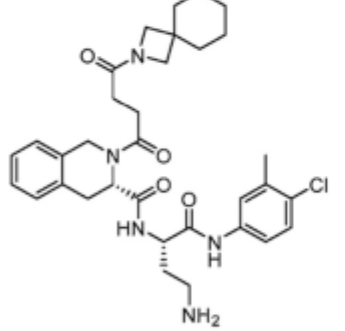
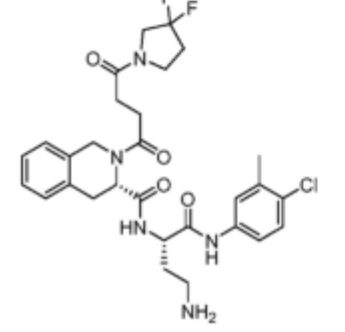
Estructura	Nº comp.
	8-7
	9-1
	10-1
	10-2

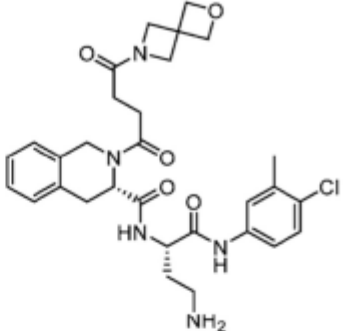
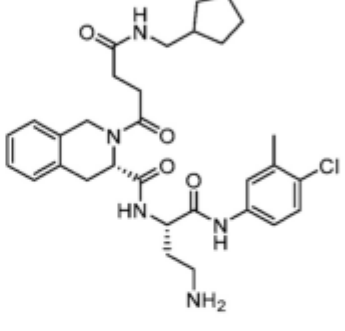
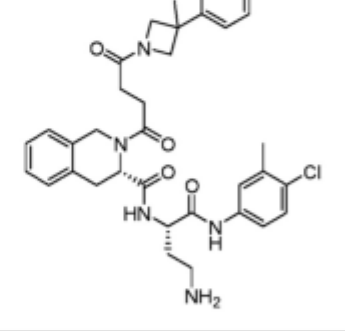
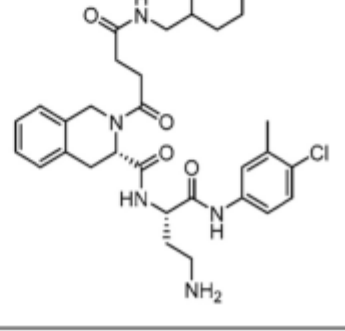
Estructura	Nº comp.
	10-3
	10-4
	10-5
	10-6

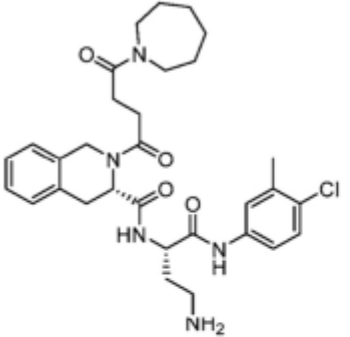
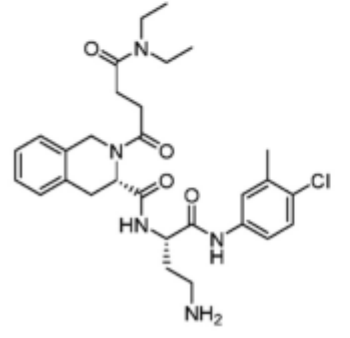
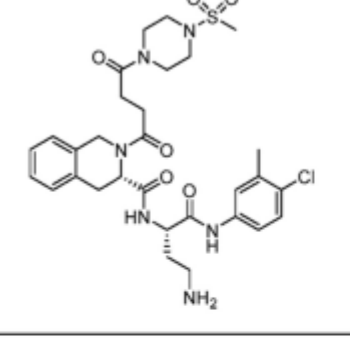
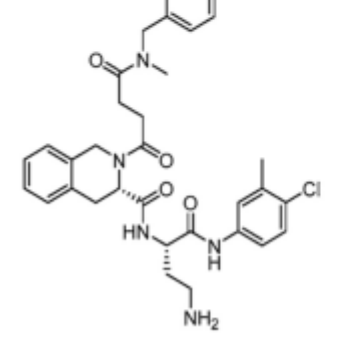
Estructura	Nº comp.
	10-7
	10-8
	10-9
	10-10

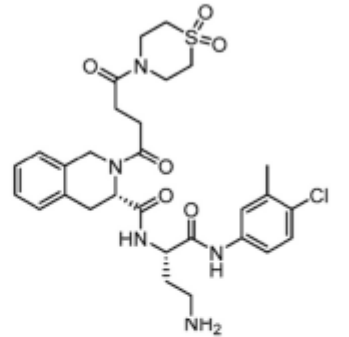
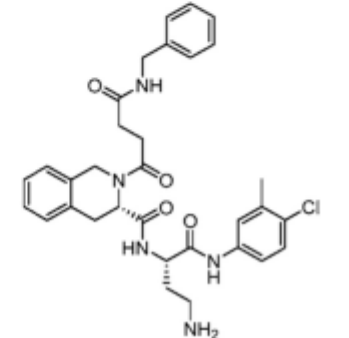
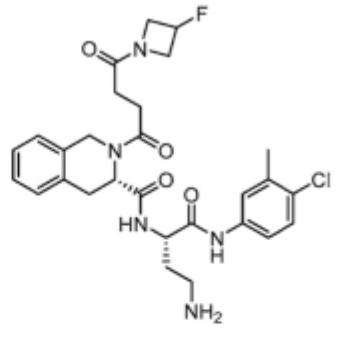
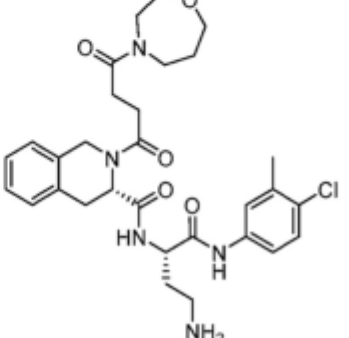
Estructura	Nº comp.
	10-11
	10-12
	11-1
	11-2

Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	11-3		12-1
	11-4		12-2
	11-5		12-3
	11-6		12-4

Estructura	Nº comp.
	12-5
	12-6
	12-7
	12-8

Estructura	Nº comp.
	12-9
	12-10
	12-11
	12-12

Estructura	Nº comp.
	12-13
	12-14
	12-15
	12-16

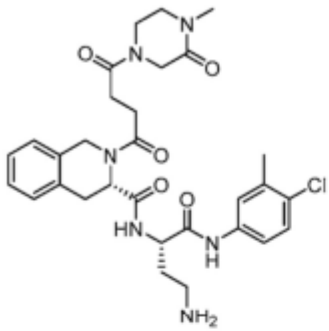
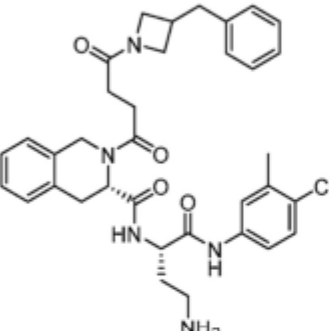
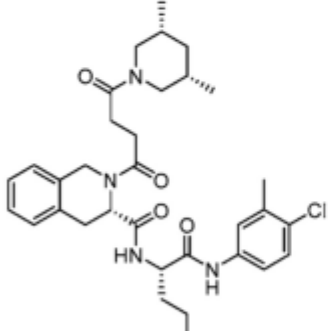
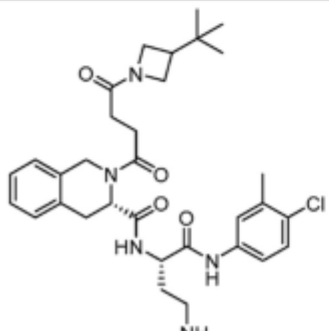
Estructura	Nº comp.
	12-17
	12-18
	12-19
	12-20

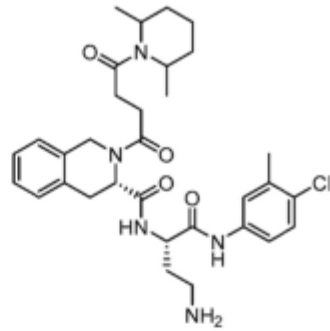
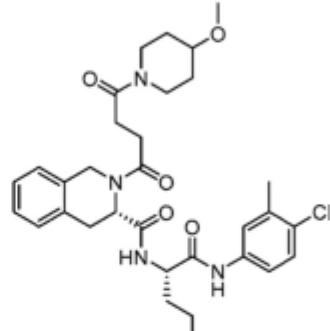
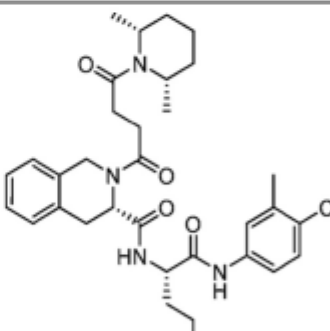
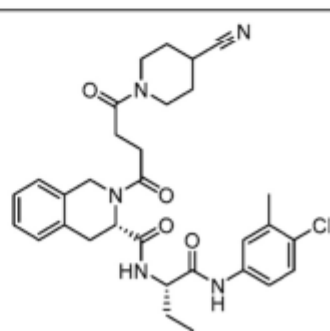
Estructura	Nº comp.
	12-21
	12-22
	12-23
	12-24

Estructura	Nº comp.
	12-25
	12-26
	12-27
	12-28

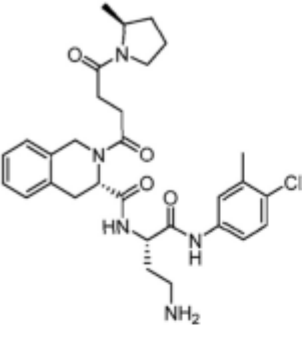
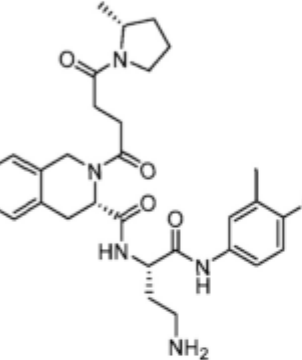
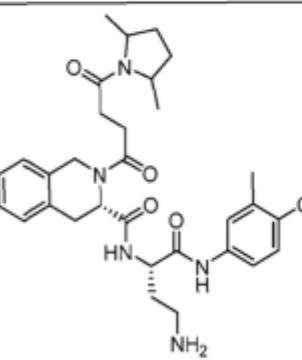
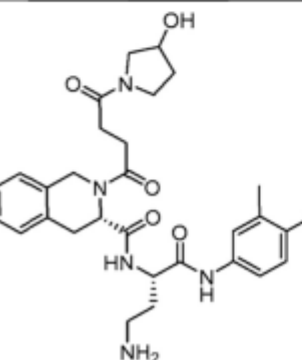
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

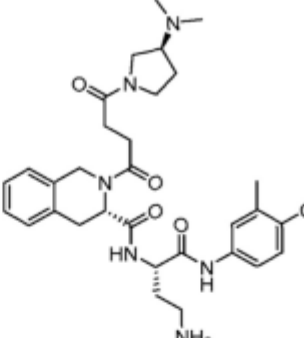
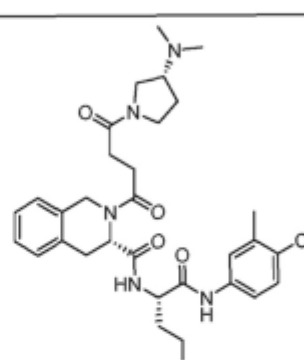
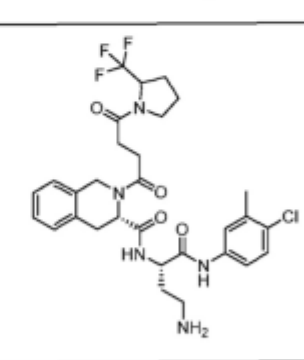
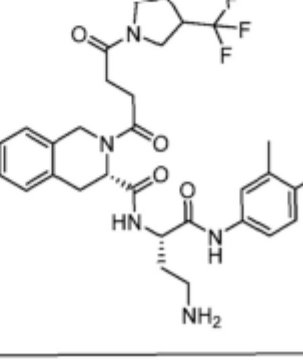
12	12	12	12
----	----	----	----

