

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 350**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015** **E 19169041 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2022** **EP 3572416**

54 Título: **Macrociclos de diarilo como moduladores de proteína quinasas**

30 Prioridad:

24.01.2014 US 201461931506 P

11.09.2014 US 201462049326 P

22.01.2015 US 201562106301 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2023

73 Titular/es:

TURNING POINT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
10628 Science Center Drive Suite 200
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

CUI, JINGRONG JEAN;
LI, YISHAN;
ROGERS, EVAN W. y
ZHAI, DAYONG

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 933 350 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

Macrociclos de diarilo como moduladores de proteína quinasas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a ciertos derivados macrocíclicos de diarilo, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos para tratar cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunitarias e inflamación.

10

Antecedentes

Las proteína quinasas son reguladores clave para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celulares. Las alteraciones genéticas y epigenéticas se acumulan en las células cancerosas conduciendo a una activación anormal de las rutas de transducción de señales que impulsan los procesos neoplásicos. Manning, G. *et al.*, Science 2002, 298, 1912-1934. La inhibición farmacológica de estas rutas de señalización presenta oportunidades de intervención prometedoras para terapias dirigidas contra el cáncer. Sawyers, C., Nature 2004, 432, 294-297.

15

MET, junto con RON, pertenece a una subfamilia única de tirosina quinasas receptoras y se produce principalmente en células de origen epitelial o endotelial. Park, M. *et al.*, Cell 1986, 45, 895-904. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF), es el único ligando natural conocido de alta afinidad de MET y se expresa principalmente en células de origen mesenquimatoso. Bottaro, D. P. *et al.*, Science 1991, 251, 802-804. La señalización de HGF/MET controla los procesos de proliferación, supervivencia y migración celulares dependientes de MET que son críticos para el crecimiento invasivo durante el desarrollo embrionario y la regeneración posnatal de órganos y son completamente activos en adultos solo para procesos de cicatrización de heridas y regeneración de tejidos. Trusolino, L. *et al.*, Nature Rev. Mol. Cell Biol. 2010, 11, 834-848. El eje HGF/MET se regula positivamente con frecuencia en muchos cánceres a través de mutación activadora, amplificación génica, producción aberrante de ligandos paracrinos o autocrinos y está fuertemente relacionado con la tumorigénesis, el crecimiento invasivo y la metástasis. Gherardi, E. *et al.*, Nature Rev. Cancer 2012, 12, 89-103. Además, la activación de la señalización de HGF/MET está emergiendo como un mecanismo importante en la resistencia a los tratamientos con inhibidores de EGFR y BRAF a través de la amplificación de *MET* y/o la regulación positiva de HGF estromal. Engelman, J. A. *et al.*, Science 2007, 316, 1039-1043; Wilson, T.R. *et al.*, Nature 2012, 487, 505-509. Debido al papel de la señalización aberrante de HGF/MET en la oncogénesis humana, la invasión/metástasis y la resistencia, la inhibición de la ruta de señalización HGF/MET tiene un gran potencial en la terapia del cáncer.

20

25

30

35

ALK, junto con la tirosina quinasa de leucocitos (LTK), se agrupa dentro de la superfamilia de receptores de insulina (IR) de tirosina quinasas receptoras. ALK se expresa principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico lo que sugiere un papel potencial en el desarrollo y la función normales del sistema nervioso. Pulford, K. *et al.*, Cell Mol. Life Sci. 2004, 61, 2939. La ALK se descubrió por primera vez como una proteína de fusión, NPM (nucleofosmina)-ALK, codificada por un gen de fusión que surge de la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) en líneas celulares de linfoma anaplásico de células macrocíticas (ALCL). Morris, S.W. *et al.*, Science 1994, 263, 1281. Se han descubierto más de veinte compañeros de translocación de ALK distintos en muchos cánceres, incluyendo ALCL (incidencia del 60-90 %), tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT, 50-60 %), carcinomas de pulmón de células no microcíticas (NSCLC, 3-7 %), cánceres colorrectales (CCR, 0-2,4 %), cánceres de mama (0-2,4 %) y otros carcinomas. Grande, E. *et al.*, Mol. Cancer Ther. 2011, 10, 569-579. Las proteínas de fusión ALK están ubicadas en el citoplasma y los compañeros de fusión con ALK juegan un papel en la dimerización u oligomerización de las proteínas de fusión a través de una interacción bobina-bobina para generar la activación constitutiva de la función ALK quinasa. Bischof, D. *et al.*, Mol. Cell Biol., 1997, 17, 2312-2325. *EML4-ALK*, que comprende porciones de los microtúbulos del gen de equinodermo asociados a proteínas similares a 4 (*EML4*) gen y el gen *ALK*, se descubrió por primera vez en NSCLC, es altamente oncogénico y se demostró que provoca adenocarcinoma de pulmón en ratones transgénicos. Soda, M. *et al.*, Nature 2007, 448, 561-566. Oncogenic point mutations of ALK in both familial and sporadic cases of neuroblastoma. Mosse, Y. P. *et al.*, Nature 2008, 455, 930-935. ALK es una diana molecular atractiva para la intervención terapéutica del cáncer debido a los papeles importantes en tumores hematopoyéticos, sólidos y mesenquimáticos. Grande, citado anteriormente.

