

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 850 575**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2017 PCT/EP2017/051105**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17125506**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2017 E 17700580 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3405466**

54 Título: **Pirimidinas sustituidas con arilo para su uso en la infección por virus influenza**

30 Prioridad:

**20.01.2016 EP 16152095**

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

**30.08.2021**

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED  
 COMPANY (100.0%)  
 Barnahely, Ringaskiddy  
 Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**JONCKERS, TIM HUGO MARIA;  
 MC GOWAN, DAVID CRAIG;  
 GUILLEMONT, JERÔME EMILE GEORGES;  
 EMBRECHTS, WERNER CONSTANT J;  
 MERCEY, GUILLAUME JEAN MAURICE;  
 BUYCK, CHRISTOPHE FRANCIS ROBERT  
 NESTOR;  
 BALEMANS, WENDY MIA ALBERT y  
 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 850 575 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

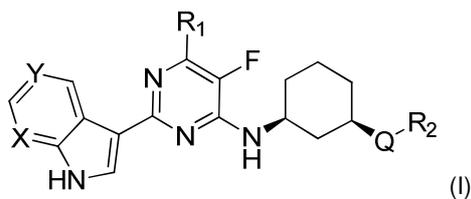
Pirimidinas sustituidas con arilo para su uso en la infección por virus influenza

- 5 La gripe es un grave problema sanitario con una incidencia elevada en la población humana que resulta en una morbimortalidad a gran escala regular. Es una enfermedad de transmisión aérea sumamente contagiosa que provoca una enfermedad febril aguda. La gravedad de los síntomas sistémicos varía entre una fatiga moderada y una insuficiencia respiratoria y la muerte. De acuerdo con la OMS, el número global promedio debido a las epidemias anuales puede ser del orden de mil millones de casos, 3-5 millones de casos de enfermedades graves y 300 000–500 000 muertes anuales. Cada año, los virus de la gripe circulan entre los seres humanos, afectando normalmente a un 10 5-20% de la población de todos los grupos de edad, y este número se eleva hasta un 30% durante las epidemias importantes. Las tasas de enfermedad grave y muerte son más altas entre las personas mayores de 65 años, los niños menores de 2 años y las personas de cualquier edad que tienen afecciones médicas que los colocan en mayor riesgo de complicaciones por la influenza, tales como enfermedades de corazón, pulmón, riñón, hígado, sangre o metabólicas, o sistemas inmunes debilitados. Aunque las muertes son infrecuentes entre los niños, las tasas de hospitalización varían de aproximadamente 100 a 500 por 100,000 para los niños <5 años de edad, dependiendo de la presencia o ausencia de condiciones comórbidas. Las tasas de hospitalización de los niños con una edad <24 meses son comparables a las tasas que se registran entre las personas con una edad de >65 años.
- 15
- 20 En los EE. UU., las epidemias de gripe anuales ocasionan aproximadamente 30 millones de citas ambulatorias, que genera unos costes médicos de 10 000 millones de dólares al año. Los ingresos perdidos debido a la enfermedad y las víctimas mortales representan un coste de más de 15 000 millones de dólares al año y el impacto económico en EE. UU. por las epidemias de gripe anuales asciende a más de 85 000 millones de dólares.
- 25 Los patógenos que pueden provocar la gripe son virus de ARN monocatenarios de sentido negativo que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen tres tipos de virus de la gripe: A, B y C. Los virus de la gripe A representan la forma más común que se propaga en mamíferos y aves. Los subtipos de la gripe A se denominan según los tipos de proteínas superficiales hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Existen 18 hemaglutininas diferentes y 11 neuraminidasas conocidas. Los virus de la gripe estacionales actuales que se detectan en los seres humanos son principalmente de los subtipos H1N1 y H3N2. Normalmente, los virus de la gripe B únicamente se detectan en seres humanos. No están divididos en subtipos, pero se pueden clasificar en diferentes cepas. Los virus de la gripe circulantes varían extremadamente cada año y tanto la gripe A como la B provocan epidemias estacionales en todo el mundo. Los virus de la gripe C ocasionan síntomas mucho más moderados que no provocan epidemias.
- 30
- 35 Todos los tres tipos de virus poseen estructuras genómicas similares. El genoma comprende 8 segmentos, que codifica 9-11 proteínas, dependiendo del tipo. Influenza A codifica 11 proteínas, incluyendo las proteínas de superficie (hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), el complejo de polimerasa (PA, PB1 y PB2), nucleoproteína (NP), proteínas de membrana (M1 y M2) y otras proteínas (NS1, NS2, NEP). Entre los tres tipos de virus de la gripe, la gripe A es la que posee la tasa de mutación más elevada. La influenza B evoluciona más lentamente que A, pero más rápido que C. El genoma segmentado permite el intercambio de genes entre diferentes cepas virales, que generan nuevas variantes de virus de influenza.
- 40
- Los virus de la gripe se pueden transmitir entre los seres humanos por contacto directo con individuos infectados o material contaminado por los virus. También es posible la infección por inhalación de microgotas con virus suspendidas en el aire. Los individuos infectados generan estas microgotas tosiendo, estornudando o hablando. La gripe estacional se caracteriza por la aparición repentina de fiebre elevada, tos (normalmente seca), cefaleas, dolor muscular y articular, malestar grave (sensación de encontrarse mal), irritación de la garganta y rinorrea. La tos puede ser grave y durar dos o más semanas. La mayoría de las personas se recuperan de la fiebre y de los otros síntomas en una semana sin requerir atención médica. Pero la gripe puede provocar una enfermedad grave o el fallecimiento especialmente en las personas más vulnerables tal como se ha mencionado anteriormente. El tiempo entre la infección y la enfermedad, conocido como periodo de incubación, es de aproximadamente dos días.
- 45
- 50
- La manera más eficaz de prevenir la enfermedad y/o los desenlaces clínicos graves de la enfermedad es la vacunación. Se puede disponer de vacunas seguras y eficaces y estas se han utilizado durante más de 60 años. Entre los adultos sanos, las vacunas contra la gripe pueden proporcionar una protección razonable. Sin embargo, la vacunación está acompañada por varias limitaciones. En primer lugar, la vacuna contra la gripe puede ser menos eficaz para prevenir la enfermedad entre los ancianos y puede que únicamente reduzca la gravedad de la enfermedad y la incidencia de complicaciones y fallecimientos. Además, la vacunación contra la gripe es más eficaz cuando los virus circulantes coinciden con los virus de la vacuna y el éxito de la vacunación depende en gran medida de cuán buena haya sido la predicción del tipo de virus más prevalente de la estación. La evolución rápida y continua de las cepas virales de la gripe mediante variaciones antigénicas menores, junto con la corta duración de las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna de las vacunas contra la gripe actuales, significa que para prevenir se requiere una vacunación anual con cepas adecuadas para la estación.
- 55
- 60
- Los tratamientos actuales para la gripe utilizan fármacos antivirales directos o medicinas que alivian los síntomas inducidos por la gripe. Existen dos clases de fármacos antivirales contra la gripe comercializados: inhibidores de la
- 65

neuraminidasa e inhibidores del canal M2. Los inhibidores de neuraminidasa, oseltamivir o zanamivir, son los principales agentes antivirales recomendados para la prevención y el tratamiento de la influenza. Estos son eficaces tanto contra el virus de la gripe de tipo A como el de tipo B. Se ha detectado desarrollo de resistencia a estos fármacos antivirales durante el tratamiento de la gripe estacional y en virus H1N1 de 2009 esporádicos resistentes a oseltamivir, pero hasta la fecha, el impacto sanitario ha sido limitado. Los inhibidores del canal M2, tal como amantadina y rimantadina (amantadanos), son activos contra las cepas de la gripe A, pero no contra las cepas de la gripe B. La resistencia al amantadano entre los virus circulantes de influenza A aumentó rápidamente en todo el mundo a partir de 2003-2004. Por lo tanto, no se recomienda el uso de amantadina y rimantadina para el tratamiento antiviral o la quimioprofilaxis de cepas del virus de la gripe A que circulan en la actualidad.

En 2009, la nueva cepa H1N1 porcina causó una inesperada pandemia de gripe como resultado de la reorganización de genes de los virus H1N1 de seres humanos, cerdos y aves. Esta anterior pandemia, junto con la circulación ininterrumpida de cepas H5N1 aviares sumamente patógenas y la reciente emergencia del virus H7N9, una nueva reorganización de origen aviar aislada en China, y asociada con una enfermedad respiratoria grave con una mortalidad de un 40%, que potencialmente podría evolucionar para transmitirse entre seres humanos, resalta la vulnerabilidad de la población mundial a nuevas cepas de la gripe. Aunque la vacunación sigue constituyendo la principal estrategia profiláctica para controlar la infección de la gripe, para cubrir el periodo hasta que se pueda disponer de una nueva vacuna y para tratar los casos de gripe graves, así como también para abordar el problema de la resistencia viral, se requiere disponer de una elección más amplia de fármacos contra la gripe. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos antivirales contra la gripe se convierte de nuevo en una prioridad importante y en una necesidad médica no cubierta.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) que se puede utilizar para el tratamiento de infecciones virales de la gripe o contra estas:



una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

X se selecciona de -CF o N;

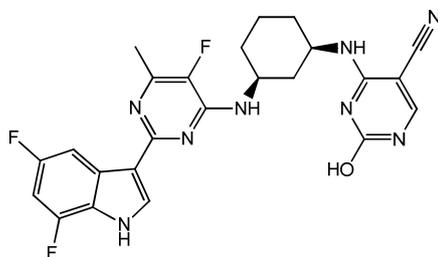
Y se selecciona de N, -CF, -C-Cl, -C-CN o -C-CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -CH<sub>3</sub>, -COOH, -CF<sub>3</sub>, -ciclopropilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-3</sub>), o -CON(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

Q se selecciona de N u O y

R<sub>2</sub> es un heterociclo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, metoxi, -COOH, -CF<sub>3</sub> o cicloalquilo.

Uno de los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención tiene la siguiente estructura:



En la presente se divulga también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

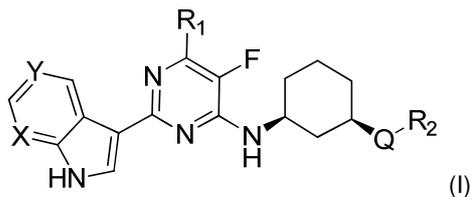
La composición farmacéutica también puede incluir agentes terapéuticos adicionales, como otro agente antiviral o una vacuna contra influenza, o ambos.