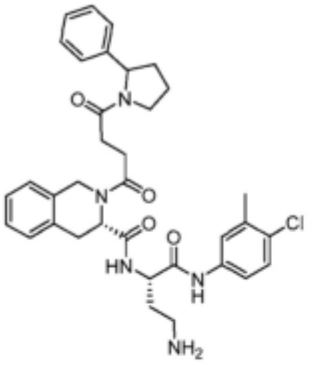
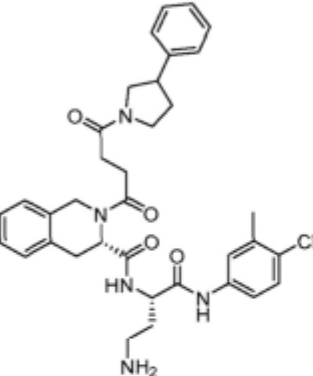
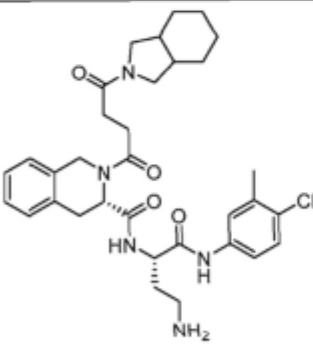
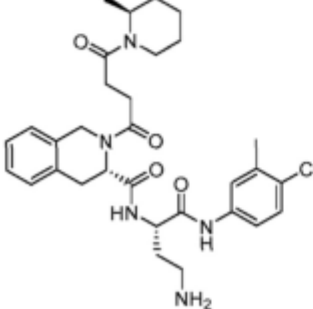
Estructura	Nº comp.
	12-37
	12-38
	12-39
	12-40

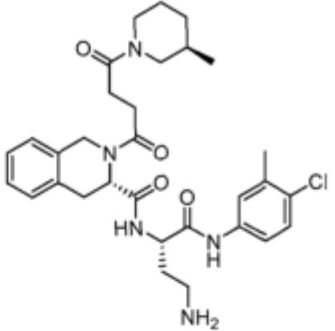
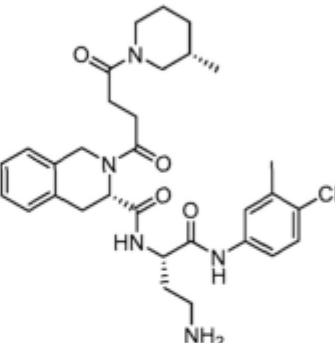
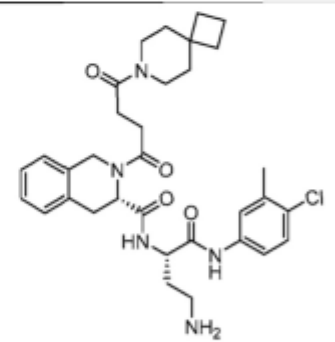
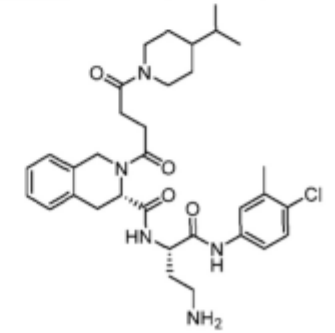
Estructura	Nº comp.
	12-41
	12-42
	12-43
	12-44

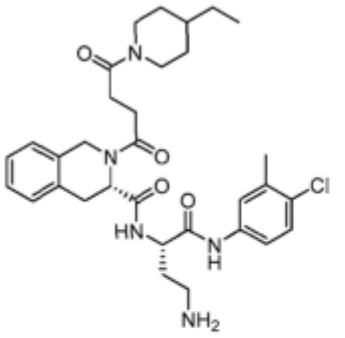
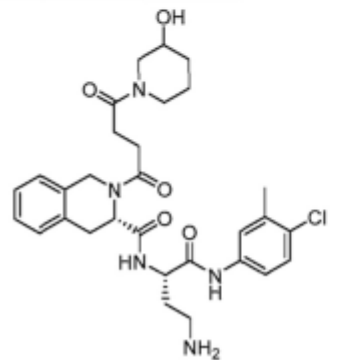
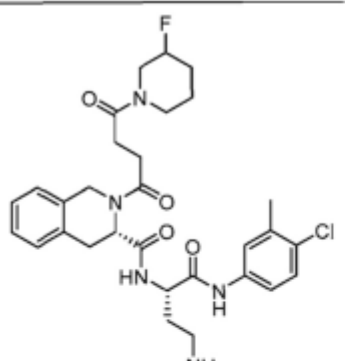
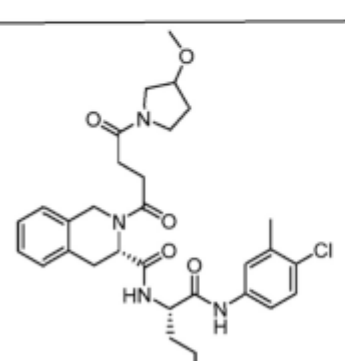


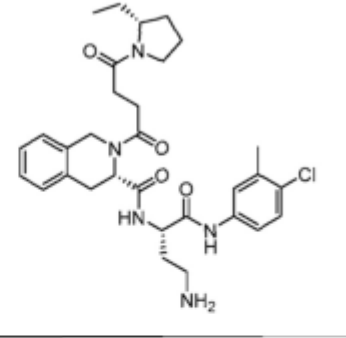
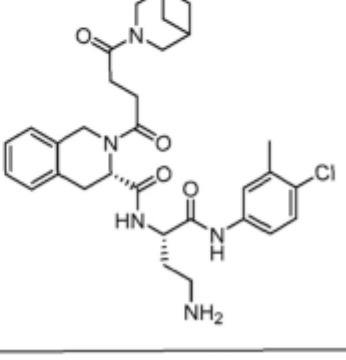
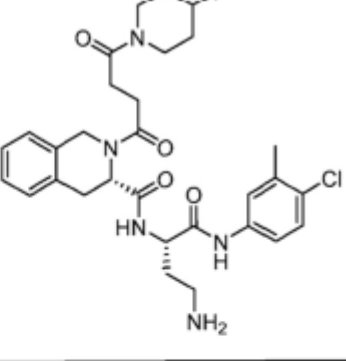
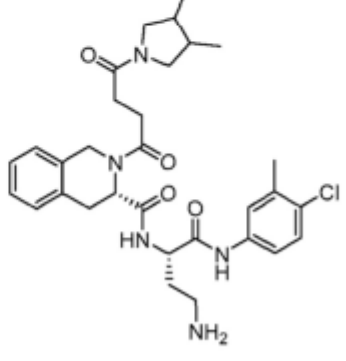
Estructura	Nº comp.
	12-45
	12-46
	12-47
	12-48

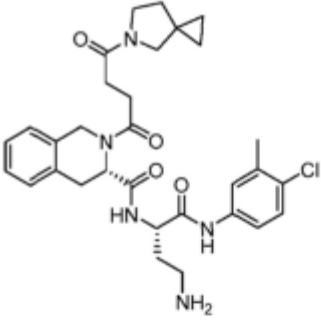
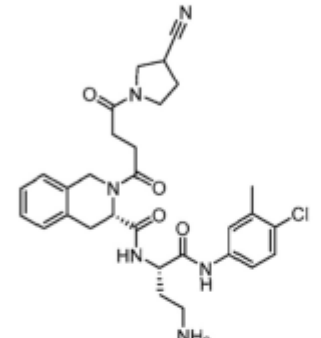
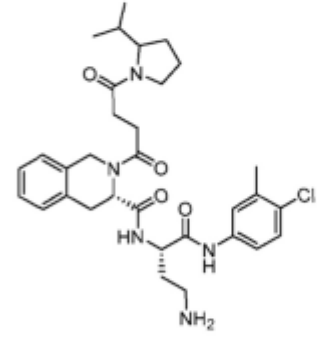
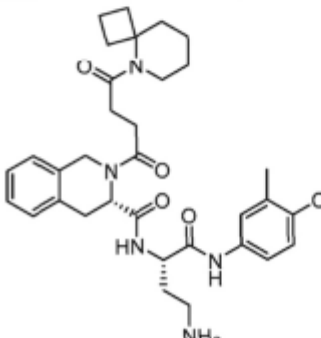
Estructura	Nº comp.
	12-49
	12-50
	12-51
	12-52

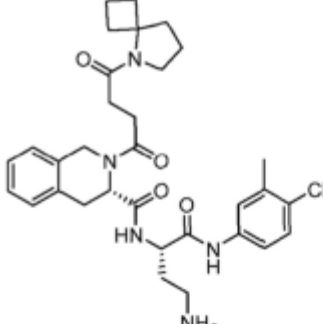
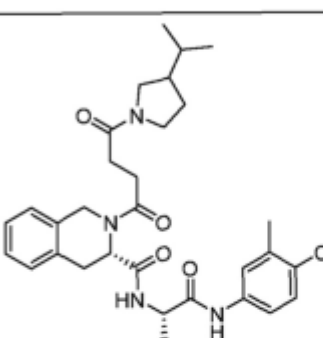
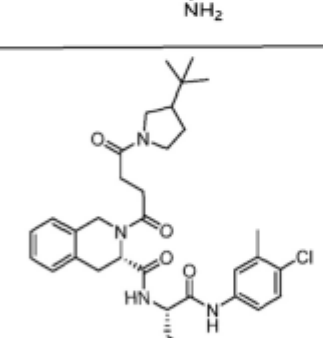
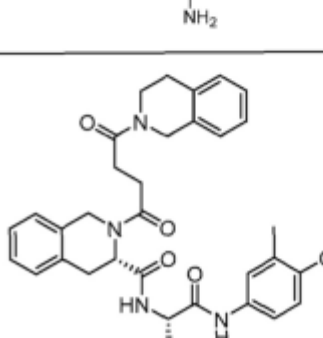
Estructura	Nº comp.
	12-53
	12-54
	12-55
	12-56

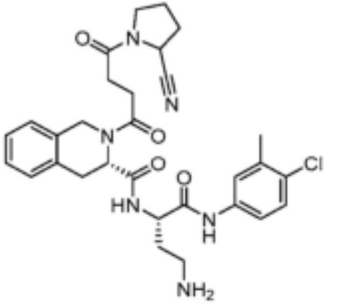
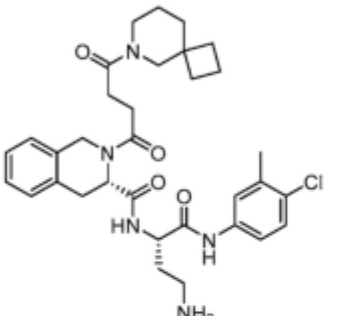
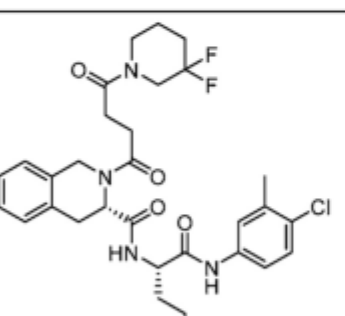
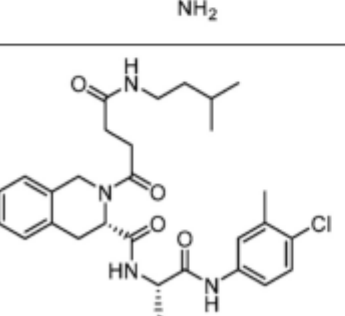
Estructura	Nº comp.
	12-57
	12-58
	12-59
	12-60

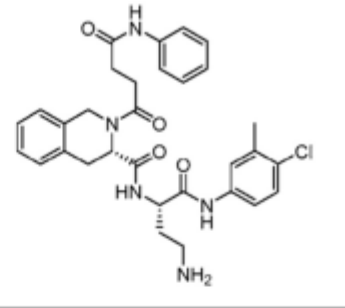
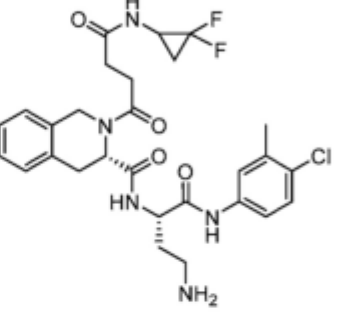
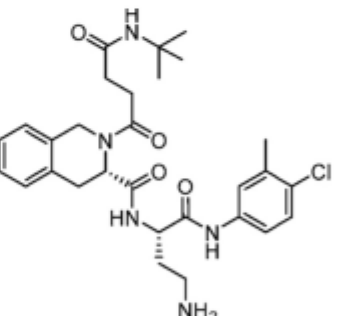
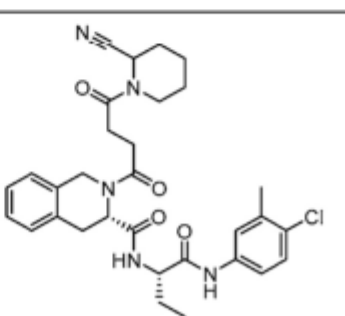
Estructura	Nº comp.
	12-61
	12-62
	12-63
	12-64