40

45

50

55

Los receptores tirosina quinasa relacionados con la tropomiosina (Trk) son los receptores de alta afinidad para las neurotrofinas (NT), una familia de proteínas del factor de crecimiento nervioso (NGF). Los miembros de la familia Trk están altamente expresados en células de origen neural. La activación de los Trk (TrkA, TrkB y TrkC) por sus neurotrofinas preferidas (NGF a TrkA, factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF] y NT4/5 a TrkB y NT3 a TrkC) media la supervivencia y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo. La ruta de señalización NT/Trk funciona como un sistema endógeno que protege las neuronas después de agresiones bioquímicas, isquemia transitoria o lesión física. Thiele, C. J. *et al.*, Clin. Cancer Res. 2009, 15, 5962-5967. Sin embargo, Trk se clonó originalmente como un oncogén fusionado con el gen de la tropomiosina en el dominio extracelular. Las mutaciones activadoras provocadas por reordenamientos cromosómicos o mutaciones en NTRK1 (TrkA) se han identificado en carcinoma de tiroides papilar y medular y, recientemente, en cáncer de pulmón de células no microcíticas. Pierotti, M. A. *et al.*, Cancer Lett. 2006, 232, 90-98; Vaishnavi, A. *et al.*, Nat. Med. 2013, 19, 1469-1472. Debido a que las Trks juegan un

60

65

papel importante en la sensación de dolor, así como en el crecimiento de células tumorales y la señalización de supervivencia, los inhibidores de las quinasas del receptor Trk pueden proporcionar beneficios como tratamientos para el dolor y el cáncer.

5 El receptor tirosina quinasa AXL pertenece a la familia de proteínas TAM y se detectó originalmente en pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) como un gen transformante no identificado. Verma, A. *et al.*, Mol. Cancer Ther. 2011, 10, 1763-1773. El ligando principal para los receptores TAM es la proteína 6 específica de detención del crecimiento (Gas6). AXL se expresa de forma ubicua y se ha detectado en una amplia diversidad de órganos y células, incluyendo el hipocampo y el cerebelo, monocitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliales (EC), corazón, músculo
10 esquelético, hígado, riñón y testículo. Se ha informado una regulación positiva de Gas6/AXL en muchos cánceres humanos incluyendo de colon, esofágico, de tiroides, de mama, de pulmón, de hígado y astrocitoma-glioblastoma. *Id.* Se ha observado una mayor activación de AXL en modelos de cáncer de pulmón con mutación de EGFR *in vitro* e *in vivo* con resistencia adquirida a erlotinib en ausencia de alteración de EGFR T790M o activación de MET. Zhang, Z. *et al.*, Nat. Genet. 2012, 44, 852-860. La inhibición genética o farmacológica de AXL restauró la sensibilidad a erlotinib en estos modelos tumorales. La expresión aumentada de AXL y, en algunos casos, de su ligando Gas6 se descubrió
15 en cánceres de pulmón mutantes en EGFR obtenidos de individuos con resistencia adquirida a los inhibidores de la tirosina quinasa. *Id.* Por lo tanto, AXL es una diana terapéutica prometedora para pacientes con cáncer de pulmón con mutación en EGFR que adquirieron resistencia a los inhibidores de EGFR.