En la presente también se divulgan compuestos de fórmula (I) o una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso como medicamento.

5 Adicionalmente, en la presente también se divulgan compuestos de fórmula (I) o una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de influenza.

Dicho uso también puede comprender la coadministración de un agente terapéutico adicional, donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona entre un agente antiviral o una vacuna contra la gripe o ambos.

10 En la presente se divulga el uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (I)



15 una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

X se selecciona de -CF o N;

Y se selecciona de N, -CF, -C-Cl, -C-CN o -C-CH<sub>3</sub>;

20 R<sub>1</sub> se selecciona de -H, -CH<sub>3</sub>, -COOH, -CF<sub>3</sub>, -ciclopropilo, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-3</sub>), o -CON(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

Q se selecciona de N u O y

25 R<sub>2</sub> es un heterociclo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, metoxi, -COOH, -CF<sub>3</sub> o cicloalquilo

para inhibir la replicación del o de los virus de la gripe en una muestra biológica o paciente.

30 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono.

35 El término "heterociclo" se refiere a moléculas que están saturadas o insaturadas que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en particular de N y O. Dicho heterociclo puede tener 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y puede ser opcionalmente condenado a otro sistema anular.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y de base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas.

45 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención de existir en más de una forma o estructura cristalina.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas compactas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos de la invención diferentes o combinados con uno o más fármacos diferentes. En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente

55 que no sea el o los compuestos de la invención. La selección del excipiente depende en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

60 Los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las

composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, por ejemplo, para la administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. También se incluyen los preparados en forma sólida que se pueden convertir, poco antes de su uso, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación mediante métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. De este modo, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan posteriormente en la presente. En general, se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos y no se pretende que limiten el alcance ni el uso de la invención de ningún modo.

También se pretende que la presente exposición incluya cualquiera de los isótopos de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Los presentes compuestos utilizados en la presente invención también pueden existir en su forma estereoquímicamente isomérica, que define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dichos compuestos puedan poseer.

Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos utilizados en la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas con las otras, queden englobadas dentro del alcance de la presente invención, incluidas cualesquiera mezclas racémicas o racematos.

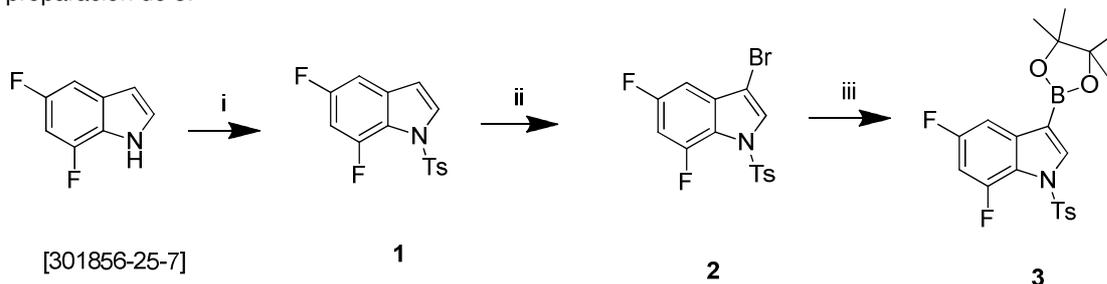
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los demás), más concretamente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico desde un 90% hasta un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un 100% y, aún más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben interpretar de un modo similar, pero entonces haciendo referencia al exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

Pueden obtenerse formas estereoisoméricas puras de compuestos e intermedios utilizados en esta invención mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido alcanforsulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Ejemplos

Esquema 1.

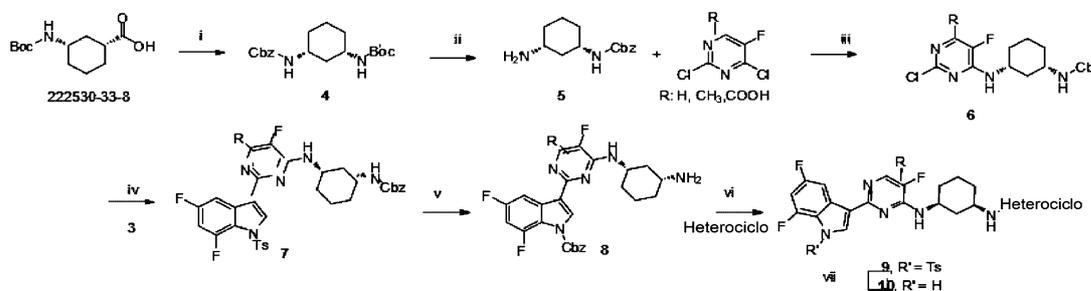
preparación de 3.



Esquema 1: i) TBAHS, NaOH, Tolueno ii) NBS, DMF iii) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, KOAc, 1,4-dioxano, 90 °C

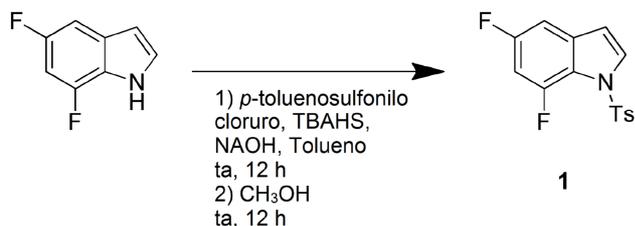
Esquema 2. Esquema general hacia los productos de fórmula (I).

preparación de 10.



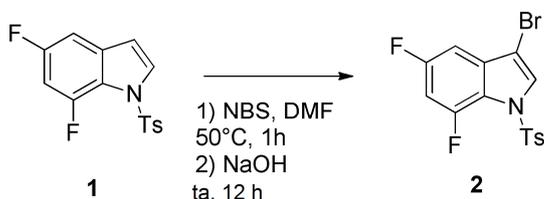
Esquema 2: i) PhCH<sub>2</sub>OH, DPPA, Et<sub>3</sub>N, tolueno, 100 °C, 12 h ii) HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, ta, 48 h iii) DIPEA, CH<sub>3</sub>OH, THF, ta, 12 h iv) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-dioxano, 80 °C, 12 h v) Pd/C, H<sub>2</sub>, THF, vi) DIPEA, CH<sub>3</sub>OH, THF, 80-90 °C, 2d vii) LiOH, 1,4-dioxano, H<sub>2</sub>O, reflujo

Preparación de 1



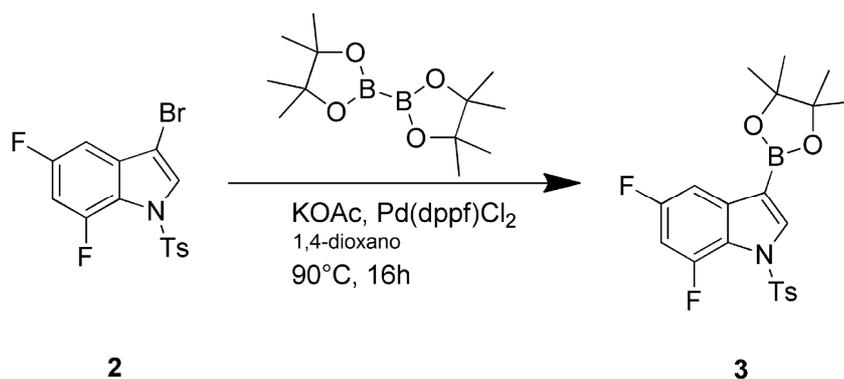
Una solución de 5,7-difluoro-1*H*-indol (30 g, 195.91 mmol) en tolueno (500 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TBAHS (5 g, 14.7 mmol) seguido de NaOH (50% en H<sub>2</sub>O) (105 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (63.5 g, 333 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h a ta. La solución resultante se diluyó con 250 ml de tolueno y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se trituró en metanol y se agitó durante 12 h a ta. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío produciendo 5,7-difluoro-1-tosil-1*H*-indol, **1**.

#### Preparación de 2



A una solución de 5,7-difluoro-1-tosil-1*H*-indol, **1**, (50.85 g, 165.46 mmol) in DMF (330 ml) se le añadió en porciones NBS (35.34 g, 198.56 mmol). La agitación continuó a 50 °C durante una hora. La mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de NaOH (1 N, 200 ml) en hielo-agua (1 l) y se agitó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío, produciendo 3-bromo-5,7-difluoro-1-tosil-1*H*-indol, **2**.

#### Preparación de 3



Una mezcla de 3-bromo-5,7-difluoro-1-tosil-1*H*-indol, **2**, (60 g, 155.35 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (118.35 g, 466.06 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22.74 g, 31.07 mmol) y KOAc (45.74 g, 466.06 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 l) se calentó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con respecto a heptano. Las fracciones que contenían el producto puro se agruparon, y los disolventes se eliminaron a presión reducida produciendo 5,7-difluoro-3-(4,4,4',5,5,5',5'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indol, **3**.