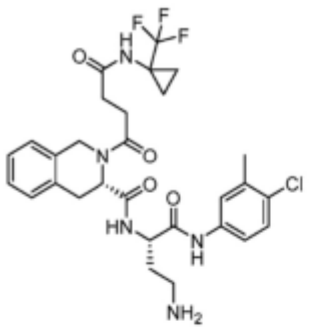
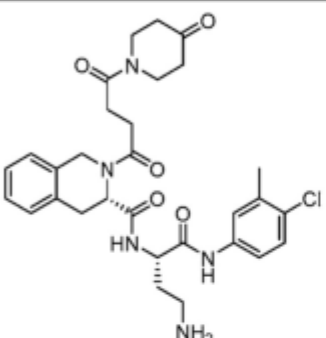
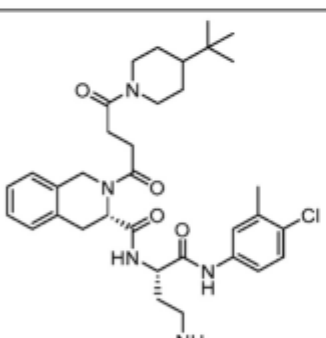
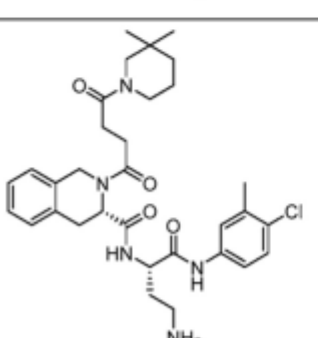
Estructura	Nº comp.
	12-65
	12-66
	12-67
	12-68

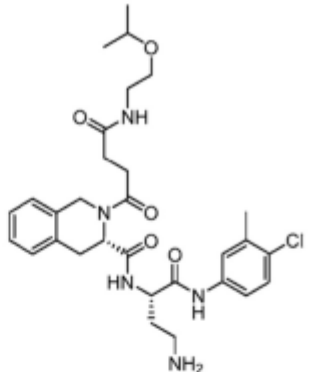
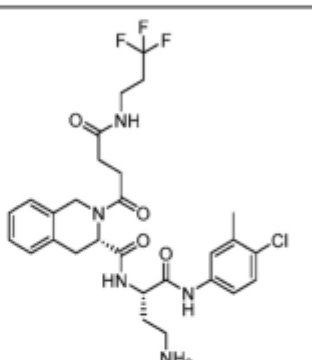
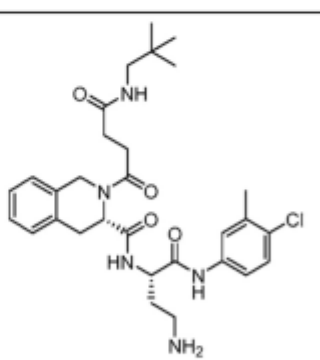
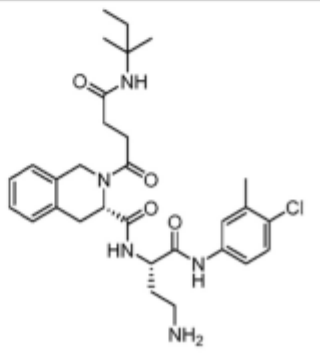
Estructura	Nº comp.
	12-69
	12-70
	12-71
	12-72

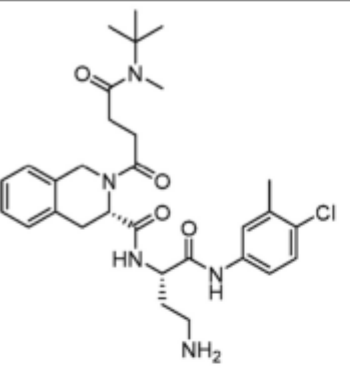
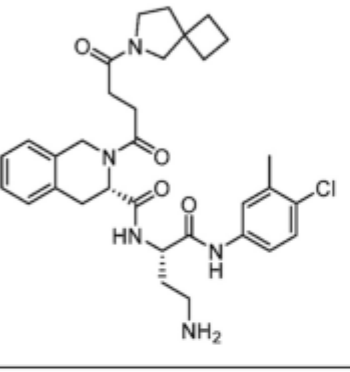
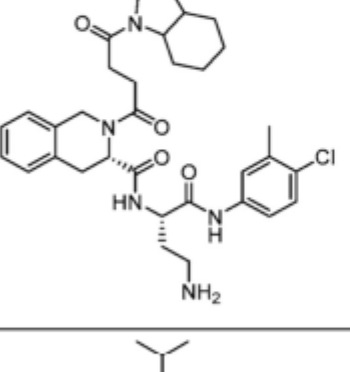
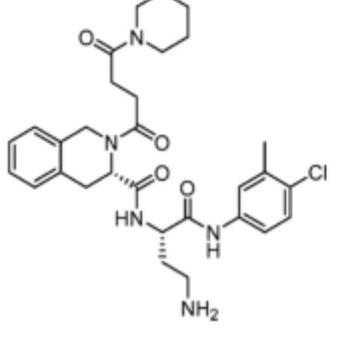
Estructura	Nº comp.
	12-73
	12-74
	12-75
	12-76

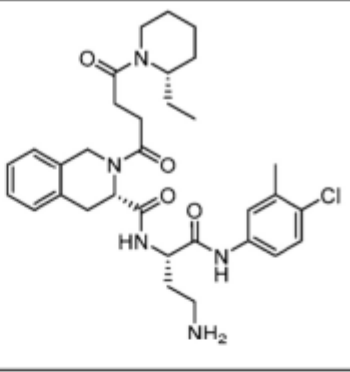
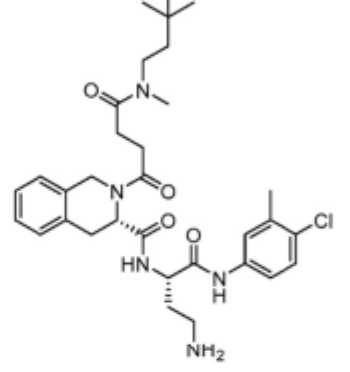
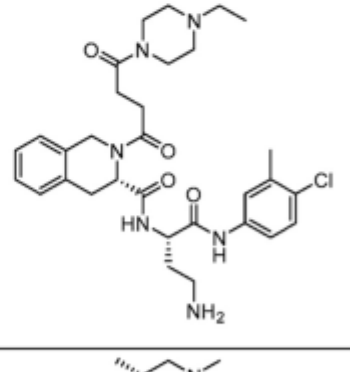
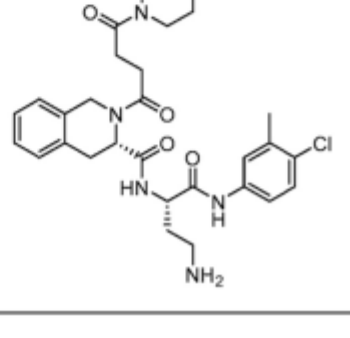
Estructura	Nº comp.
	12-77
	12-78
	12-79
	12-80

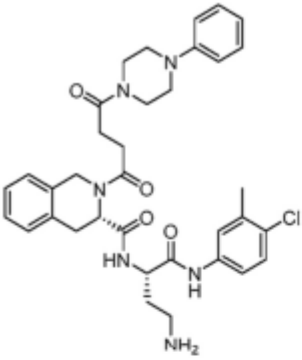
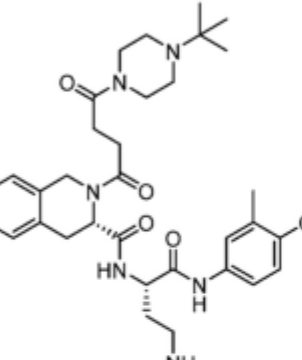
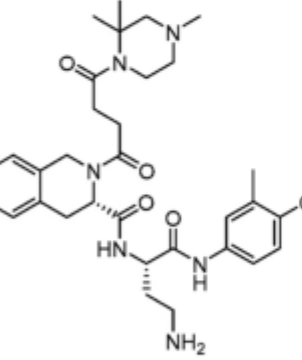
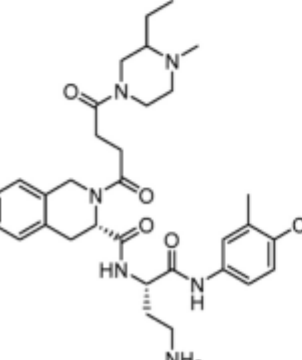
Estructura	Nº comp.
	12-81
	12-82
	12-83
	12-84

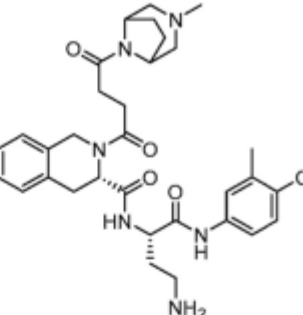
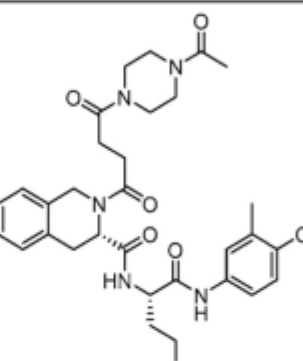
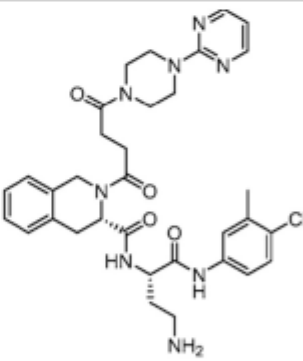
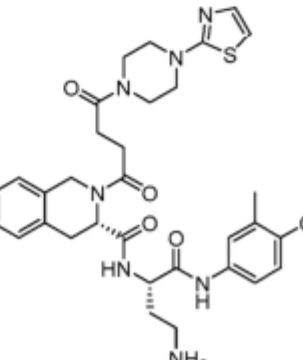
Estructura	Nº comp.
	12-85
	12-86
	12-87
	12-88

Estructura	Nº comp.
	12-89
	12-90
	12-91
	12-92

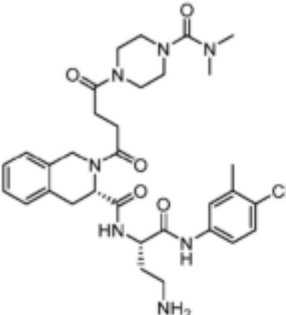
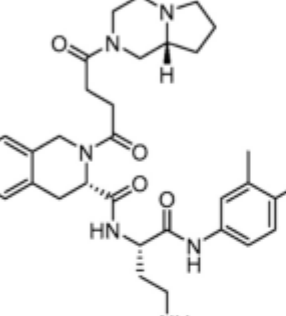
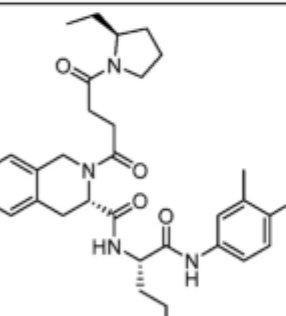
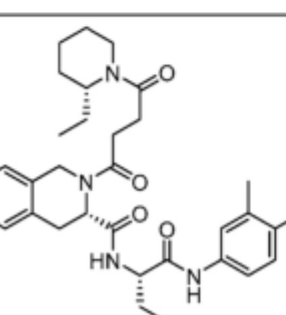
Estructura	Nº comp.
	12-93
	12-94
	12-95
	12-96

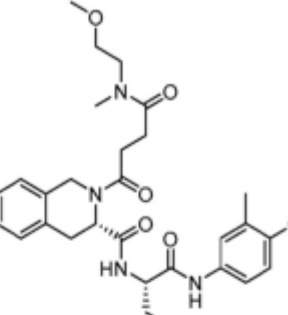
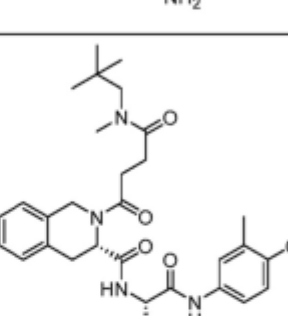
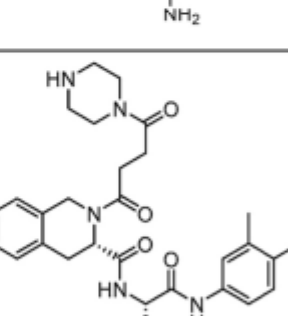
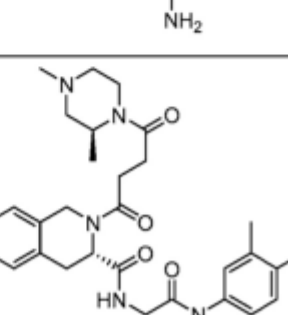
Estructura	Nº comp.
	12-97
	12-98
	12-99
	12-100