20 Crizotinib (PF-02341066) es un fármaco de tirosina quinasa dirigido a MET/ALK/ROS1/RON con actividad moderada contra TRK y AXL. Cui, J. J. *et al.*, J. Med. Chem. 2011, 54, 6342-6363. Se aprobó para tratar a determinados pacientes con NSCLC en fase tardía (localmente avanzado o metastásico) que expresa el gen de fusión ALK anormal identificado por una prueba de diagnóstico complementaria (Kit Vysis ALK Break Apart FISH Probe). Al igual que el imatinib y otros fármacos inhibidores de quinasa, la resistencia se desarrolla invariablemente después de un cierto tiempo de
25 tratamiento con crizotinib. Los mecanismos de resistencia incluyen la amplificación del gen ALK, mutaciones secundarias de ALK y activación aberrante de otras quinasas incluyendo KIT y EGFR. Katayama, R. *et al.*, Sci. Transl. Med. 2012, 4, 120ra17. Basado en el éxito clínico de los inhibidores ABL de segunda generación para el tratamiento de la resistencia a imatinib en pacientes con CML, está surgiendo una segunda generación de inhibidores de ALK. Estos medicamentos están dirigidos al tratamiento de pacientes con NSCLC refractario o resistente a crizotinib con
30 una inhibición más potente contra las proteínas ALK tanto silvestres como mutantes. Gridelli, C. *et al.*, Cancer Treat Rev. 2014, 40, 300-306.

Mediante la modulación de múltiples dianas entre el grupo de tirosina quinasas estructuralmente relacionadas MET, ALK, AXL y TRK, los compuestos descritos en el presente documento abordan la resistencia a crizotinib, la resistencia
35 a fármacos inhibidores de EGFR y otras indicaciones primarias con señalización celular anormal debida a mutaciones de MET, ALK, AXL y/o TRK y amplificación génica. Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores de MET, ALK silvestres y mutantes, AXL y TRK y serán útiles en el tratamiento de pacientes con cáncer con señalización anormal de uno o más de MET, ALK, AXL o TRK.

40 La familia Janus de quinasas (JAK) incluye JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 y son tirosina quinasas citoplásmicas necesarias para la señalización fisiológica de citocinas y factores de crecimiento. Quintas-Cardama, A. *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10(2), 127-40; Pesu, M. *et al.*, Immunol. Rev. 2008, 223, 132-142; Murray, P.J., J. Immunol. 2007, 178(5), 2623-2329. Las JAK se activan por oligomerización inducida por ligando, dando como resultado la activación de la ruta de señalización transcripcional posterior llamada STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción).
45 Los STAT fosforilados se dimerizan y se translocan al núcleo para impulsar la expresión de genes específicos implicados en la proliferación, la apoptosis, la diferenciación, que son esenciales para la hematopoyesis, la inflamación y la respuesta inmunitaria. Murray, citado anteriormente.

Los estudios de inactivación génica en ratones han implicado las funciones principales de la señalización JAK-STAT
50 con cierta superposición entre ellas. JAK1 juega un papel crítico en la señalización de diversas citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-4, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Muller, M. *et al.*, Nature 1993, 366(6451), 129-135. JAK2 funciona para la señalización de factores de crecimiento hematopoyéticos tales como Epo, IL-3, IL-5, GM-CSF, hormona de crecimiento trombopoyetina y señalización mediada por prolactina. Neubauer, H. *et al.*, Cell 1998 93(3), 397-409. JAK3 juega un papel en la mediación de las respuestas inmunitarias, y TYK2 se asocia
55 a JAK2 o JAK3 para transducir la señalización de citocinas, tales como IL-12. Nosaka, T. *et al.*, Science 1995, 270(5237), 800-802; Vainchenker, W. *et al.*, Semin. Cell. Dev. Biol. 2008, 19(4), 385-393.

La regulación aberrante de las rutas JAK/STAT se ha implicado en múltiples enfermedades patológicas humanas, incluyendo cáncer (JAK2) y artritis reumatoide (JAK1, JAK3). Se ha descubierto una mutación de ganancia de función
60 de JAK2 (JAK2V617F) con alta frecuencia en pacientes con MPN. Levine, R.L. *et al.*, Cancer Cell 2005, 7(4), 387-397; Kralovics, R. *et al.*, N. Engl. J. Med. 2005, 253(17), 1779-1790; James, C. *et al.*, Nature 2005, 434(7037), 1144-1148; Baxter, E.J. *et al.* Lancet 2005, 365(9464), 1054-1061. La mutación en el dominio pseudoquinasa JH2 de JAK2 conduce a una actividad quinasa constitutiva. Las células que contienen la mutación JAK2V617F adquieren una capacidad de crecimiento independiente de las citocinas y, a menudo, se convierten en tumores, proporcionando una
65 fuerte justificación para el desarrollo de inhibidores de JAK como terapia diana.