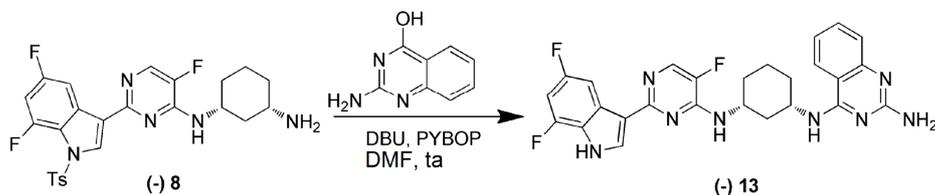
#### Preparación de 4





(m, 1 H) 1.94 - 2.09 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.26 - 2.31 (m, 1 H) 4.05 - 4.30 (m, 2 H) 6.22 - 6.30 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 2 H) 12.17 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 453.8; TR: 1.86 min, método D

### 5 Preparación de 13

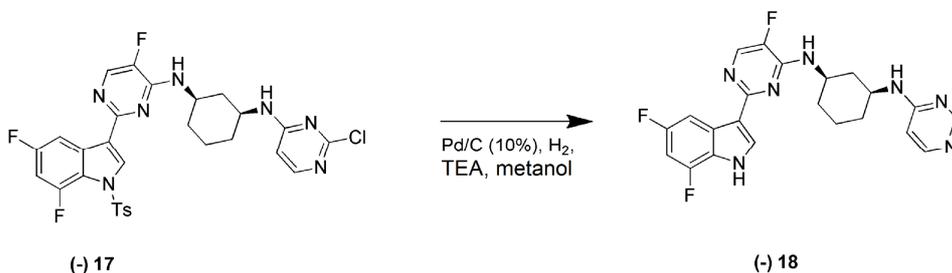


Se dispensó **8** (65 mg, 0.40 mmol) en 10 ml DMF, se añadieron DBU (0.12 ml, 0.81 mmol) y PYBOP (252 mg, 0.49 mmol). La mezcla se agitó a ta hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se añadió 2-aminoquinazolin-4-ol (250 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a ta. Se añadió un equivalente adicional de DBU, PYBOP y 2-aminoquinazolin-4-ol y toda la mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5  $\mu$ m, 30 x 250 mm, Fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>OH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad. Después de la adición de CH<sub>3</sub>OH, la solución se concentró una segunda vez para proporcionar **13**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 505.5; TR: 1.80 min, método D

### Preparación de 17

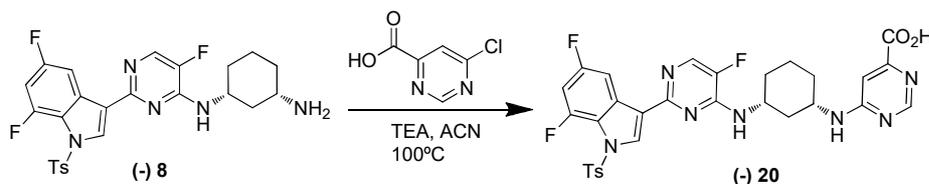
20 **17** se preparó de acuerdo con el método para preparar **9**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 627.9; TR: 1.82 min, método C.

### Preparación de 18



Se añadió Pd/C (10%) (0.02 g, 0.18 mmol) a una mezcla de CH<sub>3</sub>OH (5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió **17** (183 mg, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se consumió 1 equiv. de H<sub>2</sub>. El catalizador se eliminó por filtración sobre Dicalite. El filtrado se concentró a presión reducida. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa Del 50% [NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 25 mM] - 50% [MeCN: CH<sub>3</sub>OH, 1:1] al 25% a [NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 25 mM] al 75% - [MeCN: CH<sub>3</sub>OH, 1:1] Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad. Después de la adición de CH<sub>3</sub>OH, la solución se concentró una segunda vez para proporcionar **18**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.23 - 1.55 (m, 3 H) 1.59 - 1.82 (m, 1 H) 1.89 - 2.64 (m, 4 H) 3.96 - 4.19 (m, 1 H) 4.26 - 4.39 (m, 1 H) 6.47 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 440.1; TR: 1.98 min, método C

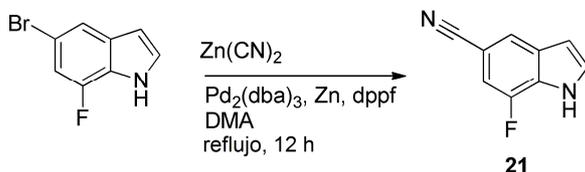
### Preparación de 20



40 Una mezcla de **8** (76 mg, 0.21 mmol), ácido 6-cloropirimidina-4-carboxílico (0.05 g, 0.31 mmol) y TEA (0.06 ml, 0.421 mmol) en ACN (2 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La adición de ácido 6-cloropirimidina-4-carboxílico (0.05 g, 0.315 mmol) se repitió tres veces durante un periodo de 3 días y se calentó a 100 °C. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron y se

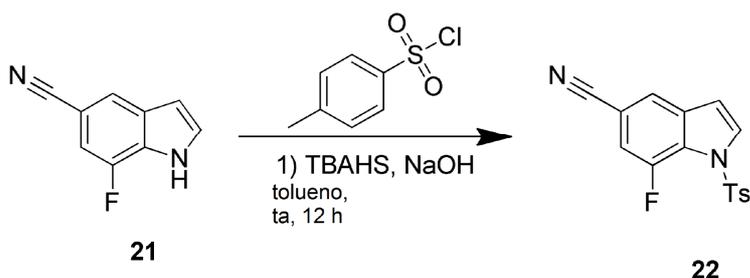
evaporaron a sequedad para proporcionar **20**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.24 - 1.73 (m, 4 H) 1.90 - 2.52 (m, 4 H) 3.97 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 - 4.45 (m, 1 H) 6.66 - 6.93 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.99 (d,  $J=4.1$  Hz, 1 H) 8.04 (d a,  $J=12.1$  Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  = 483.9; TR: 2.10 min, método C

#### 5 Preparación de **21**



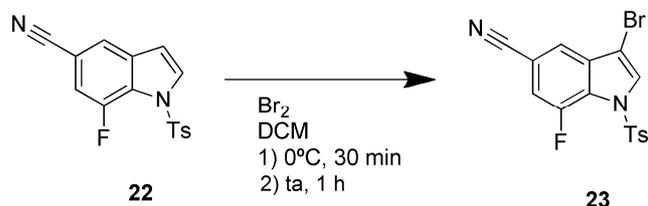
Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-1H-indol (4 g, 18.68 mmol), cianuro de cinc (1.31 g, 11.21 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.86 g, 0.93 mmol), Zn (0.31 g, 4.67 mmol) y dppf (1.04 g, 1.87 mmol) se disolvió en DMA (60 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un gradiente de *n*-heptano a acetato de etilo. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **21**. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  = 161.0; TR: 0.579 min, método C.

#### Preparación de **22**



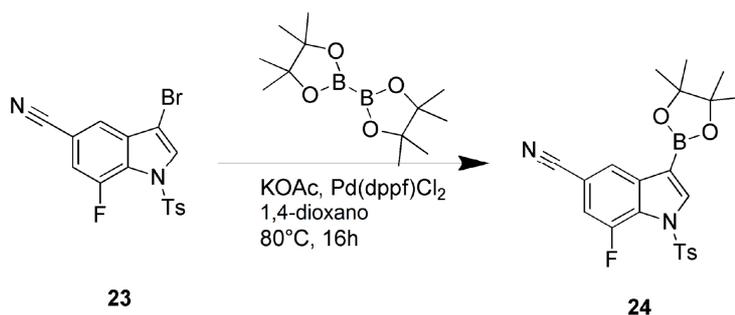
Se añadió **21** (1.9 g, 11.86 mmol) a tolueno (30 ml) mientras se agitaba en un flujo de nitrógeno. Después, se añadió TBAHS (402 mg, 1.19 mmol) seguido de NaOH (10% in H<sub>2</sub>O) (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3.39 g, 17.80 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió y toda la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *n*-heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto puro se agruparon, y los disolventes se eliminaron a presión reducida produciendo **22**. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  = 315.0; TR: 1.01 min, método C.

#### Preparación de **23**



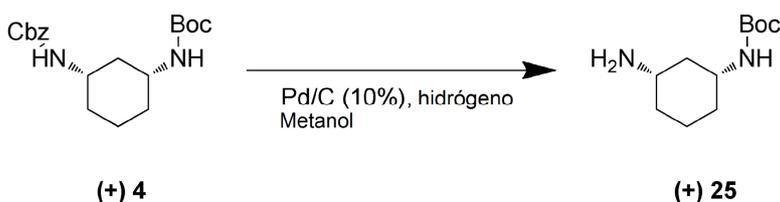
A una solución de **22** (1.7 mg, 5.41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se le añadió gota a gota bromo (0.33 ml, 6.49 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac., agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida, produciendo **23**, usado sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  = 394.0; TR: 1.15 min, método C.

#### 40 Preparación de **24**



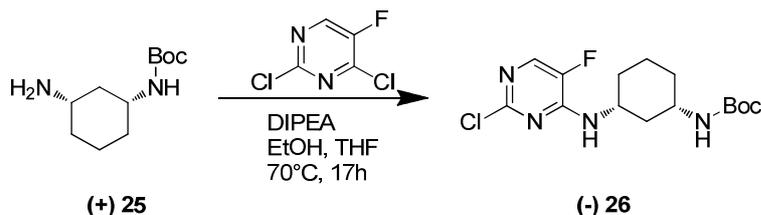
El disolvente 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó durante diez minutos. Se añadieron **23** (1.10 g, 2.80 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.13 g, 8.39 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (204 mg, 0.28 mmol) y KOAc (1.24 g, 12.59 mmol) a ta en una atmósfera inerte. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *n*-heptano a EtOAc. La fracciones que contenían el producto puro se agruparon, y los disolventes se eliminaron a presión reducida produciendo **24**.

Preparación de **25**



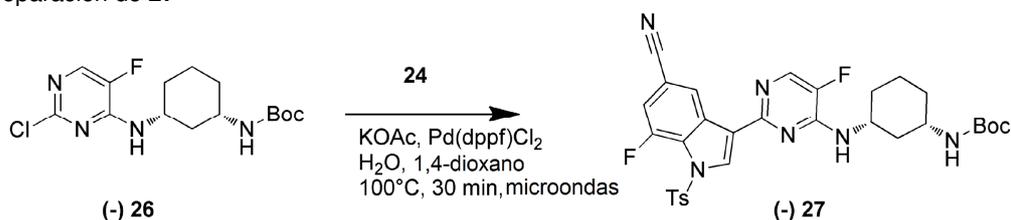
Se añadió Pd/C (10%) (3.05 g, 2.87 mmol) a CH<sub>3</sub>OH (350 ml) en un gas nitrógeno. Se añadió **4** (10 g, 28.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbió 1 equiv. de H<sub>2</sub>. El catalizador se eliminó por filtración sobre dicalite en una atmósfera de flujo de N<sub>2</sub>. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **25**, que se usó adicionalmente sin purificación.

Preparación de **26**

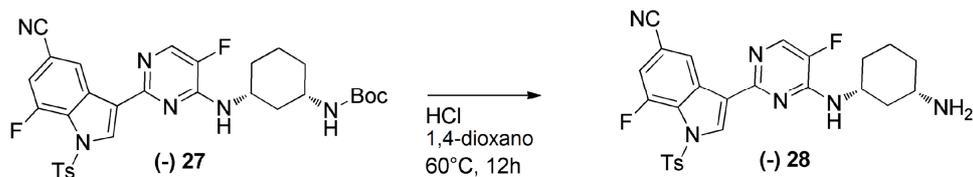


Una mezcla de **25** (6.15 g, 28.70 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (4.79 g, 28.70 mmol), DIPEA (29.7 ml, 172.2 mmol) en EtOH (130 ml) y THF (130 ml) se agitó y se calentó a 70 °C durante 17 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se recogió en agua, se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Las fracciones que contenían producto puro se agruparon, y los disolventes se eliminaron a presión reducida produciendo **26**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 345.0; TR: 1.97 min, método C.