Estructura	Nº comp.
	12-101
	12-102
	12-103
	12-104

Estructura	Nº comp.
	12-105
	12-106
	12-107
	12-108

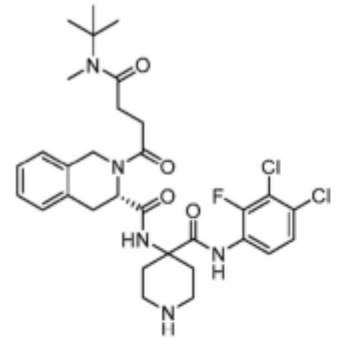
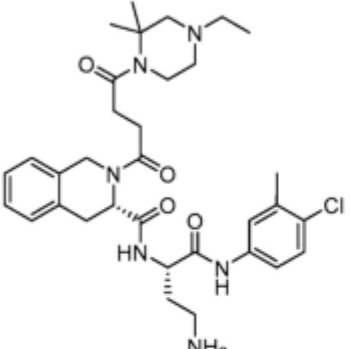
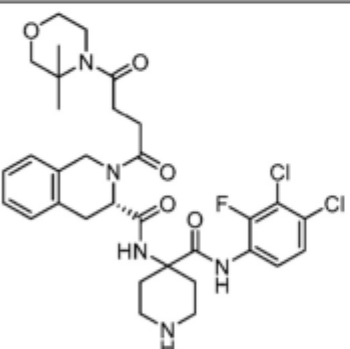
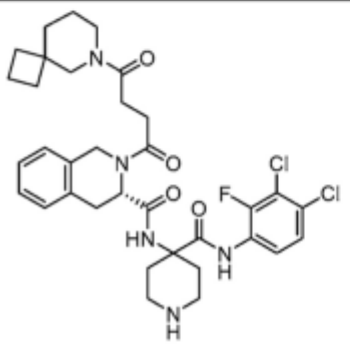


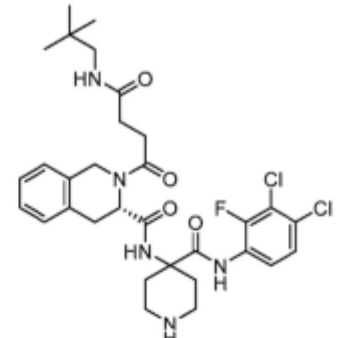
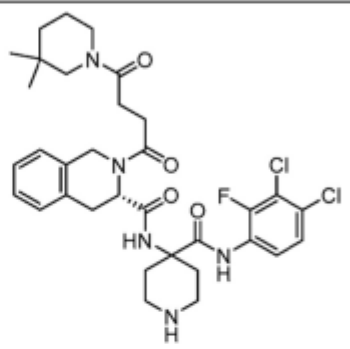
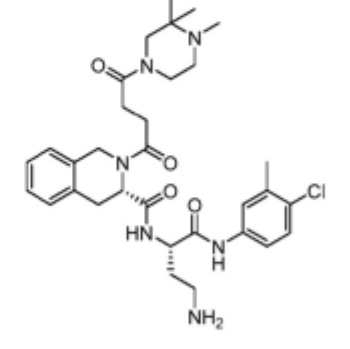
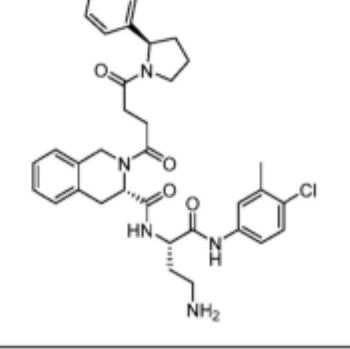
Estructura	Nº comp.
	12-109
	12-110
	12-111
	12-112

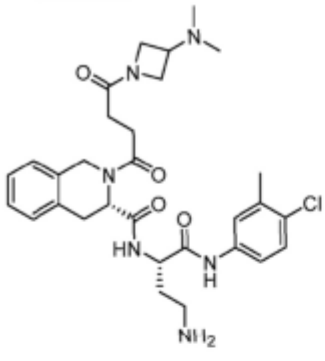
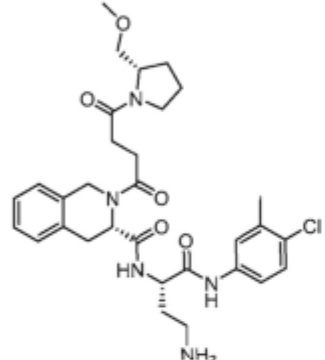
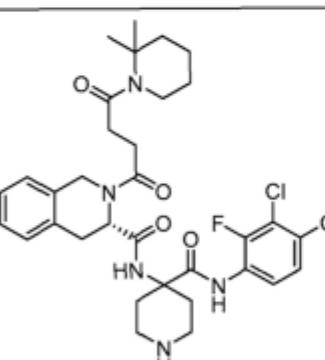
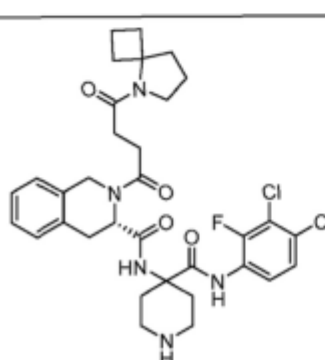
Estructura	Nº comp.
	12-113
	12-114
	12-115
	12-116

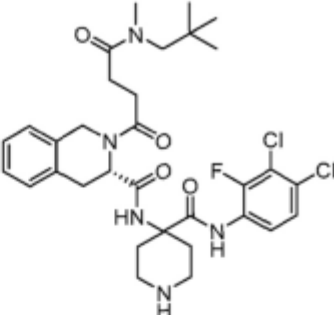
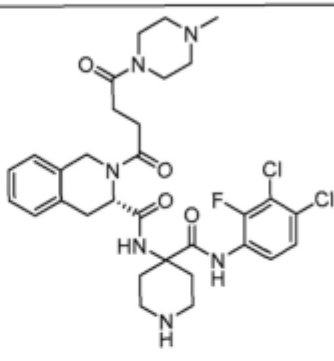
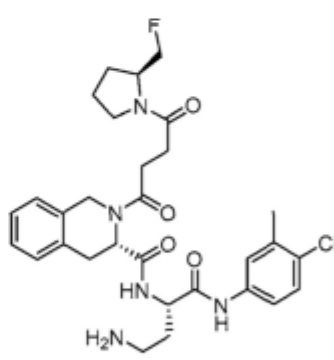
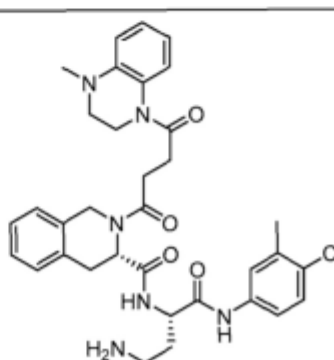
Estructura	Nº comp.
	12-117
	12-118
	12-119
	12-120

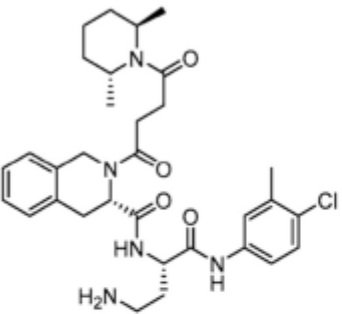
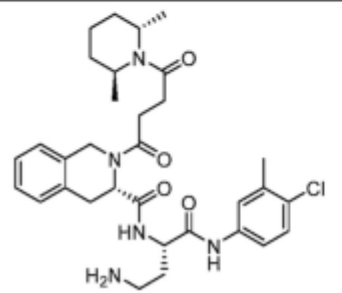
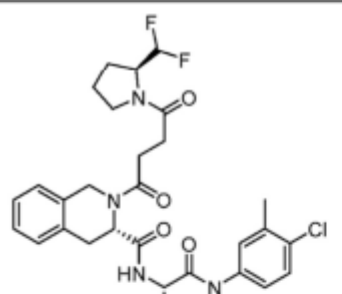
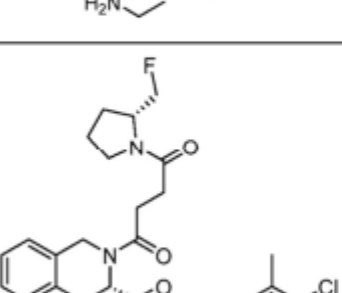
Estructura	Nº comp.
	12-121
	12-122
	12-123
	12-124

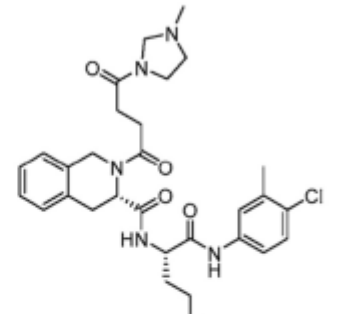
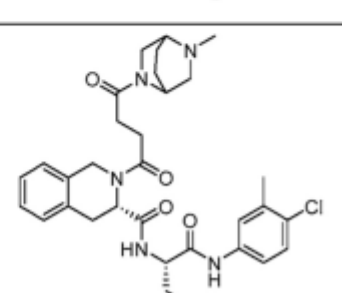
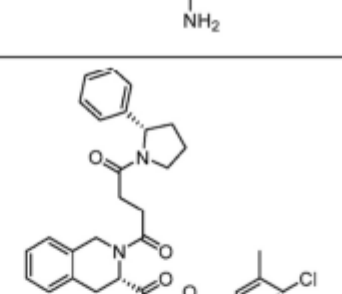
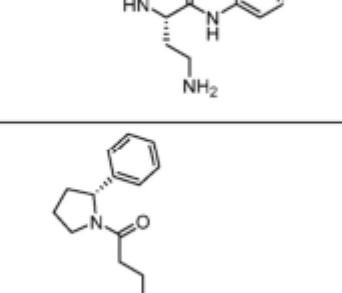
Estructura	Nº comp.
	12-125
	12-126
	12-127
	12-128

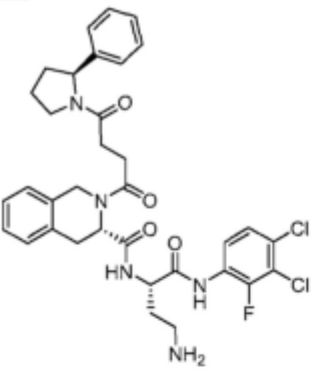
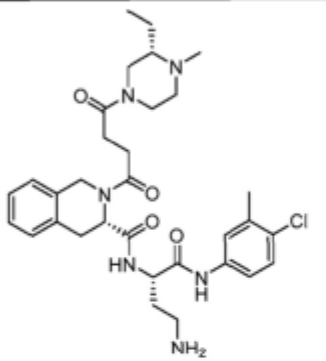
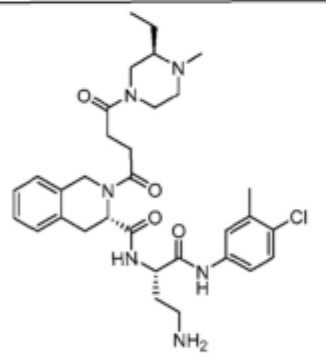
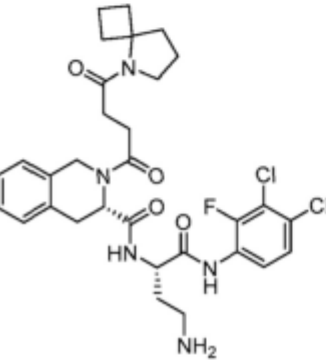
Estructura	Nº comp.
	12-129
	12-130
	12-131
	12-132

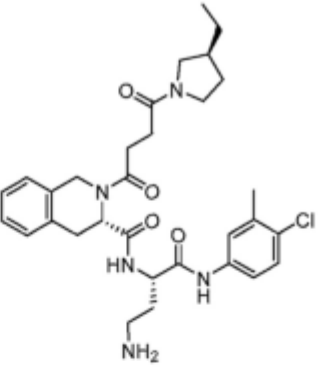
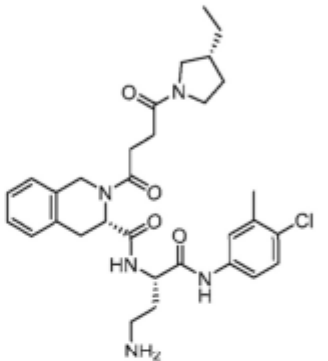
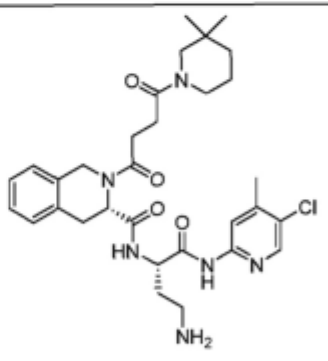
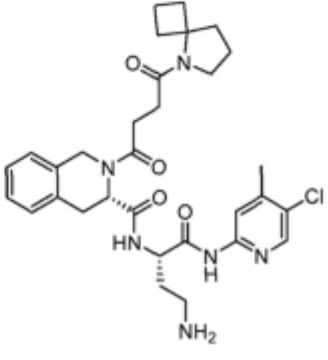
Estructura	Nº comp.
	12-133
	12-134
	12-135
	12-136