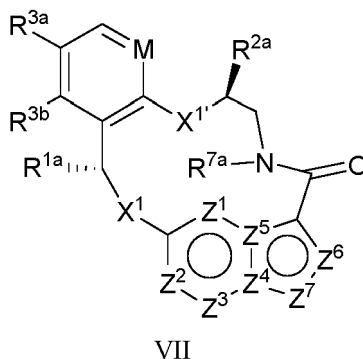
Múltiples inhibidores de JAK en ensayos clínicos mostraron un beneficio significativo en la esplenomegalia y los síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad para los pacientes con mielofibrosis, incluyendo el primer inhibidor de JAK2, ruxolitinib, aprobado por la FDA en 2011. Quintas-Cardama, citado anteriormente; Sonbol, M.B. *et al.*, *Ther. Adv. Hematol.* 2013, 4(1), 15-35; LaFave, L.M. *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33(11), 574-582. Los datos clínicos recopilados recientemente relacionados con el tratamiento con ruxolitinib indicaron que los inhibidores de JAK funcionan tanto en los casos de JAK2 de tipo silvestre como en los de JAK2 mutado. Verstovsek, S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(9), 799-807; Quintas-Cardama, A. *et al.*, *Blood* 2010, 115(15), 3109-3117. El descubrimiento de inhibidores selectivos de JAK2 vs JAK1/3 sigue siendo un desafío sin resolver. Además, la hiperactivación de JAK2/transductores de señales y activadores de la transcripción 3 (JAK2/STAT3) es responsable de la diferenciación anormal de células dendríticas que conduce a la diferenciación anormal de células dendríticas y la acumulación de células mieloides inmunosupresoras en el cáncer (Nefedova, Y. *et al.*, *Cancer Res* 2005; 65(20): 9525-35). En tumores senescentes nulos para Pten, la activación de la ruta Jak2/Stat3 establece un microambiente tumoral inmunosupresor que contribuye al crecimiento tumoral y la quimiorresistencia (Toso, A. *et al.*, *Cell Reports* 2014, 9, 75-89). Por lo tanto, la inhibición farmacológica de la ruta JAK2/STAT3 puede ser una nueva estrategia terapéutica importante para mejorar la actividad antitumoral a través de la regulación de la inmunidad antitumoral.

La quinasa ROS1 es un receptor de tirosina quinasa con un ligando desconocido. Las funciones normales de la quinasa ROS1 humana no se han entendido completamente. Sin embargo, se ha informado que la quinasa ROS1 sufre reordenamientos genéticos para crear proteínas de fusión constitutivamente activas en una diversidad de cánceres humanos incluyendo glioblastoma, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC), colangiocarcinoma, cáncer de ovario, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma y hemangioendotelioma epiteliode (Davies, KD *et al.*, *Clin Cancer Res* 2013, 19 (15): 4040-4045). El direccionamiento de las proteínas de fusión ROS1 con crizotinib ha demostrado una efectividad clínica prometedora en pacientes con NSCLC cuyos tumores son positivos para anomalías genéticas ROS1 (Shaw, AT *et al.*, *N Engl J Med.* 2014, 371(21): 1963-1971). Se han observado mutaciones resistentes adquiridas en pacientes tratados con crizotinib (Awad, M. M. *et al.*, *N Engl J Med.* 2013, 368(25):2396-2401). Es urgente desarrollar la segunda generación de inhibidores de ROS1 para superar la resistencia a de ROS1 a crizotinib.

Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de molécula pequeña de estas dianas de proteína o tirosina quinasa múltiples con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha descubierto que ciertos compuestos macrocíclicos de diarilo en el contexto de esta invención tienen este perfil de actividad ventajoso.

Sumario

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



en donde

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^{k'})-;

cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^{a'}, -C(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}R^{b'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)NR^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, -S(O)₂NR^{a'} u -OR^{a'} en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)NHalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi,

isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;

cada R^{k'} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico en R^{k'} está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^{a'};

en donde cada R^{a'} y R^{b'} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo; y

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y

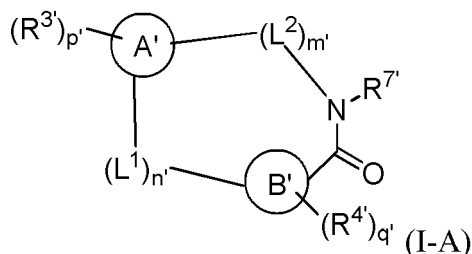
m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunes, o inflamación en un sujeto que necesita de tal tratamiento.