Preparación de **27**

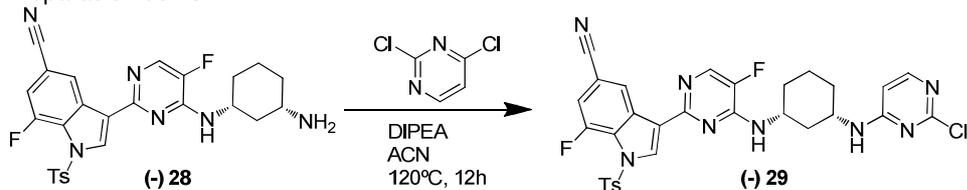


Una mezcla de **24** (1.10 g, 2.50 mmol), **26** (0.86 g, 2.50 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (162 mg, 0.25 mmol), y KOAc (1.59 g, 7.50 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H<sub>2</sub>O (0.3 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> y se calentó a 100 °C durante 30 minutos en irradiación por microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. Después, la mezcla se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *n*-Heptano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto puro se agruparon, y los disolventes se eliminaron a presión reducida, produciendo **27**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 623; TR: 1.34 min, método C.

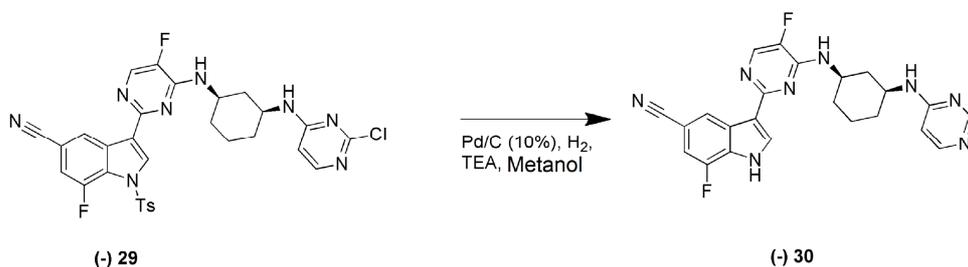
10 Preparación de **28**

Se disolvió **27** (400 mg, 0.64 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml), y después se añadió lentamente HCl 4 M en 1,4-dioxano (2.41 ml, 9.64 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para proporcionar **28**, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 523; TR: 0.89 min, método C.

20

Preparación de **29**

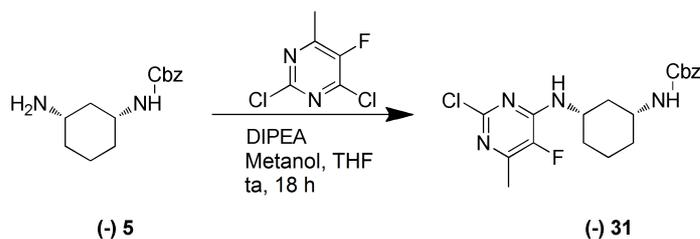
Una mezcla de **28** (0.2 g, 0.38 mmol), 2,4-dicloropirimidina (0.10 g, 0.70 mmol) y DIPEA (0.2 ml, 1.15 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó a presión reducida, y el producto en bruto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para proporcionar **29**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 634.9; TR: 1.78 min, método C.

30 Preparación de **30**

Se preparó **30** de acuerdo con los métodos para preparar **19**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 1.29 - 1.49 (m, 3 H) 1.66 - 1.84 (m, 1 H) 1.93 - 2.16 (m, 2 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 1 H) 3.96 - 4.18 (m, 1 H) 4.19 - 4.37 (m, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 2 H) 8.82 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 446.7; TR: 2.05 min, método C.

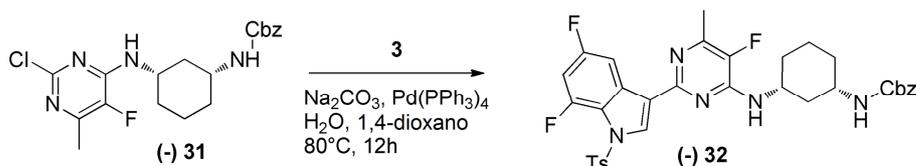
40

Preparación de **31**



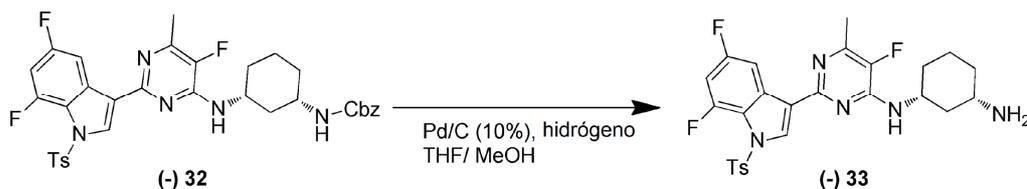
**31** se preparó de acuerdo con el método para preparar **6**. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =393.2; TR: 2.02 min, método C.

5 Preparación de **32**



**32** se preparó de acuerdo con el método para preparar **7**. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =664.3; TR: 1.05 min, método A.

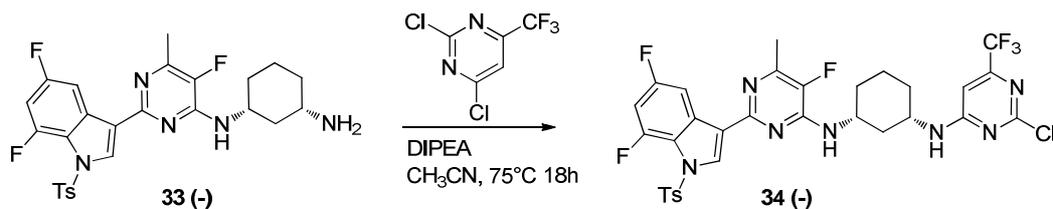
10 Preparación de **33**



**33** se preparó de acuerdo con el método para preparar **8**. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =496.2; TR: 0.89 min, método A.

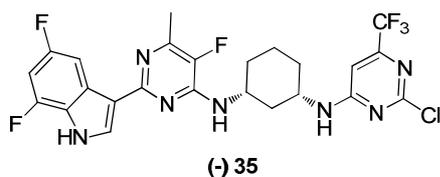
15

Preparación de **34**



20 En un tubo de ensayo de 20 ml con una barra de agitación magnética y rociado con nitrógeno se puso **33** (350 mg, 0.66 mmol), ACN (7 ml), DIPEA (0.29 ml, 1.65 mmol) y 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (150.6 mg, 0.70 mmol). El matraz se selló y la mezcla se dejó agitar a 75 °C durante 18 h. La solución en bruto que contenía **34** se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =710.3; TR: 2.65 min, método C.

25 Preparación de **35**

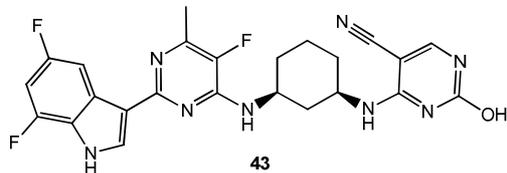


30 A la mezcla de reacción en bruto que contenía **34** se le añadió 1,4-dioxano (8 ml), agua (1 ml) y LiOH (10 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 días. La solución se neutralizó con HCl conc. antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB 5 µm, 30 x 250 mm, fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>OH). Las fracciones deseadas

se recogieron y se evaporaron a sequedad. Después de la adición de CH<sub>3</sub>OH, la solución se concentró una segunda vez para proporcionar **35**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* =556.2; TR: 2.31 min, método C.

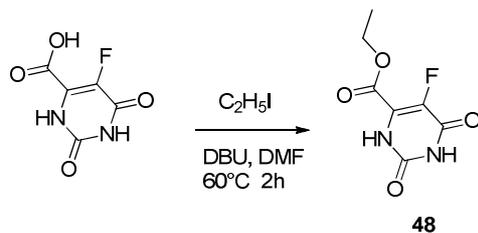
Preparación de **43**

5



En un tubo de ensayo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y rociado con nitrógeno se puso (-)-**33** (0.3 g, 0.465 mmol), ACN (5 ml), DIPEA (0.24 ml, 1.39 mmol) y 2,4-dicloro-5-cianopirimidina (162 mg, 0.93 mmol). El matraz se selló y la mezcla se dejó agitar a 70°C durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil de heptano/AcOEt, 75/25 a 50/50) para proporcionar 240 mg de un sólido de color blanco, 2-cloro-4-(((*cis*)-3-((2-(5,7-difluoro-1-tosil-1*H*-indol-3-il)-5-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)amino)ciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo. A este sólido de color blanco se le añadió agua (0.54 ml), LiOH (0.72 g, 3.0 mmol), y THF (1.6 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 72 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente de filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 98/2 a 94/6). Las fracciones puras se agruparon y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se trituró en éter y después se aisló por filtración para proporcionar un sólido de color blanco, **43**. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -219.2 (c 0.25, DMF).

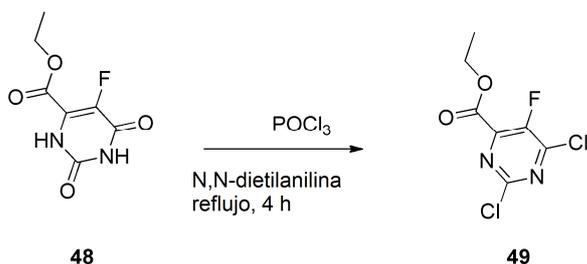
20

Preparación de **48**

Se añadió DBU (2.58 ml, 17.2 mmol) a una solución de ácido 5-fluoroorótico (3 g, 17.2 mmol) en DMF (10 ml). Después de la agitación durante 30 minutos, se añadió yodoetano (2.69 mg, 17.2 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar **48** de 5-fluoroorotato de etilo. LC-MS ES<sup>-</sup> *m/z* =200.9; TR: 0.91 min, método D.