Estructura	Nº comp.
	12-137
	12-138
	12-139
	12-140

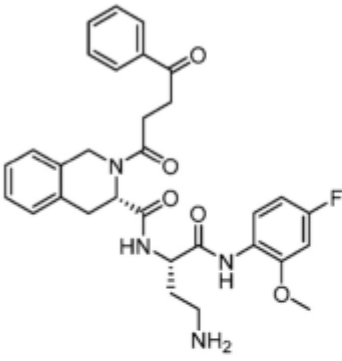
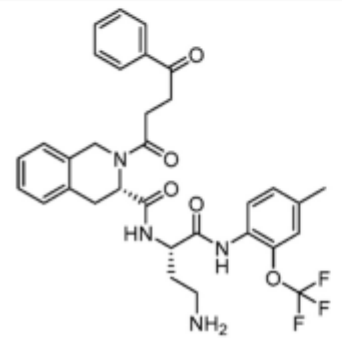
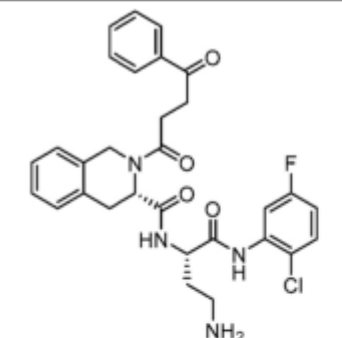
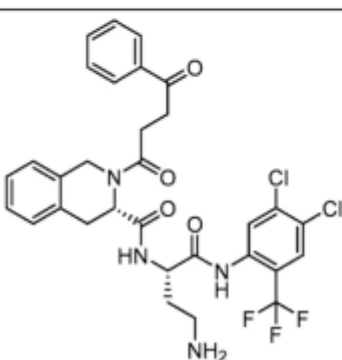
Estructura	Nº comp.
	12-141
	12-142
	12-143
	12-144

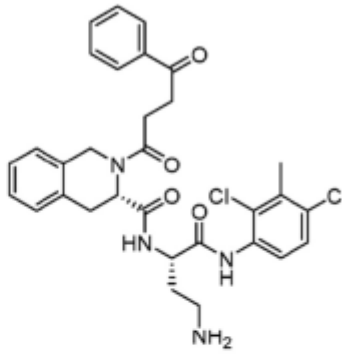
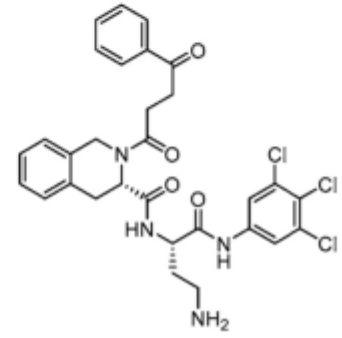
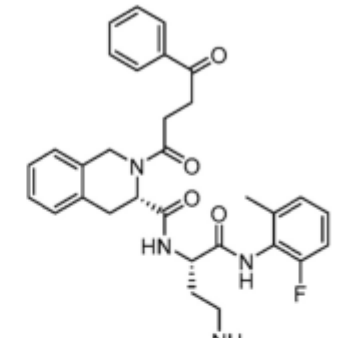
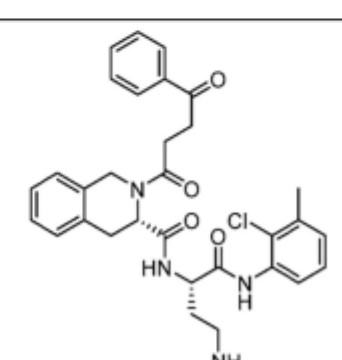
Estructura	Nº comp.
	12-145
	12-146
	12-147
	12-148

Estructura	Nº comp.
	12-149
	12-150
	12-151
	12-152

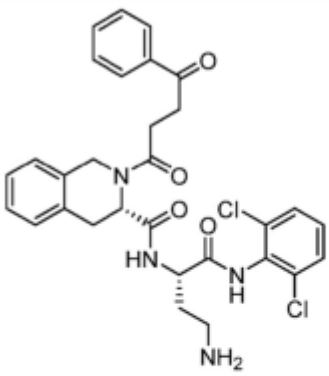
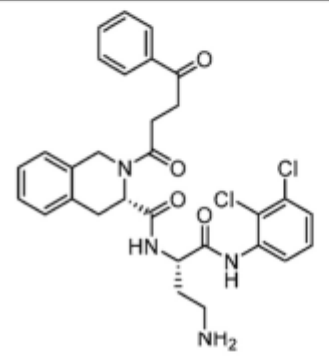
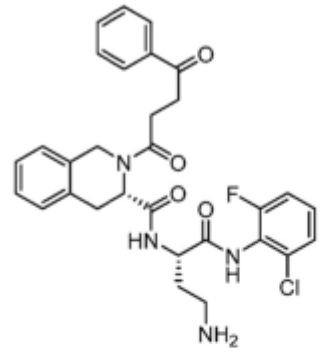
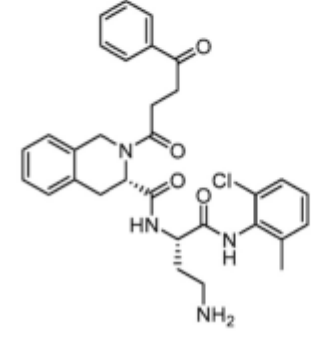
Estructura	Nº comp.
	12-153
	12-154
	12-155
	12-156

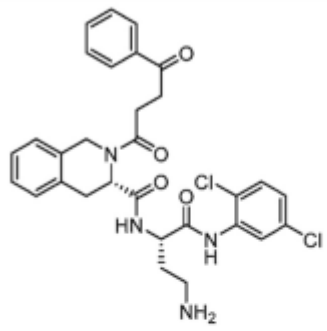
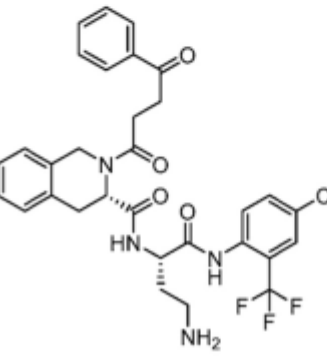
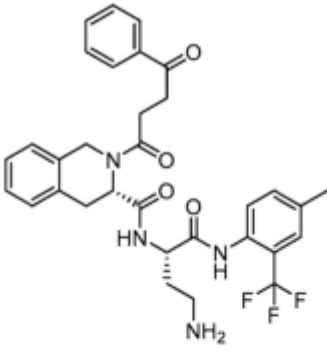
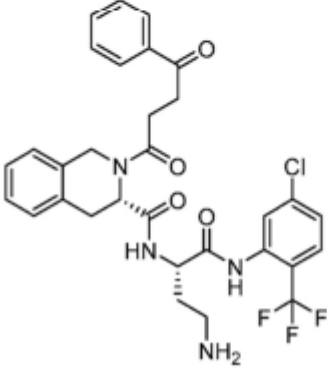
Estructura	Nº comp.
	13-2
	13-3
	13-4
	13-5

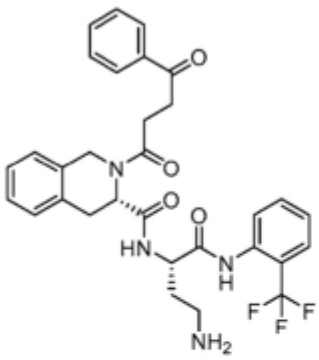
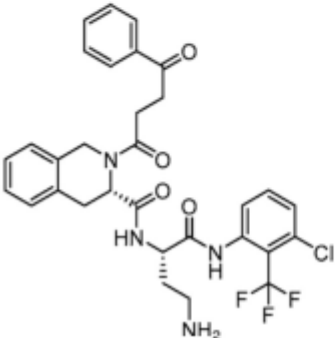
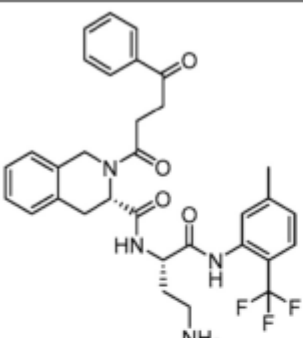
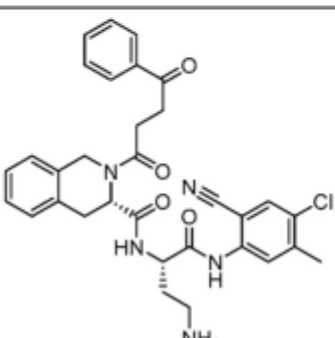
Estructura	Nº comp.
	13-6
	13-7
	14-1
	14-2

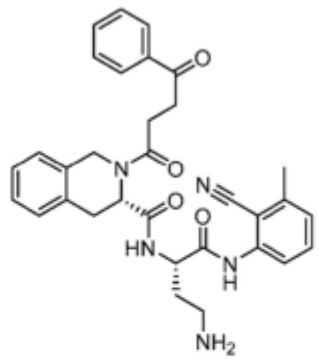
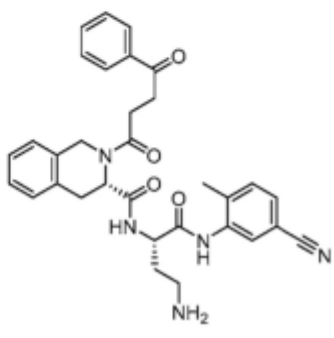
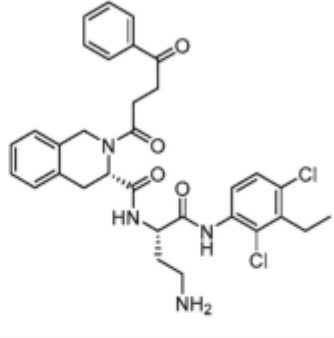
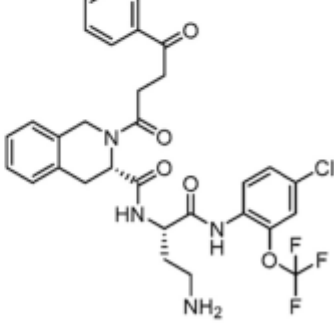
Estructura	Nº comp.
	14-3
	14-4
	14-5
	14-6

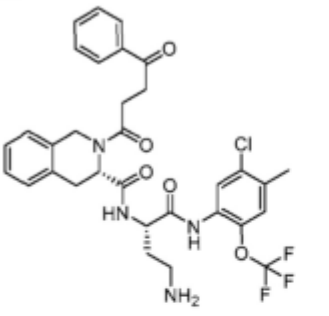
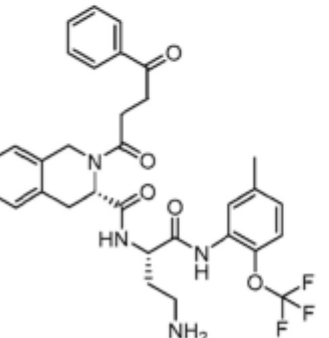
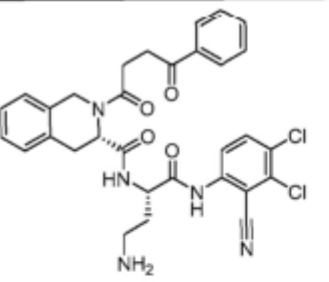
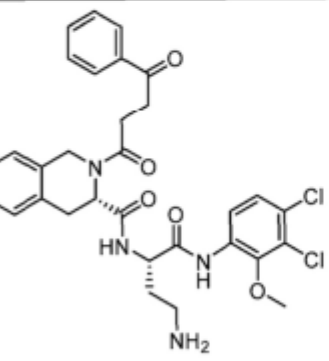


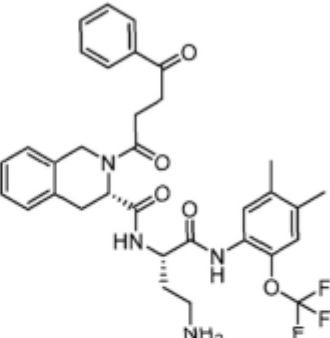
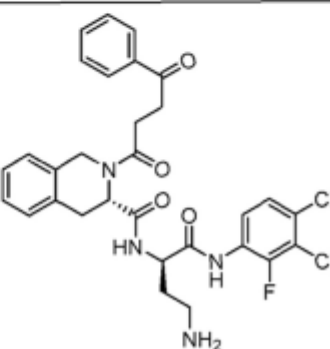
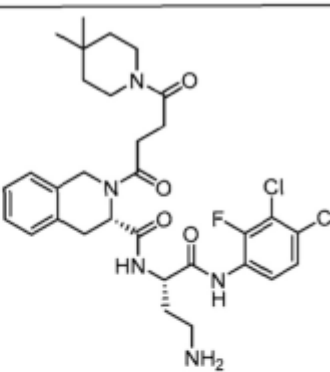
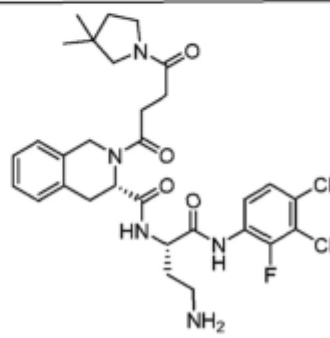
Estructura	Nº comp.
	14-7
	14-8
	14-9
	14-10