La presente memoria descriptiva desvela además un compuesto de la siguiente Fórmula (I-A) (la Fórmula (I-A) cae dentro de la invención en la medida en que se superpone con la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1):



en donde

en Anillo A' y el Anillo B' son cada uno de ellos independientemente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; donde uno de Anillo A' y Anillo B' es un arilo o heteroarilo monocíclico y el otro es un heteroarilo bicíclico; y al menos uno de Anillo A' y Anillo B' comprende al menos un miembro del anillo de nitrógeno;

cada L¹ y L² es independientemente -C(R^{1'})(R^{2'})-, -O-, -N(R^{k'})-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

cada R^{1'} y R^{2'} son independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo mono o bicíclico, -OR^{a'}, -OC(O)R^{a'}, -OC(O)NR^{a'}R^{b'}, -OS(O)R^{a'}, -OS(O)₂R^{a'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, -S(O)NR^{a'}R^{b'}, -S(O)₂NR^{a'}R^{b'}, -OS(O)NR^{a'}R^{b'}, -OS(O)₂NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}C(O)R^{b'}, -NR^{a'}C(O)OR^{b'}, -NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}S(O)R^{b'}, -NR^{a'}S(O)₂R^{b'}, -NR^{a'}S(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}S(O)₂NR^{a'}R^{b'}, -C(O)R^{a'}, -C(O)OR^{a'}, -C(O)NR^{a'}R^{b'}, -PR^{a'}R^{b'}, -P(O)R^{a'}R^{b'}, -P(O)₂R^{a'}R^{b'}, -P(O)NR^{a'}R^{b'}, -P(O)₂NR^{a'}R^{b'}, -P(O)OR^{a'}, -P(O)₂OR^{a'}, -CN o -NO₂, o R^{1'} y R^{2'} tomados junto con el carbono o carbonos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo mono o bicíclico, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^{e'}, -OC(O)R^{e'}, -OC(O)NR^{e'}R^{f'}, -OS(O)R^{e'}, -OS(O)₂R^{e'}, -OS(O)NR^{e'}R^{f'}, -OS(O)₂NR^{e'}R^{f'}, -SR^{e'}, -S(O)R^{e'}, -S(O)₂R^{e'}, -S(O)NR^{e'}R^{f'}, -S(O)₂NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}C(O)R^{f'}, -NR^{e'}C(O)OR^{f'}, -NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}S(O)R^{f'}, -NR^{e'}S(O)₂R^{f'}, -NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}, -NR^{e'}S(O)₂NR^{e'}R^{f'}, -C(O)R^{e'}, -C(O)OR^{e'}, -C(O)NR^{e'}R^{f'}, -PR^{e'}R^{f'}, -P(O)R^{e'}R^{f'}, -P(O)₂R^{e'}R^{f'}, -P(O)NR^{e'}R^{f'}, -P(O)₂NR^{e'}R^{f'}, -P(O)OR^{e'}, -P(O)₂OR^{e'}, -CN o -NO₂;

cada R^{k'} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,

heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo mono o bicíclico, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN o -NO₂;

cada R³ y R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo mono o bicíclico, o cualquiera de los dos grupos R³ o cualquiera de los dos grupos R⁴ tomados junto con el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₈ o un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo mono o bicíclico, cicloalquilo C₅₋₈ o un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido independientemente por deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN o -NO₂;

R⁷ es H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN o -NO₂;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^j se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo; m' es 2, 3, 4 o 5;

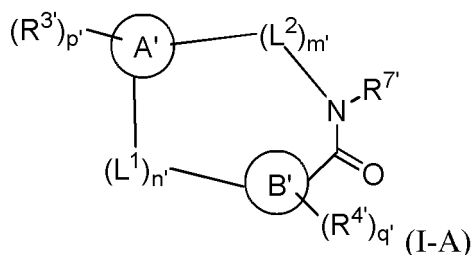
n' es 2, 3 o 4;

p' es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q' es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente memoria descriptiva desvela además una entidad química de la siguiente Fórmula (I-A) (la Fórmula (I-A) cae dentro de la invención en la medida en que se superpone con la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1):



en donde

en Anillo A' y el Anillo B' son cada uno de ellos independientemente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; donde uno de Anillo A' y Anillo B' es un arilo o heteroarilo monocíclico y el otro es un heteroarilo bicíclico; y al menos uno de Anillo A' y Anillo B' comprende al menos un miembro del anillo de nitrógeno;

cada R³ y R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)₀₋₂R^c, -OS(O)₀₋₂NR^cR^d, -S(O)₀₋₂R^c, -S(O)₀₋₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)₀₋₂R^d, -NR^cS(O)₀₋₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -P(O)₀₋₂R^cR^d, -P(O)₀₋₂NR^cR^d, -P(O)₀₋₂OR^c, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico; o dos cualquiera de los grupos R³ o dos cualquiera de los grupos R⁴ tomados junto con el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₅₋₈ o un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo y heteroarilo mono o

bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OS(O)₀₋₂R^e, -OS(O)₀₋₂NR^eR^f, -S(O)₀₋₂R^e, -S(O)₀₋₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₀₋₂R^f, -NR^eS(O)₀₋₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -P(O)₀₋₂R^eR^f, -P(O)₀₋₂NR^eR^f, -P(O)₀₋₂OR^e, -CN y -NO₂; y