Preparación de **49**

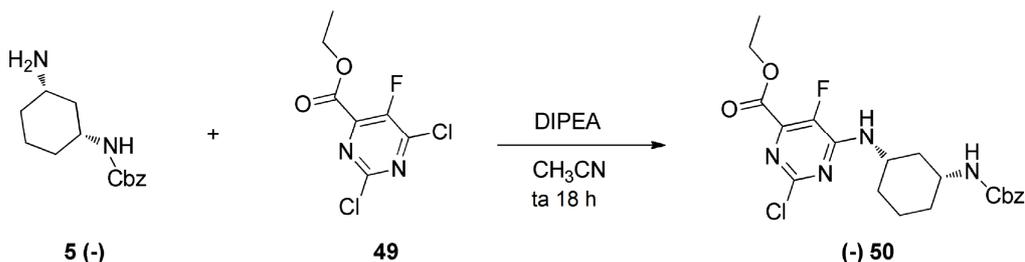
30



Se añadió 5-fluoroorotato de etilo **48** (2.13 g, 10.54 mmol) a una mezcla de *N,N*-diethilanilina (1.09 ml, 7.16 mmol) y POCl<sub>3</sub> (2.64 ml, 28.45 mmol) a 90 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se vertió en hielo-agua, y después se añadió bicarbonato sódico a pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con bisulfato potásico acuoso al 5%, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de *n*-heptano a *n*-heptano/EtOAc, 8/2. Las fracciones deseadas se agruparon y se evaporaron a sequedad para proporcionar **49** de 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina-4-carboxilato de etilo.

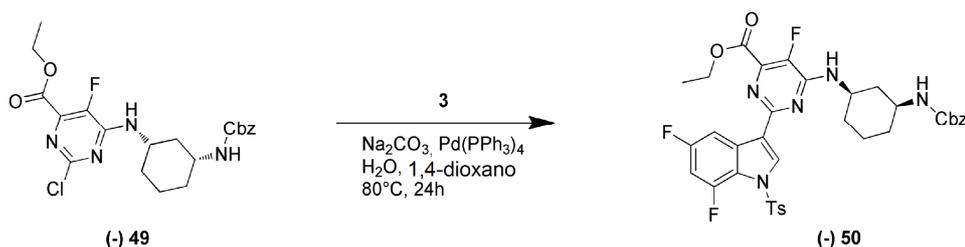
40

Preparación de **50**



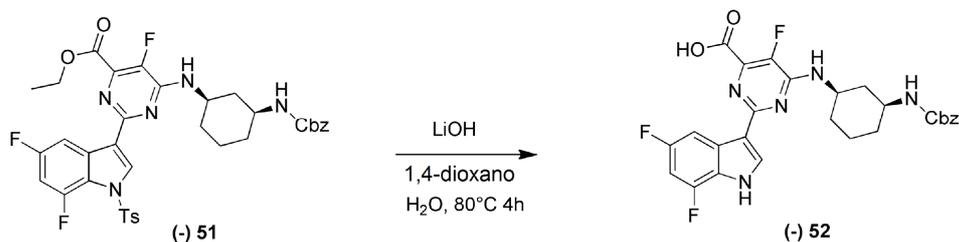
50 se preparó de acuerdo con el método para preparar 34. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =451.2; TR: 1.09 min, método A  
Preparación de 51

5



51 se preparó de acuerdo con el método para preparar 32. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =722.4; TR: 2.56 min, método B

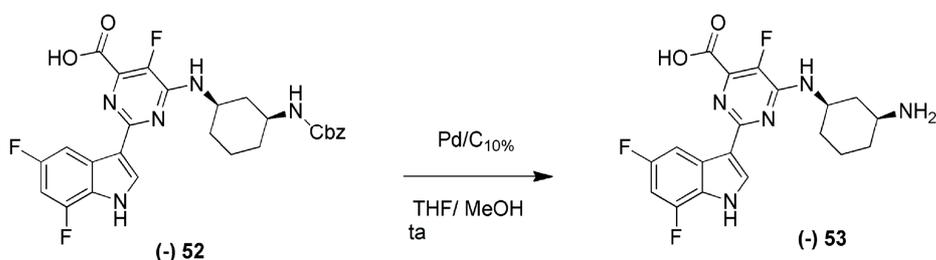
10 Preparación de 52



15 En un matraz de 250 ml de 51 (1g, 1.56 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (45 ml) a ta, mientras se añadió una solución de LiOH (374 mg, 15.63 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se calentó entre 80 y 90 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl al 37% y el disolvente se eliminó a presión reducida. La capa de agua se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para proporcionar 52. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =540.2; TR: 0.83 min, método A

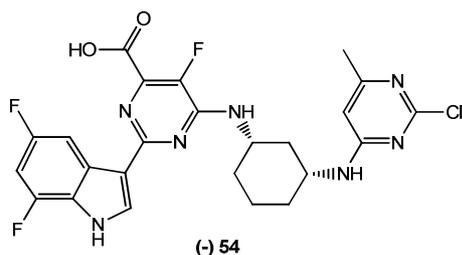
Preparación de 53

20



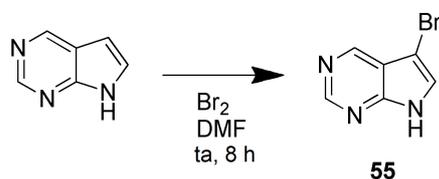
25 Se añadió Pd/C (10%) (172 mg, 0.16 mmol) a una mezcla de CH<sub>3</sub>OH (15 ml) y THF (15-ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió 52 (580 mg, 1.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se consumió 1 equiv. de H<sub>2</sub>. El catalizador se eliminó por filtración sobre Dicalite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 53. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =406.3; TR: 1.03 min, método B.

Preparación de 54



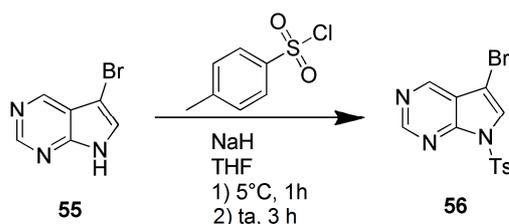
**54** se preparó de acuerdo con el método para preparar **34**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 - 1.63 (m, 4 H) 1.93 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 3.86 - 4.04 (m, 1 H) 4.12 - 4.30 (m, 1 H) 6.22 (s a, 1 H) 6.96 - 7.14 (m, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 1 H) 7.75 (s a, 1 H) 8.06 (d a, J=11.9 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 12.18 (s a, 1 H) LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 532.1; TR: 1.41 min, método B.

#### Preparación de **55**



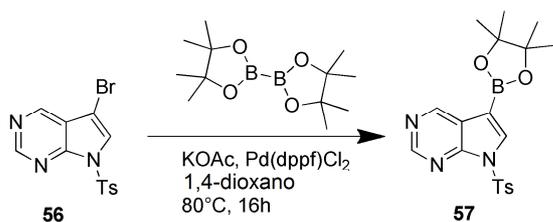
A una solución agitada de 7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (11.5 g, 73.92 mmol) en DMF (350 ml) se le añadió una solución de bromo (11.8 g, 73.84 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. El baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se agitó a 20 °C durante 8 h, después la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución ac. al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **55**, 5-bromo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en forma de un sólido de color amarillo, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.84 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 12.57 (a, 1 H).

#### Preparación de **56**

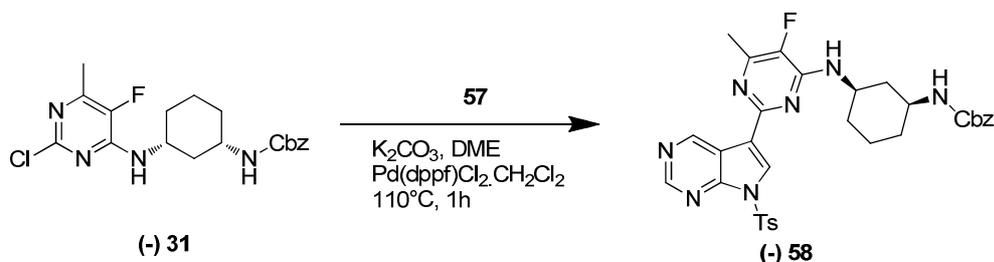


A una solución agitada de 5-bromo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (12.8 g, 55.11 mmol) en THF se le añadió en porciones NaH (4.48 g, 112.01 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 hora y después se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo (11.6 g, 60.85 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y HCl ac. 1 M mientras se agitaba. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cristalización en acetato de etilo para proporcionar **56**, 5-bromo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.36 (s, 3 H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 351.8; TR: 2.02 min, método D.

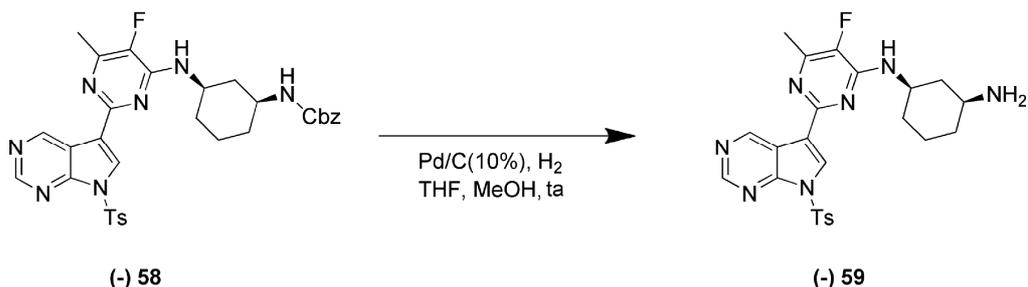
Preparación de **57**



Una mezcla de 5-bromo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 28.39 mmol), bis(pinacolato)diboro (14.42 g, 56.79 mmol), acetato potásico (8.36 g, 85.18 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1 g, 1.37 mmol) en 1,4-dioxano (170 ml, desgasificado con nitrógeno) se calentó a 80 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite rellenado y el sólido se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un gradiente de *n*-heptano a acetato de etilo. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **57**, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.33 (s, 12 H) 2.37 (s, 3 H) 7.47 (d, J=8.36 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 318.1; TR: 0.74 min, método A.