Estructura	Nº comp.
	14-11
	14-12
	14-13
	14-14

Estructura	Nº comp.
	14-15
	14-16
	14-17
	14-18

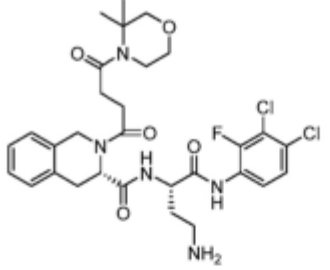
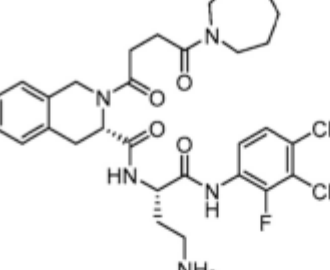
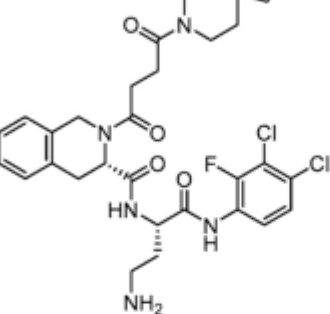
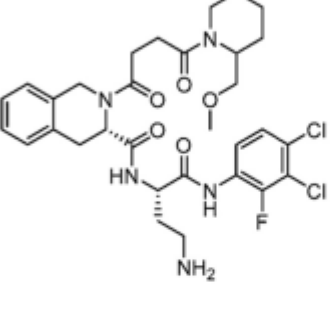
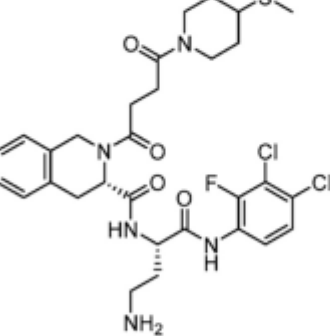
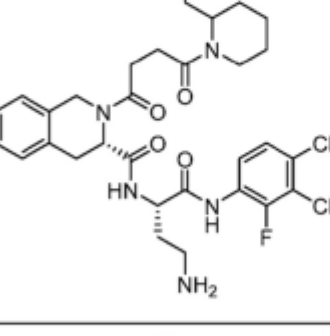
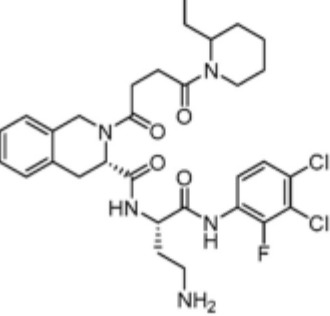
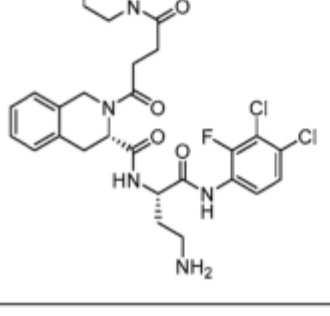
Estructura	Nº comp.
	14-19
	14-20
	14-21
	14-23

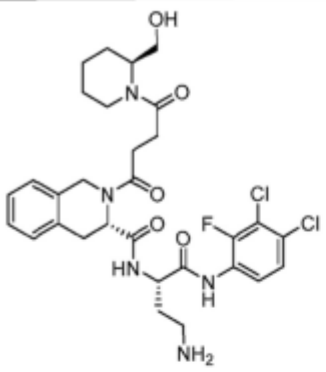
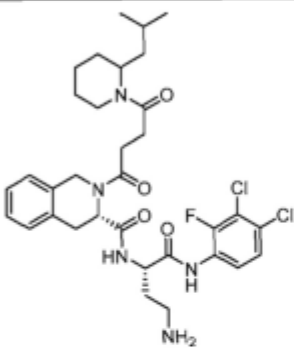
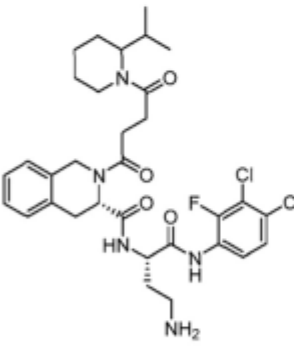
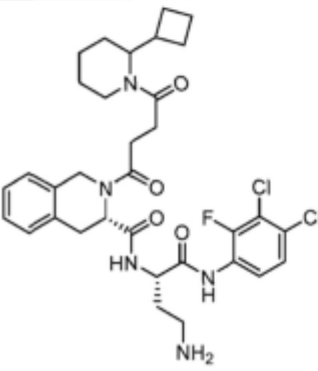
Estructura	Nº comp.
	14-24
	14-25
	14-26
	14-27

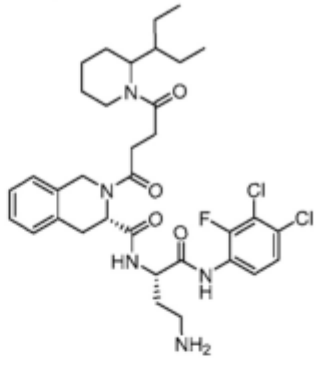
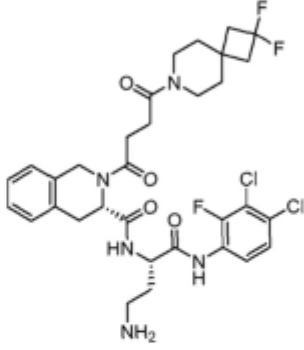
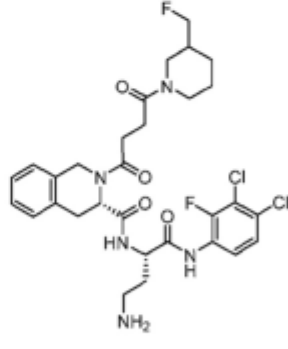
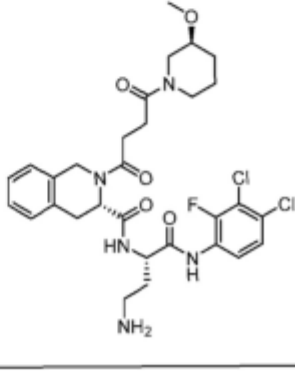
Estructura	Nº comp.
	14-28
	14-29
	15-1
	15-2

Estructura	Nº comp.
	15-3
	15-4
	15-5
	15-6

Estructura	Nº comp.
	15-7
	15-8
	15-9
	15-10

Estructura	Nº comp.	Estructura	Nº comp.
	15-11		15-15
	15-12		15-16
	15-13		15-17
	15-14		15-18

Estructura	Nº comp.
	15-19
	15-20
	15-21
	15-22

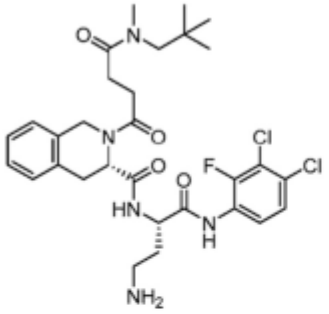
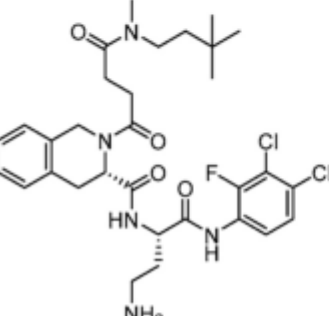
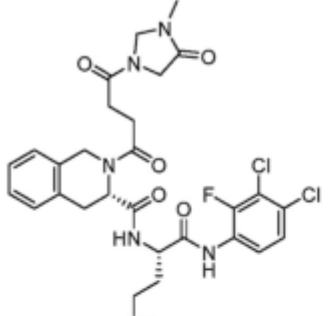
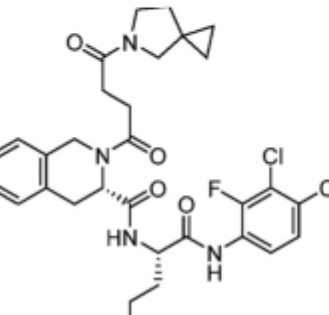
Estructura	Nº comp.
	15-23
	15-24
	15-25
	15-26

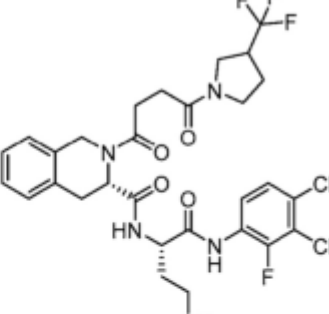
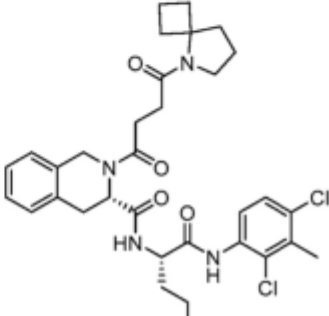
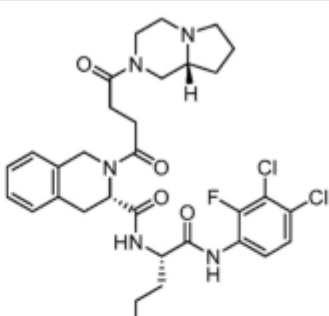
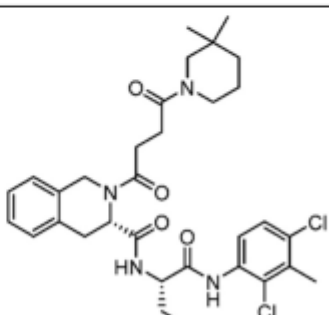
Estructura	Nº comp.
	15-31
	15-32
	15-33
	15-34

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

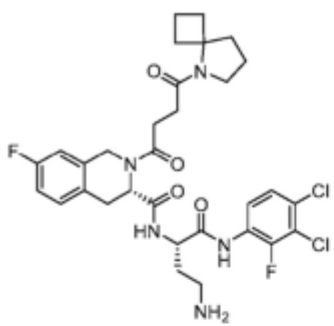
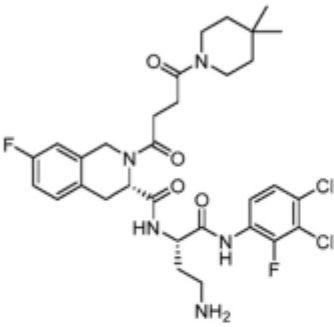
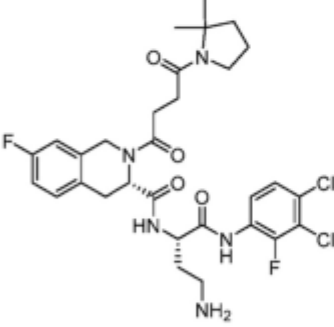
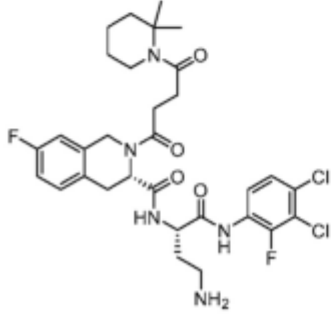
15	15	15	15
----	----	----	----

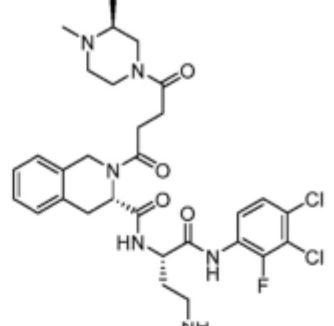
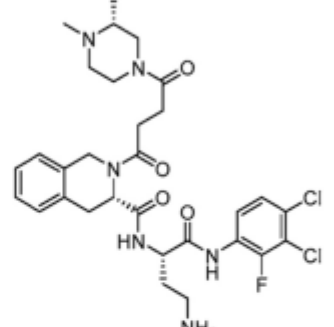
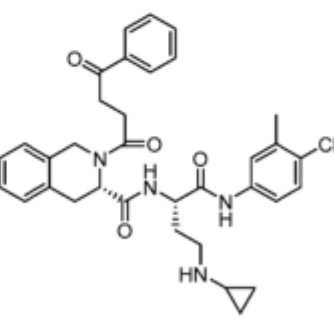
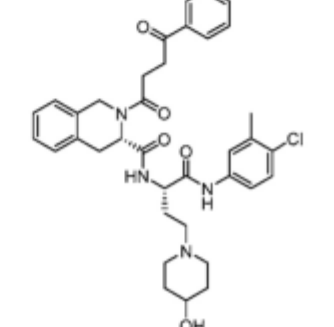