5 cada R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo;

R^g es H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

10 en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, -OR^h, -OC(O)R^h, -OC(O)NR^hRⁱ, -OS(O)₀₋₂R^h, -OS(O)₀₋₂NR^hRⁱ, -S(O)₀₋₂R^h, -S(O)₀₋₂NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^j, -NR^hC(O)NR^hRⁱ, -NR^hS(O)₀₋₂Rⁱ, -NR^hS(O)₀₋₂NR^hRⁱ, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -C(O)NR^hRⁱ, -P(O)₀₋₂R^hRⁱ, -P(O)₀₋₂NR^hRⁱ, -P(O)₀₋₂OR^h, -CN y -NO₂;

15 en donde cada R^h y Rⁱ es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

cada L¹ y L² es independientemente -C(R¹)(R²)-, -O-, -N(R^k)- o -S(O)₀₋₂;

20 en donde cada R¹ y R² son independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico; o R¹ y R² tomados junto con el carbono o carbonos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

25 en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo en R¹, R² o R^k está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)₀₋₂R^a, -OS(O)₀₋₂NR^aR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₀₋₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₀₋₂R^b, -NR^aS(O)₀₋₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -P(O)₀₋₂R^aR^b, -P(O)₀₋₂NR^aR^b, -P(O)₀₋₂OR^a, -CN y -NO₂;

en donde cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo;

m' es 3, 4 o 5;

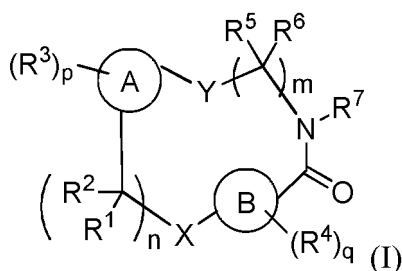
30 n' es 2, 3 o 4;

p' es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q' es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 La presente memoria descriptiva desvela además una entidad química de la siguiente Fórmula (I) (la Fórmula (I-A) cae dentro de la invención en la medida en que se superpone con la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1):



40 en donde

45 en Anillo A y el Anillo B son cada uno de ellos independientemente un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico; en donde uno del Anillo A y el Anillo B es monocíclico y el otro es bicíclico; y el Anillo comprende al menos un miembro del anillo de nitrógeno;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico; o R¹ y R² tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

50 en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)₀₋₂R^a, -OS(O)₀₋₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₀₋₂R^b, -NR^aS(O)₀₋₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -P(O)₀₋₂R^aR^b, -P(O)₀₋₂NR^aR^b, -P(O)₀₋₂OR^a, -CN y -NO₂;

55 en donde cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo;

cada R³ y R⁴ es independientemente deuterio, halógeno, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)₀₋₂R^c, -OS(O)₀₋₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)₀₋₂R^d, -NR^cS(O)₀₋₂NR^cR^d,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{N})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^c$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo y heteroarilo mono o bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^e\text{R}^f$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^e$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$; y

cada R^c , R^d , R^e y R^f se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo y heteroarilo; R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico; o R^5 y R^6 tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{OR}^g$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}^g\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}^g$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$;

en donde cada R^g y R^h es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

R^7 es H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, naftilo o heteroarilo está sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, halógeno, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{R}'$, $-\text{OS}(\text{O})_{0-2}\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{R}'\text{R}'$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{P}(\text{O})_{0-2}\text{OR}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$; en donde cada R' y R'' es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

X e Y son cada uno independientemente $-\text{C}(\text{R}^k)(\text{R}^k)-$, $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}^k)-$;

en donde cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, fenilo, naftilo o heteroarilo mono o bicíclico;

m es 2, 3 o 4;

n es 1, 2 o 3;

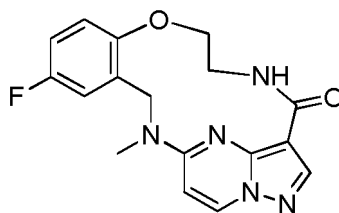
p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

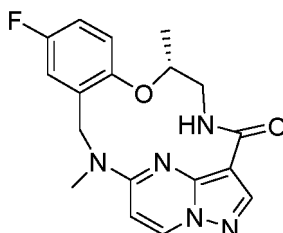
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación. Los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) están de acuerdo con la invención en la medida en que se incluyen en la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