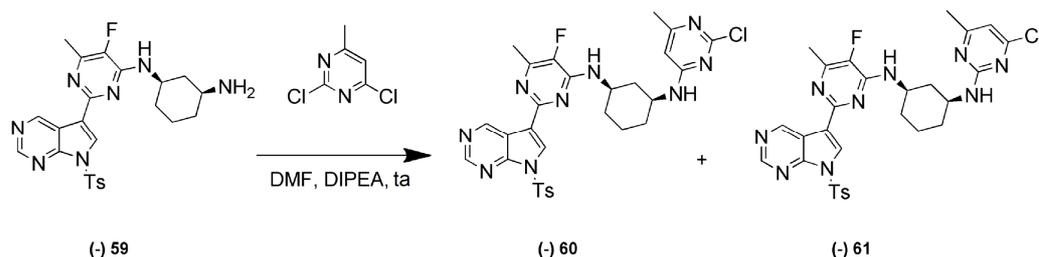
Preparación de **58**

En un tubo sellado, una solución de **57** (1.525 g, 3.82 mmol), **31** (1.6 g, 4.07 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.73 ml, 2 M, 11.46 mmol) en DME (24 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 5 min y después se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (313 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un autoclave a 110 °C durante 60 min, después se filtró sobre dicalite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre sílice usando un gradiente de *n*-heptano a EtOAc al 25% en *n*-heptano. Los disolventes de las mejores fracciones se eliminaron a presión reducida para proporcionar **58**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 630.2; TR: 1.28 min, método A

Preparación de **59**

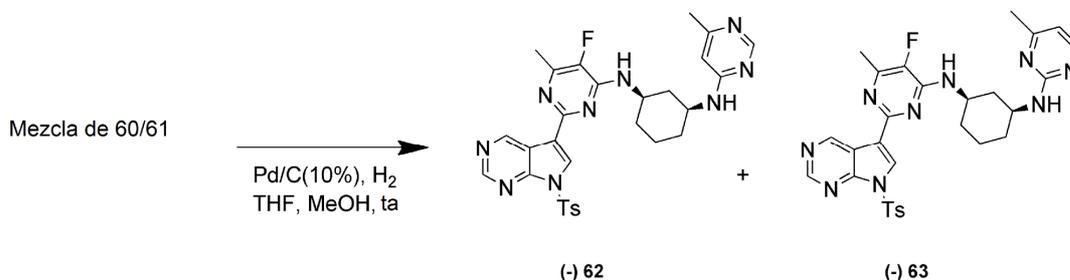
Se añadió Pd/C (10%) (173 mg, 0.16 mmol) a una mezcla de CH<sub>3</sub>OH (15 ml) y THF (15 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió **58** (410 mg, 0.65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se consumió 1 equiv. de H<sub>2</sub>. El catalizador se eliminó por filtración sobre Dicalite. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con una mezcla de HCl 6 N en IPA. El precipitado formado se aisló por filtración y después se secó al vacío para proporcionar **59**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 496.2; TR: 0.89 min, método A.

Preparación de **60 y 61**



5 Una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (303 mg, 1.86 mmol) y DIPEA (0.53 ml, 3.10 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió **59** (330 mg, 0.62 mmol) y la agitación continuó durante cuatro horas a 60 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua y se agitó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar una mezcla de **60** y **61**.

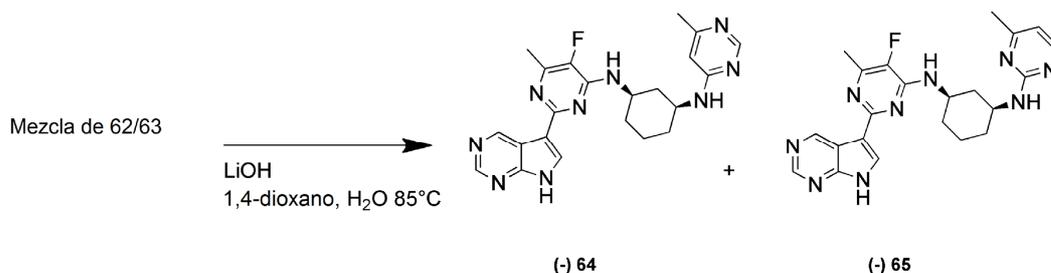
#### Preparación de **62** y **63**



10 Se añadió Pd/C (10%) (102 mg, 0.10 mmol) a una mezcla de CH<sub>3</sub>OH (30 ml) y THF (15 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió una mezcla de **60** y **61** (240 mg, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se consumió 1 equiv. de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración sobre Dicalite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de **62** y **63**.

15

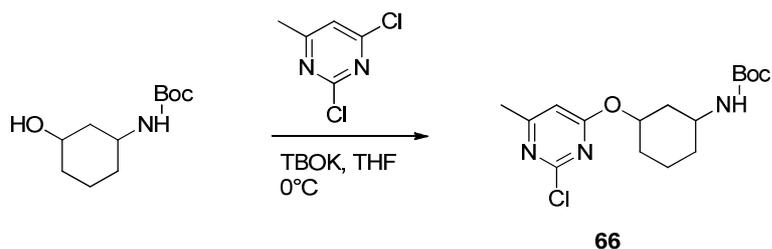
#### Preparación de **64** y **65**



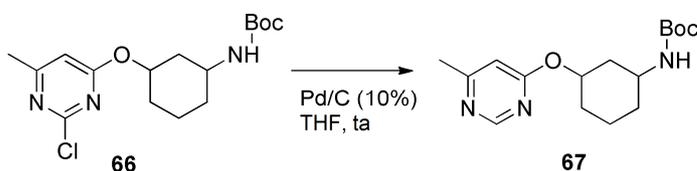
20 En un matraz de 100 ml se agitó una mezcla de **62** y **63** (110 mg, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) a 85 °C, mientras se añadió una solución de LiOH (90 mg, 3.74 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora y se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó 1,4-dioxano y el producto en bruto se reconstituyó en acetato de etilo (20 ml), se agitó y se neutralizó con HCl conc. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB 5 µm, 30 x 250 mm, fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar **64**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.10 - 1.45 (m, 3 H) 1.50 - 1.59 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.33 (d, *J*=3.2 Hz, 3 H) 3.84 - 4.03 (m, 1 H) 4.07 - 4.31 (m, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.00 (d a, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.12 - 7.33 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 12.19 (s a, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 434.3; TR: 0.72 min, método A. Y **65** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.15 - 1.43 (m, 3 H) 1.43 - 1.57 (m, 1 H) 1.81 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.33 (d, *J*=2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.00 (m, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 6.39 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 7.00 (d a, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 8.08 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 434.3; TR: 1.64 min, método B.

#### Preparación de **66**

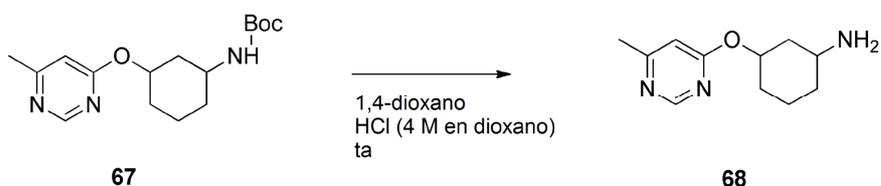
35



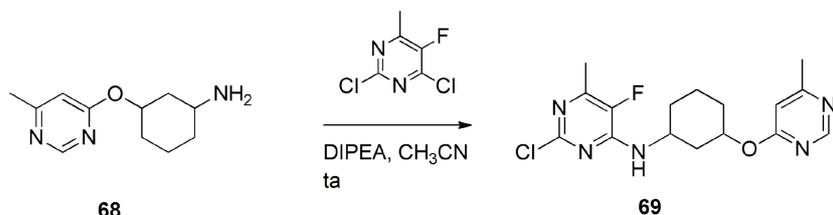
A una mezcla de (3-hidroxiciclohexil) carbamato de *t*-butilo (3.0 g, 16.5 mmol) en THF seco (20 ml) en condiciones secas e inertes apropiadas, se le añadió gota a gota 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (2.781 g, 16.72 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15-20 min a temperatura ambiente seguido de la adición de *t*-butóxido potásico gota a gota a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con agua fría a 0 °C y el producto acuoso se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener el material en bruto. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre sílice usando un gradiente de *n*-heptano a EtOAc. Los disolventes de las mejores fracciones se eliminaron a presión reducida para proporcionar **66**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 342.2; TR: 2.14 min, método C

Preparación de **67**

Se añadió Pd/C (10%) (934 mg, 0.88 mmol) a una mezcla de THF (80 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió **66** (3 g, 8.78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se consumió 1 equiv. de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración sobre Dicalite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de **67**. LC-MS ES<sup>+</sup> *m/z* = 308.2; TR: 0.96 min, método A

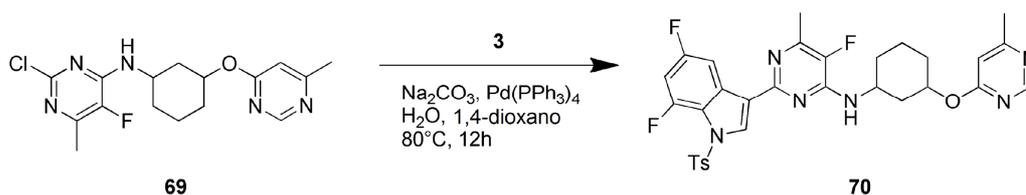
Preparación de **68**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se añadió **67** (3 g, 9.76 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). Se añadió lentamente HCl 4 M en 1,4-dioxano (12 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto **68** se usó en la siguiente etapa.

Preparación de **69**

Una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metilpirimidina (0.78 g, 4.31 mmol) y DIPEA (1.77 ml, 10.26 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se agitó a ta en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadió **68** (1 g, 4.10 mmol) y la agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando un gradiente de *n*-heptano a acetato de etilo. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **69**

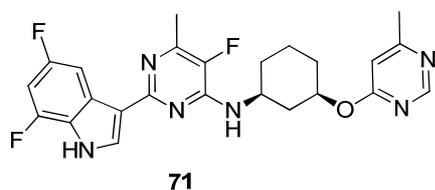
## Preparación de 70



5

70 se preparó de acuerdo con el método para preparar 7. LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =623.2; TR: 2.73 min, método D.