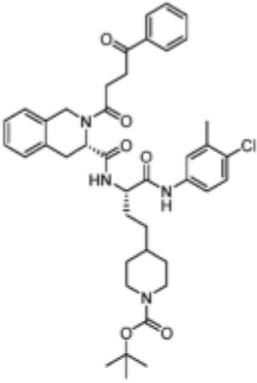
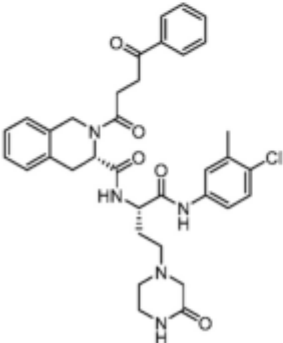
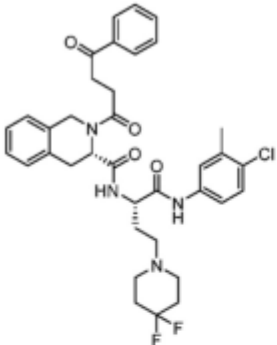
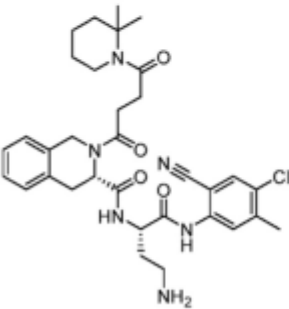
Estructura	Nº comp.
	15-43
	15-44
	15-45
	15-46

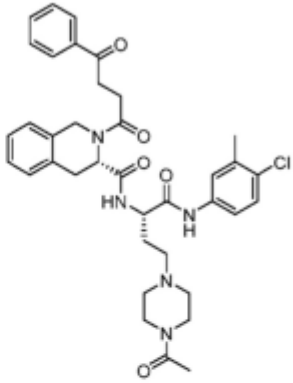
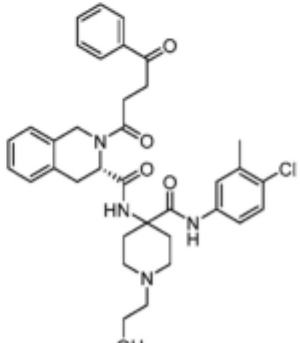
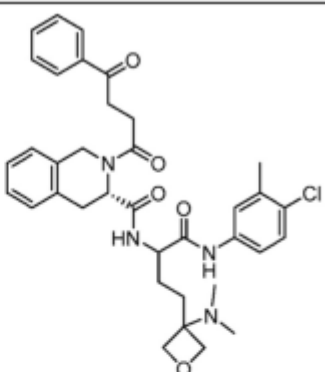
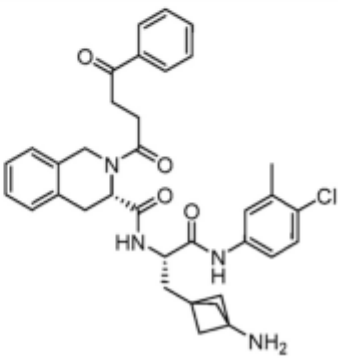
Estructura	Nº comp.
	15-47
	15-48
	15-49
	15-50

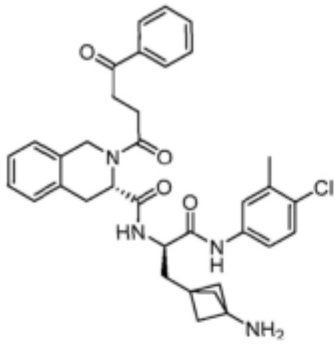
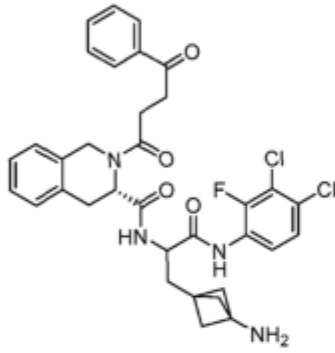
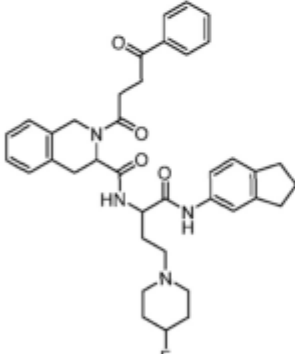
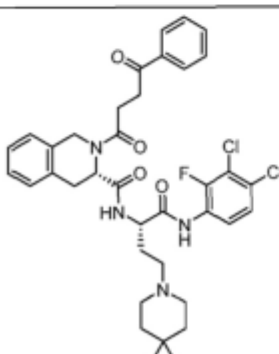
Estructura	Nº comp.
	15-55
	15-56
	15-57
	15-58

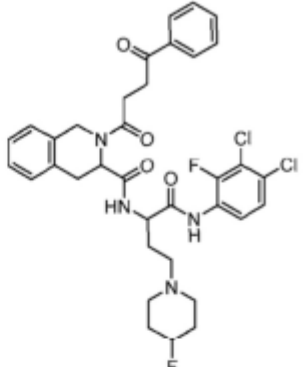
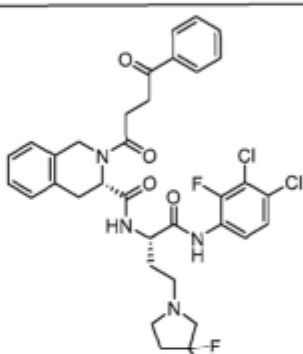
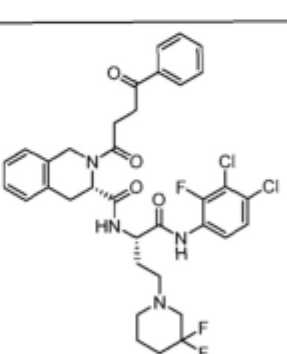
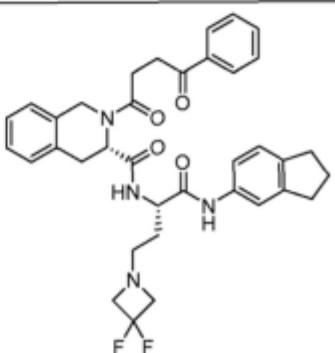
Estructura	Nº comp.
	15-59
	15-60
	15-61
	15-62

Estructura	Nº comp.
	15-63
	15-64
	16-1
	17-1

Estructura	Nº comp.
	<b>17-2</b>
	<b>17-3</b>
	<b>17-4</b>
	<b>18-1</b>

Estructura	Nº comp.
	<b>19-1</b>
	<b>20-1</b>
	<b>21-1</b>
	<b>22-1</b>

Estructura	Nº comp.
	22-2
	22-3
	23-1
	23-2

Estructura	Nº comp.
	23-3
	23-4
	23-5
	23-6

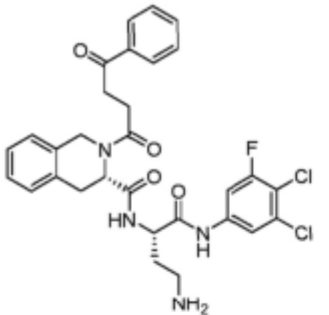
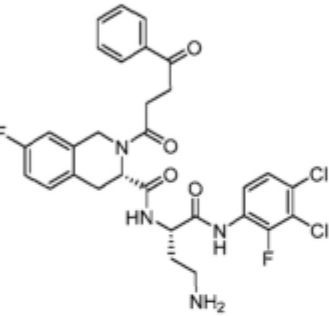
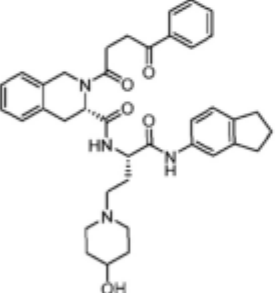
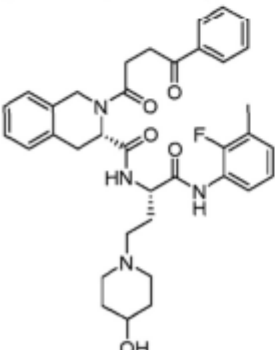
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

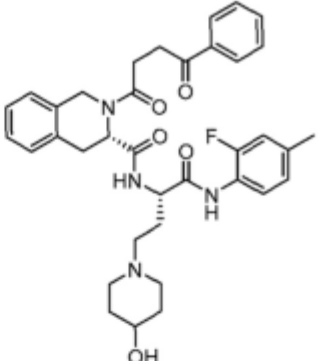
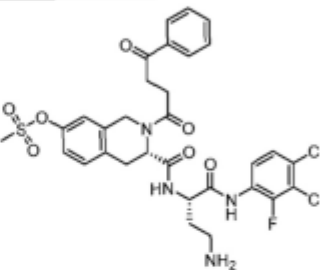
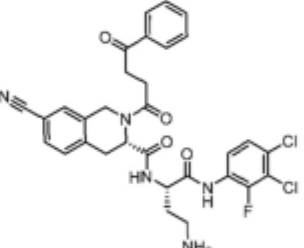
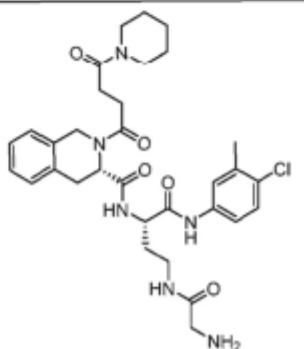
24	
25	
25	
25	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

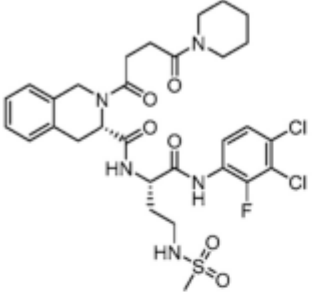
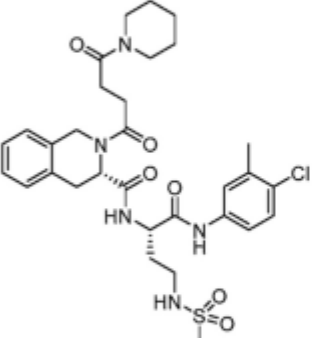
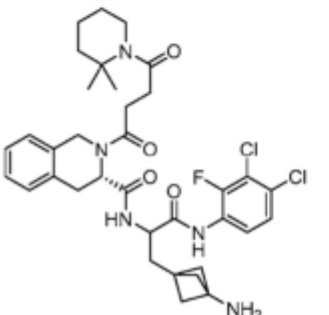
**27-2**

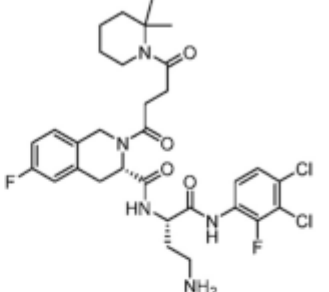
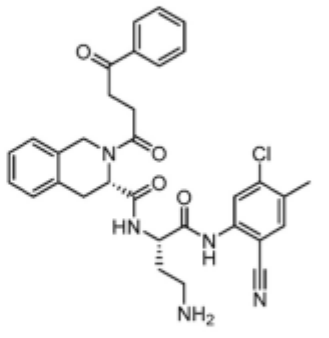
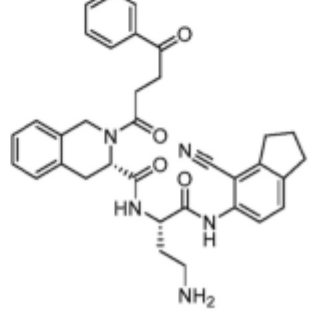
NC[C@H](NC(=O)Nc1cc(Cl)c(C)c(Cl)c1)C(=O)N[C@@H]1c2ccccc2N(C1=O)CC(=O)c3ccccc3

Estructura	Nº comp.
	27-6
	27-7
	28-1
	28-2

Estructura	Nº comp.
	28-3
	29-1
	30-1
	31-1



Estructura	Nº comp.
	<b>32-1</b>
	<b>32-2</b>
	<b>33-1</b>

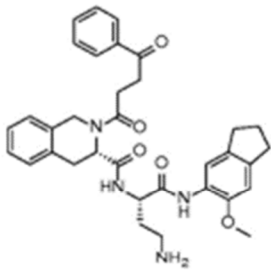
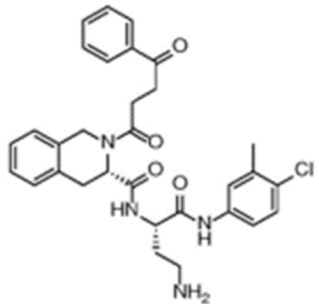
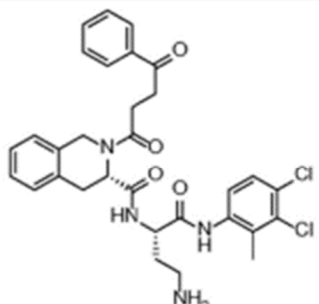
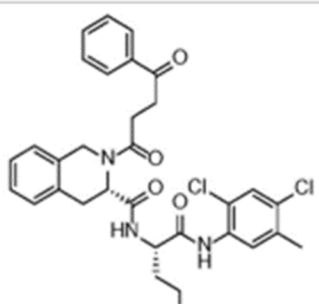
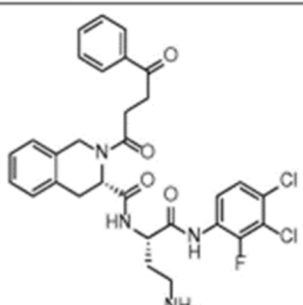
Estructura	Nº comp.
	<b>34-1</b>
	<b>35-2</b>
	<b>35-1</b>