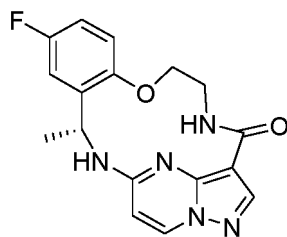
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



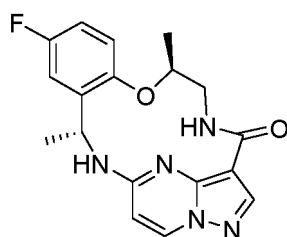
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto de la fórmula



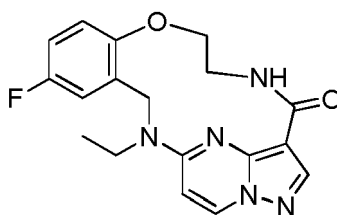
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



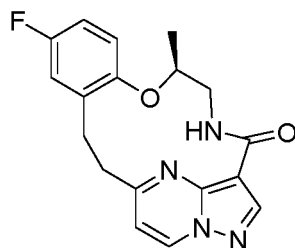
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula



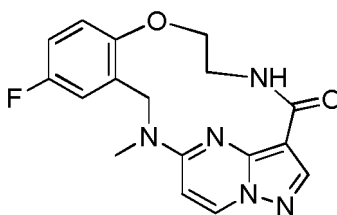
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) es un compuesto que tiene la fórmula

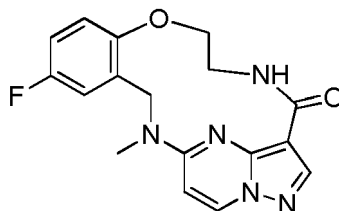


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

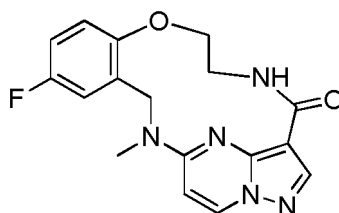
En un aspecto adicional, la invención se refiere a una forma cristalina de la base libre del compuesto de fórmula



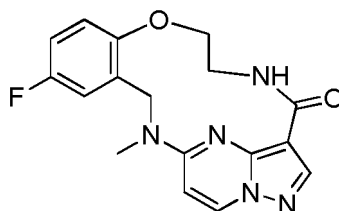
que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al de la Fig. XX. En algunas realizaciones, la forma polimórfica cristalina 1 de la base libre del compuesto de fórmula



5 en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 21,94. En algunas realizaciones, la forma polimórfica 1 de la base libre del compuesto de la fórmula



10 en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 21,94 y 23,96. En algunas realizaciones, la forma polimórfica 1 de la base libre del compuesto de la fórmula



15 en donde el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 21,94, 23,96 y 19,64.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención es también un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para tratar cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunitarias o inflamación que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas y el uso de tales compuestos y sales para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones médicas.

En otro aspecto más, la memoria descriptiva desvela un método para inhibir proteína o tirosina quinasas, incluyendo una o más de MET, ALK, ROS1, AXL, TRK y JAK, que comprende poner en contacto una célula que comprende una o más de tales quinasas con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de la invención, en donde la puesta en contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Las realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecin-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

La Fig. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma polimorfa cristalina 1 de la base libre de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclo-tridecín-4(5H)-ona (Ejemplo 20).

Descripción detallada

A menos que definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la cual pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" o "una", "uno/una", y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Así pues, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de dicha terminología excluyente tal como "solamente", "solo" y similares en relación con la cita de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Como se usa en el presente documento, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto, no limitante.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use o no explícitamente el término "aproximadamente", cada cantidad dada en el presente documento está destinada a referirse al valor dado real y también, a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base a la habilidad ordinaria en la materia, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento en forma de porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan en forma de porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de otro modo.

A menos que definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento también puede usarse en la práctica o pruebas de la presente invención, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Excepto que se indique de otro modo, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la materia y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.

La nomenclatura química para los compuestos descritos en el presente documento habitualmente se ha obtenido usando ACD/Name 2014 (ACD/Labs) o ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer) disponibles comercialmente.