## Preparación de 71



10

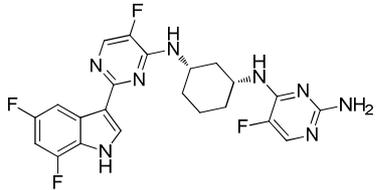
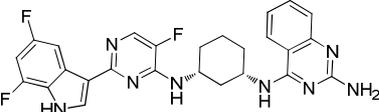
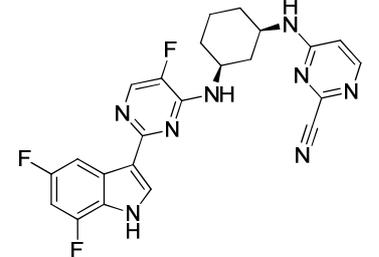
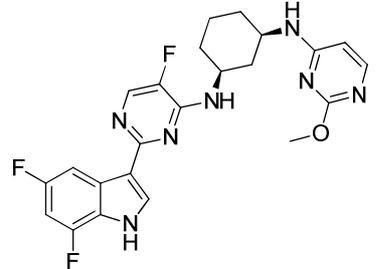
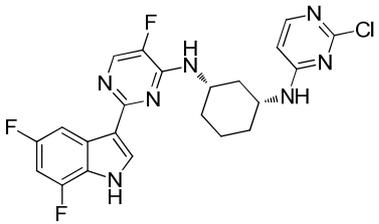
71 se preparó de acuerdo con el método para preparar 64. Se realizó una purificación a través de SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD-H 20 mm x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, isopropanol + 0.4% de isopropilamina) para proporcionar 71. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.33 - 1.42 (m, 1 H) 1.34 - 1.42 (m, 1 H) 1.51 - 1.59 (m, 2H) 1.89 (m,1H) 2.03 (m, 1 H) 2.15 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.32 (d, *J*=2.8 Hz, 3 H) 2.46 - 2.53 (m, 1 H) 4.20 (m, 1 H) 5.20 (m,1H) 6.76 (s, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 12.18 (s a, 1 H). LC-MS ES<sup>+</sup>  $m/z$  =469.2; TR: 2.30 min, método D. SFC-MS analítica Rt: 3.79 min,  $m/z$  = 469.1. (Condiciones de SFC analítica: fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD-H 4.6 mm x 250 mm, fase móvil A:CO<sub>2</sub>, B: EtOH + 0.2% de isopropilamina, gradiente: 25% de B mantenimiento 4 min, después al 50% de B en 1 min, mantenimiento durante 2 min. El caudal era de 5 ml/min y la temperatura de columna era de 40 °C).

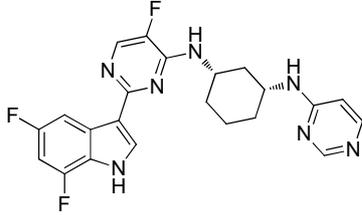
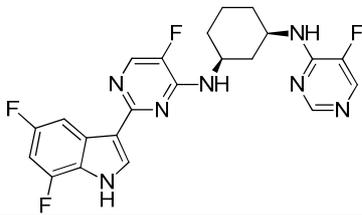
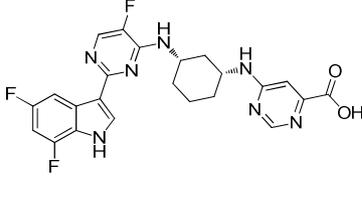
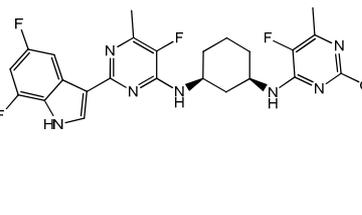
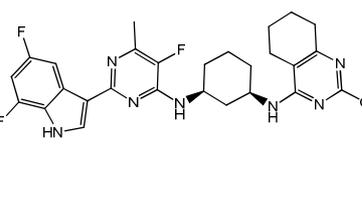
20

La presente invención se refiere a los compuestos de la Tabla 1. Los compuestos divulgados en la tabla 1 y que no están comprendidos en el alcance de la reivindicación 1 adjunta se proporcionan como referencia.

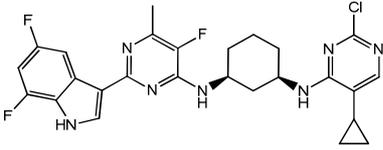
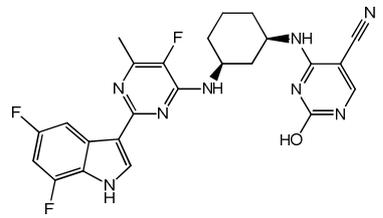
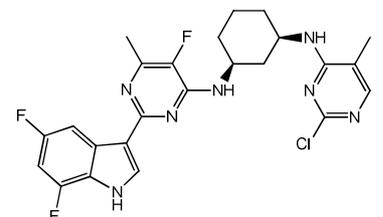
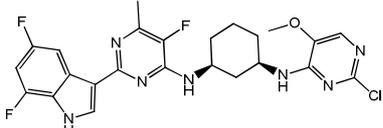
**Tabla 1.** Compuestos de fórmula (I) y sus datos analíticos correspondientes. Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente o métodos análogos de los mismos. Tr = tiempo de retención en minutos

Comp. n. <sup>o</sup>	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
11		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.17 - 1.59 (m, 3 H) 1.83 - 2.35 (m, 5 H) 3.17 (s, 3 H) 4.06 - 4.22 (m, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =3.96 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 11.02 - 13.04 (m, 1 H)	1.86	B	453.0	

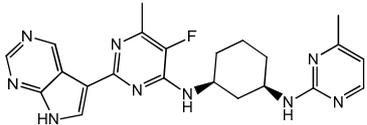
Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
12		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.21 - 1.42 (m, 2 H) 1.53 (m, 2 H) 1.83 - 1.96 (m, 2 H) 2.06 - 2.24 (m, 2 H) 4.00 - 4.17 (m, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 2 H) 7.54 (m, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =3.96 Hz, 1 H) 12.16 (s a, 1 H)	1.88	B	473.1	
13			1.80	D	505.5	
14		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, cloroformo- <i>d</i> ) δ ppm 1.21 - 1.42 (m, 4 H) 1.62 - 1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.26 (m, 3 H) 2.86 (m, 1 H) 4.01 - 4.34 (m, 2 H) 4.86 (m, 1 H) 6.44 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 1 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 8.89 (m, 1 H)	2.79	C	464.9	215.6
15		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.10 - 1.51 (m, 5 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.16 (s, 1 H) 2.46 - 2.52 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.95 - 4.14 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 5.99 (m, 1 H) 6.75 - 6.86 (m, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H)	2.25	C	469.2	139.6
16		<sup>1</sup> H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.01 - 1.05 (m, 1 H) 1.14 - 1.38 (m, 2 H) 1.40 - 1.60 (m, 2 H) 1.86 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 2 H) 2.20 - 2.32 (m, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 6.40 (m, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.94 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 8.14 - 8.16 (m, 1 H) 12.19 (s a, 1 H)	1.26	B	473.4	

Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
18		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.23 - 1.55 (m, 3 H) 1.59 - 1.82 (m, 1 H) 1.89 - 2.64 (m, 4 H) 3.96 - 4.19 (m, 1 H) 4.26 - 4.39 (m, 1 H) 6.47 (m, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H)	1.98	C	440.1	166.5
19		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.36 - 1.81 (m, 4 H) 1.93 - 2.62 (m, 4 H) 4.30 (m, 2 H) 6.80 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 1 H) 8.16 (s a, 1 H)	2.25	C	457.9	215.6
20		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.24 - 1.73 (m, 4 H) 1.90 - 2.52 (m, 4 H) 3.97 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 - 4.45 (m, 1 H) 6.66 - 6.93 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =4.1 Hz, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)	2.10	C	483.9	
36		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.26 - 1.41 (m, 2 H) 1.46 - 1.61 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.15 - 2.18 (m, 1 H) 2.21 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H), 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.02 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 12.11 (s a, 1 H)	1.21	A	520.2	
37		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -0.01 - 0.01 (m, 1 H) 1.25 - 1.42 (m, 2 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 4 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H) 2.23 - 2.31 (m, 3 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.50 - 2.53 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 6.41 (m, 1 H) 6.85 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 11.78 (s a, 1 H)	2.34	C	542.2	

Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
38		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 2 H) 1.46 - 1.59 (m, 2 H) 1.82 - 2.07 (m, 5 H) 2.18 (m, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.61 (m, 2 H) 2.69 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 H) 4.01 - 4.11 (m, 1 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 8.05 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 12.11 (s a, 1 H)	2.25	C	528.2	
39		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.65 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 7.03 (m, 1 H) 7.36 (s a, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 8.24 (m, 1 H) 12.13 (s a, 1 H)	1.25	A	544.2	
40		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 1H) 1.35 - 1.42 (m, 1H) 1.42 - 1.53 (m, 1H) 1.54 - 1.65 (m, 1H) 1.88 - 1.96 (m, 1H) 2.05 - 2.14 (m, 2H) 2.30 - 2.36 (m, 1H) 2.38 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.83 - 3.92 (m, 1H) 4.19 - 4.28 (m, 1H) 7.06 - 7.12 (m, 1H) 7.38 (m, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.11 (m, 1H) 8.18 (s, 1H) 12.2 (s a, 1H)	3.37	B	488.1	201.8
41		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.55 - 0.62 (m, 2H) 0.81 - 0.87 (m, 2H) 1.16 - 1.54 (m, 4H) 1.69 - 1.77 (m, 1H) 1.78 - 1.87 (m, 1H) 1.90 - 2.04 (m, 2H) 2.20 - 2.26 (m, 1H) 2.30 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.76 - 3.88 (m, 1H) 4.06 - 4.18 (m, 1H) 6.97 - 7.07 (m, 1H) 7.25 - 7.32 (m, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.01 - 8.07 (m, 1H) 8.10 (s, 1H) 12.12 (s a, 1H)	3.70	B	528.2	222.7

Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
42		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.50 – 0.60 (m, 2H) 0.84 – 0.91 (m, 2H) 1.26 - 1.65 (m, 5H) 1.83 – 1.98 (m, 2H) 2.02 – 2.09 (m, 1H) 2.17 – 2.25 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.09 – 4.22 (m, 2H) 6.97 - 7.10 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.67 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.11 (d, 1H) 12.1 (m, 1H)	3.43	B	528.2	
43		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ) δ ppm 1.23 - 1.40 (m, 2H) 1.44 – 1.58 (m, 2H) 1.84 – 1.91 (m, 1H) 2.00 (m, 1H) 2.07 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.31 - 2.38 (m, 1H) 3.95 - 4.04 (m, 1H) 4.09 – 4.18 (m, 1H) 6.95 - 7.03 (m, 2H) 7.36 (s a, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.08 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 11.07 (s a, 1H) 11.93 (s a, 1H)	2.76	B	495.1	
44		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.28 - 1.42 (m, 2H) 1.49 – 1.61 (m, 2H) 1.83 – 1.89 (m, 1H) 1.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H) 1.97 (s, 3H) 2.05 (m, 1H) 2.19 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.08 – 4.21 (m, 2H) 7.00 - 7.07 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.12 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H) 12.14 (m, 1H)	3.18	B	502.1	185.4
45		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.26 - 1.35 (m, 1H) 1.35 - 1.46 (m, 1H) 1.48 – 1.63 (m, 2H) 1.81 – 1.91 (m, 2H) 2.03 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.83 (s, 3H) 4.00 – 4.10 (m, 1H) 4.10 – 4.20 (m, 1H) 7.01 - 7.07 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.65 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H) 12.14 (s a, 1H)	3.18	B	518.1	246.6

Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
46		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -0.01 - 0.01 (m, 1 H) 1.14 - 1.39 (m, 3 H) 1.46 - 1.59 (m, 1 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 1.94 - 2.08 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.27 - 2.30 (m, 1 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.04 (m, 1 H) 4.12 - 4.19 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H)	1.00	A	468.3	
47		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29 - 1.62 (m, 4 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.94 - 2.11 (m, 2 H) 2.30 - 2.34 (m, 1 H) 2.31 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 1 H) 6.95 - 7.10 (m, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 8.01 (m, 1 H) 7.93 - 8.10 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.16 (s a, 1 H) 12.17 (s a, 1 H)	1.80	C	494.3	
54		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.07 - 1.63 (m, 4 H) 1.93 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 3.86 - 4.04 (m, 1 H) 4.12 - 4.30 (m, 1 H) 6.22 (s a, 1 H) 6.96 - 7.14 (m, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 1 H) 7.75 (s a, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 12.18 (s a, 1 H)	1.41	B	532.1	
64		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.10 - 1.45 (m, 3 H) 1.50 - 1.59 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.03 (m, 1 H) 4.07 - 4.31 (m, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.12 - 7.33 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 12.19 (s a, 1 H)	0.72	A	434.3	

Comp. n.º	ESTRUCTURA	<sup>1</sup> H RMN	TR (min)	LC Método	Masa de LC-MS observada [M+H] <sup>+</sup>	PF °C
65		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 - 1.43 (m, 3 H) 1.43 - 1.57 (m, 1 H) 1.81 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.00 (m, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 6.39 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H)	1.64	B	434.2	

La medición por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se realizó utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos más adelante).

5 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Es parte del conocimiento de un experto en la materia ajustar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (PM) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

10 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención (*T<sub>r</sub>*) experimentales e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ion molecular descrito corresponde a [M+H]<sup>+</sup> (molécula protonada) y/o [M-H]<sup>-</sup> (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, [M+HCOO]<sup>-</sup>, etc.). Para moléculas con patrones isotópicos múltiples (Br, Cl, etc.), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo T de Columna (°C)	Tiempo de ejecución (min)
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1x50 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en un 95% de H <sub>2</sub> O + un 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	de 95% de A a 5% de A en 1.3 min, mantenido durante 0.7 min.	0.8 ----- 55	2
B	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95 % de CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 mM/5 % de CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, nuevamente hasta un 84.2% de AB en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343 ----- 40	6.2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 μm, 2.1 x 100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Del 100% de A al 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.7 ----- 55	3.5

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo T de Columna (°C)	Tiempo de ejecución (min)
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1 x 100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Del 100% de A al 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3.5

"SQD", Detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice puenteado, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de matriz de diodos. El flujo se expresa en ml/min; la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de ejecución en minutos.

5

### **Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I)**

La actividad antiviral *in vitro* de los compuestos se determinó utilizando un ensayo antiviral con células. En este ensayo, se monitorizó el efecto citopático (CPE, por sus siglas en inglés) en células renales caninas Madin-Darby (MDCK) infectadas por el virus de la gripe A/Taiwán/1/86 (H1N1) en presencia o ausencia de los compuestos. Las placas blancas de ensayo de microvaloración de 384 pocillos (Greiner) se rellenaron mediante eyección acústica de gotas utilizando el dispositivo de manipulación de líquidos Echo (Labcyte, Sunnyvale, California). Se transfirieron doscientos nanolitros de soluciones madre de los compuestos (DMSO al 100%) a las placas de ensayo. Las células MDCK se dispensaron en la placa con una densidad final de 25 000 o 6000 células/pocillo. A continuación, se añadió el virus de la gripe A/Taiwán/1/86 (H1N1) con una multiplicidad de infección de 0.001 o 0.01, respectivamente. Los pocillos contenían un 0.5% de DMSO en volumen. En cada prueba se incluyeron controles infectados por virus y de infección simulada. Las placas se incubaron a 37 °C en un 5% de CO<sub>2</sub>. Tres días después de la exposición al virus, el efecto citopático se cuantificó midiendo la reducción en los niveles de ATP usando el kit ATPlite™ (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La CI<sub>50</sub> se definió como la concentración que provocó un 50% de inhibición. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en placas de microtitulación blancas de 384 pocillos y la citotoxicidad *in vitro* de los compuestos en células MDCK se determinó midiendo el contenido de ATP de las células usando el kit ATPlite™ (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La citotoxicidad se indicó como CC<sub>50</sub>, la concentración que provoca un 50% de reducción de la viabilidad celular.

25 Tabla 2. Actividad biológica de compuestos de fórmula (I).

Compuesto n.º	Gripe A/Taiwán/1/86 CI <sub>50</sub> , µM	TOX MDCK CC <sub>50</sub> µM
10	0.02	2.88
11	0.008	5.97
12	0.006	>1
13	0.02	11.55
14	0.008	3.15
15	0.075	3.19
16	0.008	2.17
17	0.009	5.57
18	0.008	8.34
19	0.14	>25
29	0.008	3.05
35	0.03	0.89
36	0.002	>25
37	0.011	>25
38	0.001	>25
39	0.003	>25
40	0.024	>25
41	0.039	>25
42	0.041	>25
43	0.0006	>25
44	0.01	>25
45	0.036	>25
46	0.002	>25
47	0.0007	11
54	0.061	>25

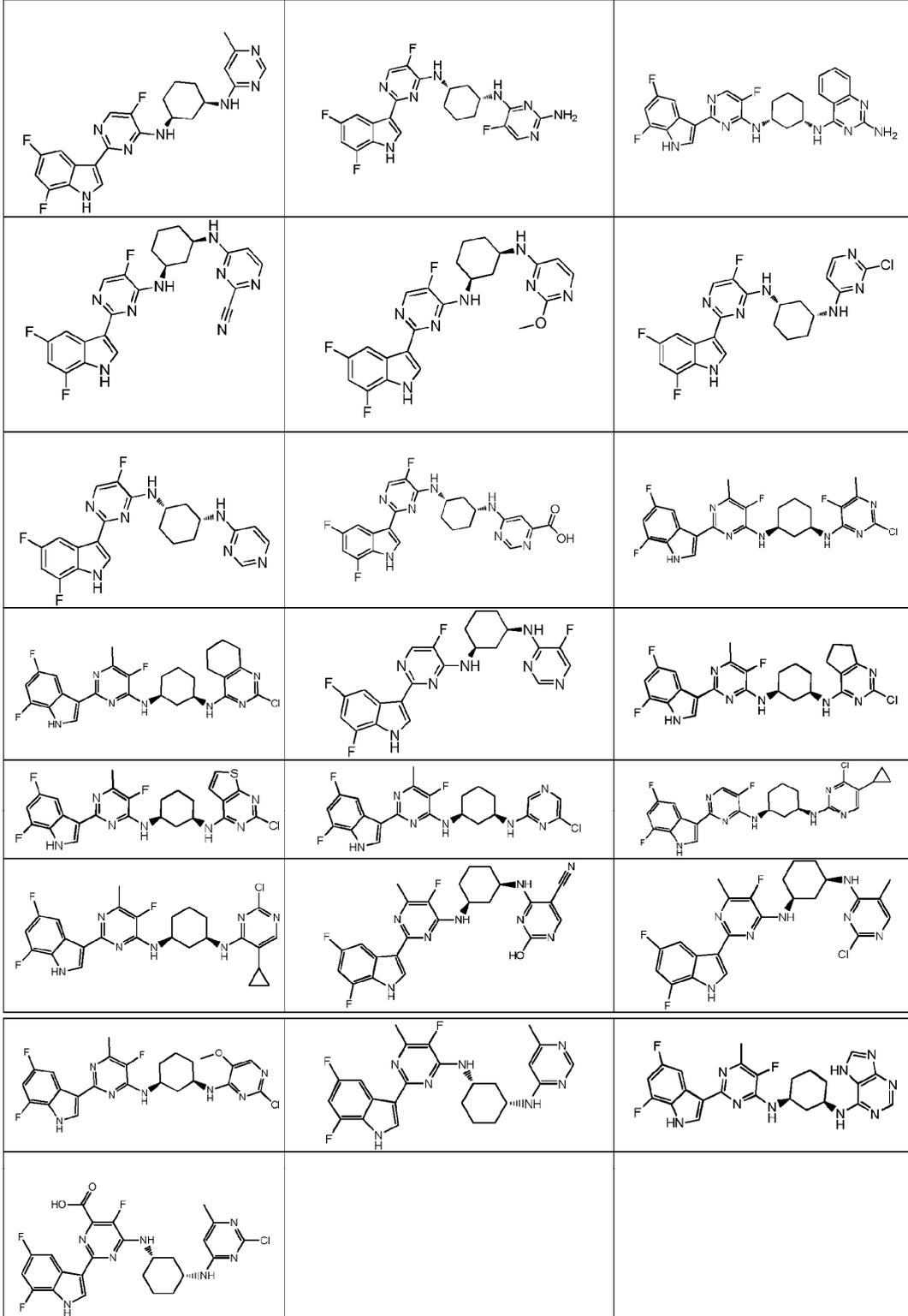
## ES 2 850 575 T3

Compuesto n.º	Gripe A/Taiwán/1/86 CI <sub>50</sub> , µM	TOX MDCK CC <sub>50</sub> µM
64	0.008	>25
65	0.007	>25
71	0.013	2.2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de

5



una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso como un medicamento.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus formas estereoisoméricas, una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de la gripe.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la inhibición de la replicación del o de los virus de la gripe en una muestra biológica o paciente.
6. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 5 comprende además coadministrar un agente terapéutico adicional.
7. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 donde el agente terapéutico adicional se