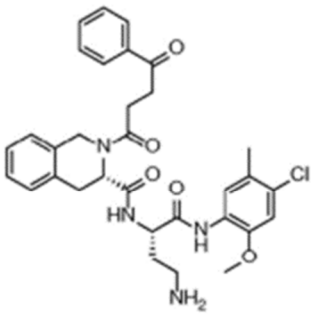
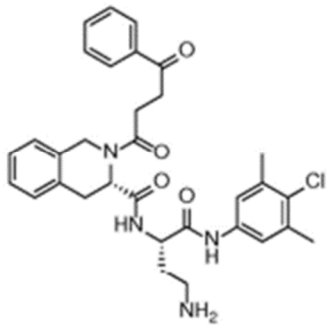
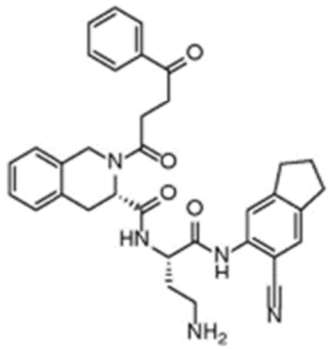
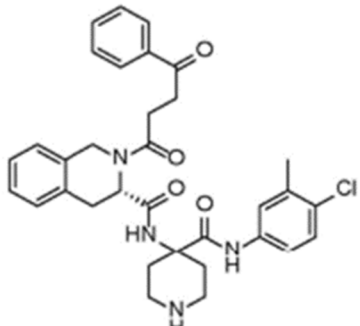
o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

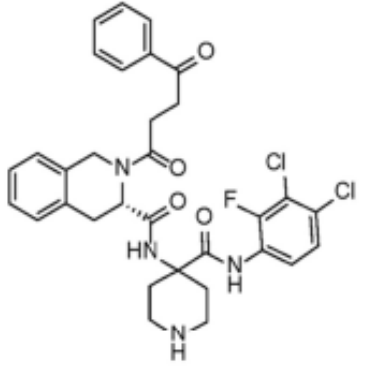
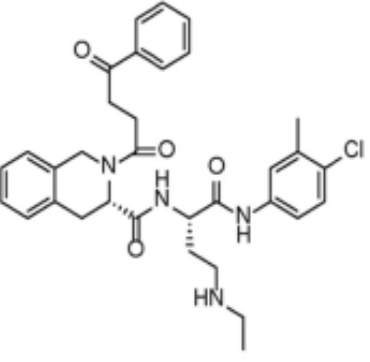
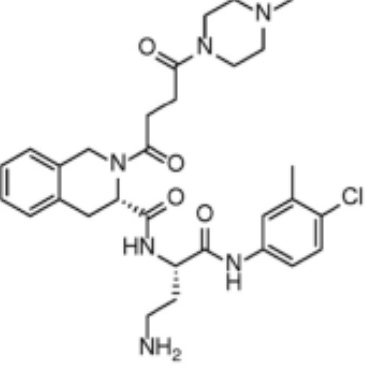
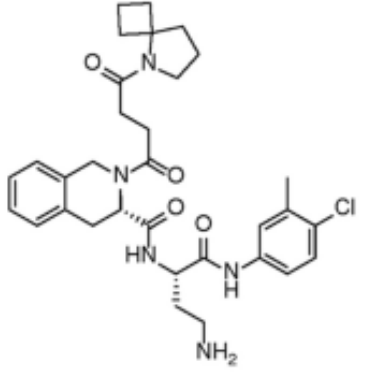
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de la Tabla B:

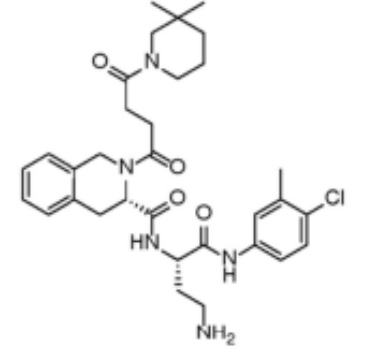
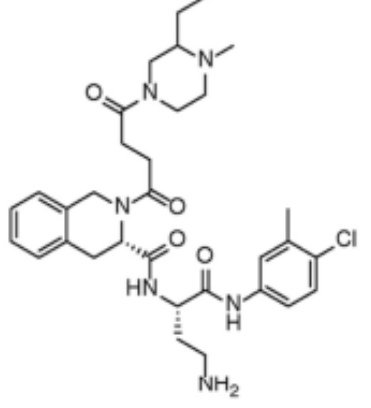
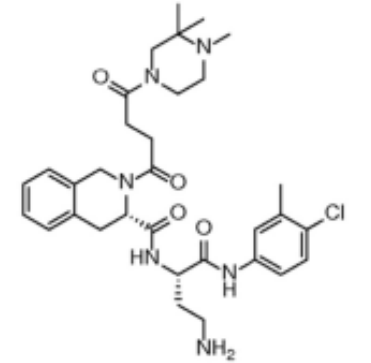
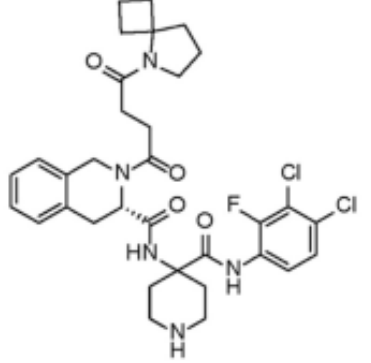
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

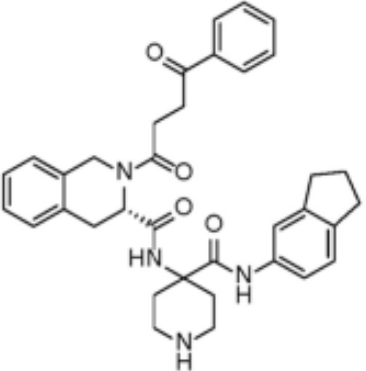
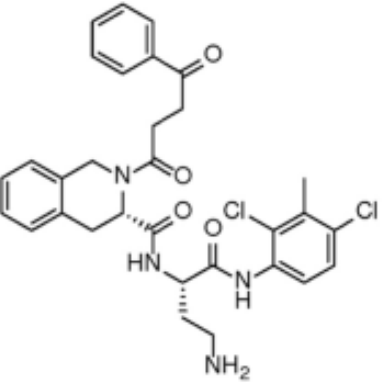
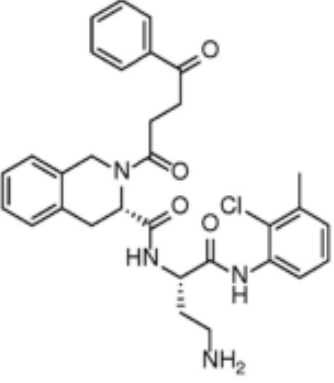
1-3	1-3	1-3	1-3
-----	-----	-----	-----

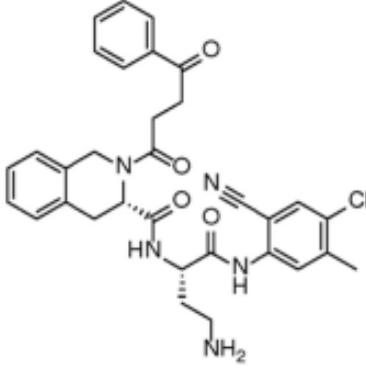
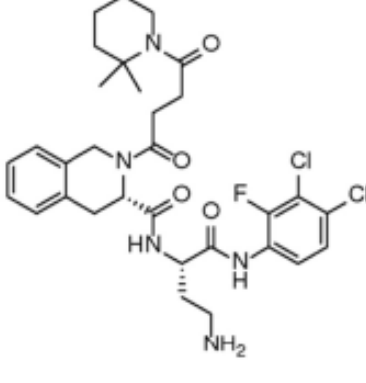
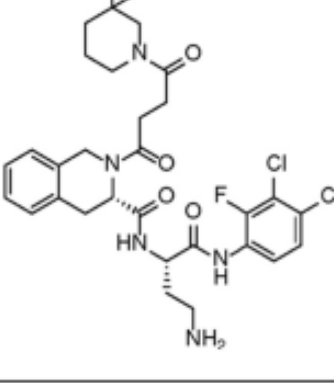
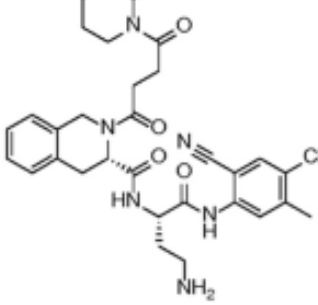
Estructura	Nº comp- uesto
	<b>1-39</b>
	<b>2-2</b>
	<b>2-15</b>
	<b>2-22</b>
	<b>2-24</b>

Estructura	Nº comp- uesto
	<b>2-25</b>
	<b>2-39</b>
	<b>2-57</b>
	<b>4-12</b>

Estructura	Nº comp- uesto
	<b>4-14</b>
	<b>8-4</b>
	<b>10-3</b>
	<b>12-73</b>

Estructura	Nº comp- uesto
	<b>12-88</b>
	<b>12-104</b>
	<b>12-131</b>
	<b>12-136</b>

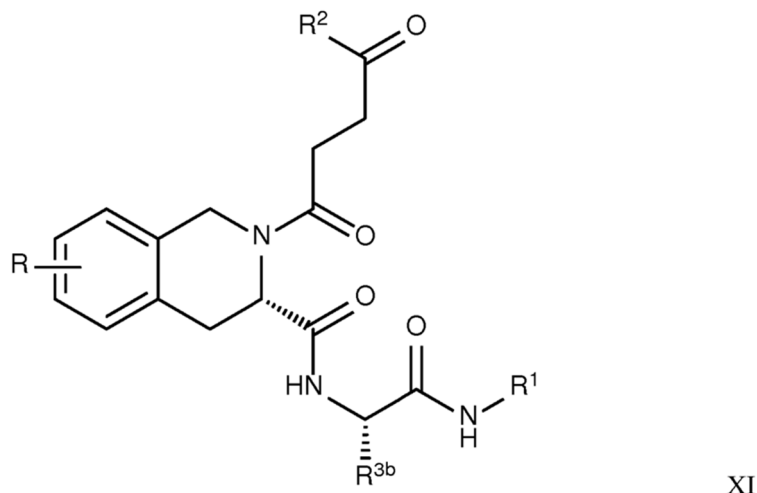
Estructura	Nº comp- uesto
	<b>13-1</b>
	<b>14-3</b>
	<b>14-6</b>

Estructura	Nº comp- uesto
	<b>14-18</b>
	<b>15-3</b>
	<b>15-6</b>
	<b>18-1</b>

o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

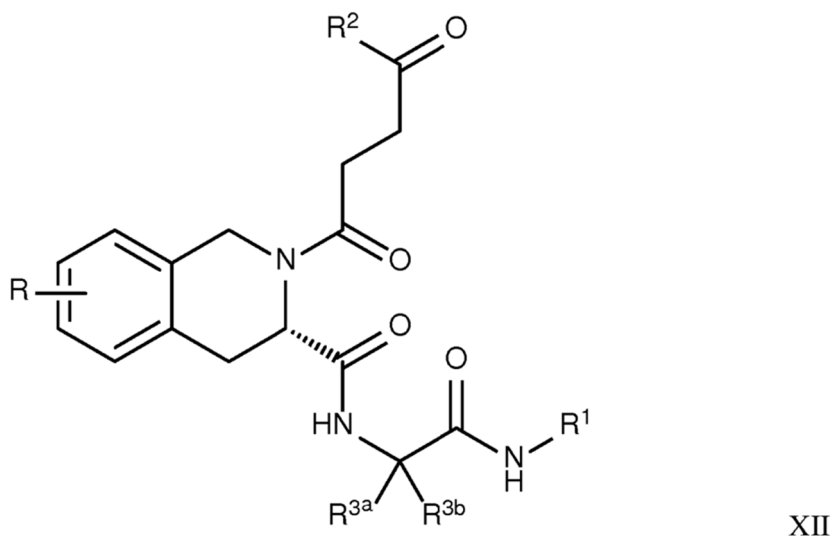
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

i)  $R^{3a}$  es H y el compuesto de la reivindicación 1 es un estereoisómero que tiene la estructura de fórmula XI:



o un hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o,

ii)  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  tomados junto con el carbono al que están unidos forman un resto cíclico que contiene nitrógeno o amina de carbono, al menos un átomo de nitrógeno e hidrógeno, y el compuesto de la reivindicación 1 es un estereoisómero que tiene la estructura de Fórmula XII:



o un hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R es hidrógeno.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un método *in vitro* para agonizar un receptor de quimiocinas de una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en el que el receptor de quimiocinas es CXCR3.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 16, para usar en un método para tratar la artritis reumatoide, esclerosis múltiple o inflamación intestinal enfermedad que comprende administrar al

sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o un estereoisómero, hidrato, solvato, isótopo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o dicha composición farmacéutica