DEFINICIONES QUÍMICAS

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz del experto en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

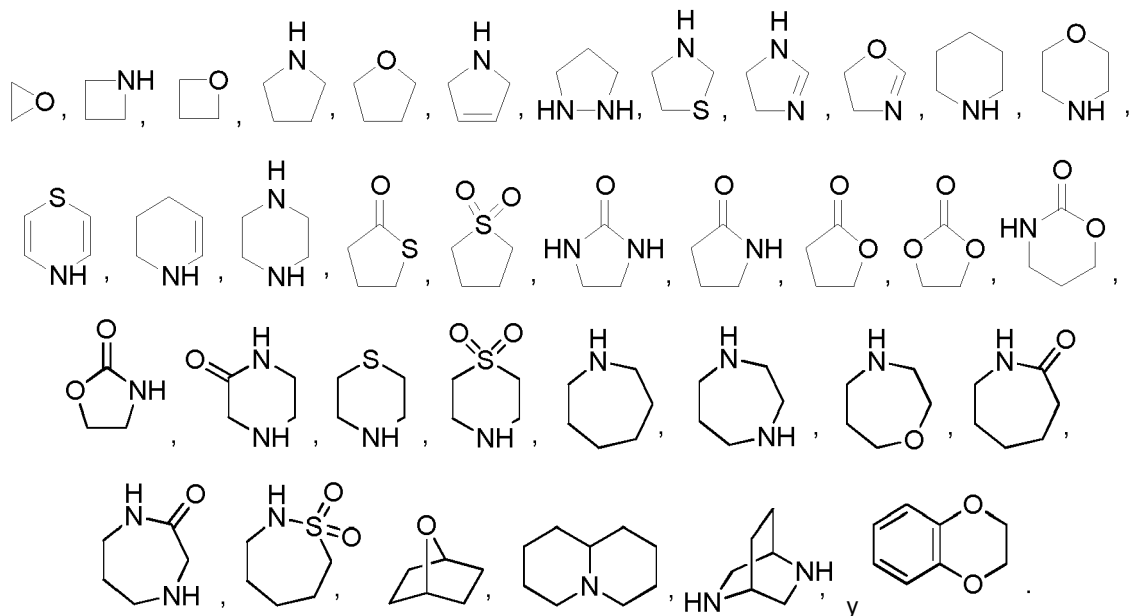
El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo (o vinilo), alilo y but-3-en-1-ilo. Incluidos dentro de este término están los isómeros *cis* y *trans* y sus mezclas.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

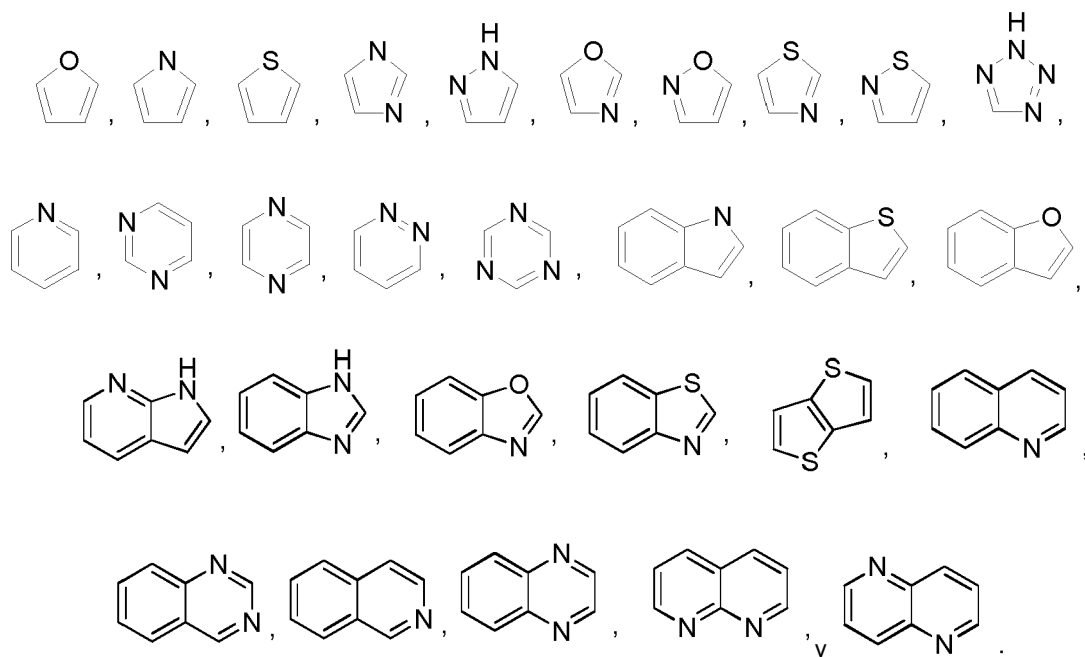
El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo. Los carbociclos policíclicos incluyen sistemas policíclicos condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos correctamente unidos:

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halo, o uno, dos o tres sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -(CH₂)F, -CHF₂, -CH₂Br, -CH₂CF₃ y -CH₂CH₂F.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico o policíclico que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, con 1 a 5 de los átomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas condensados, puenteados y espiró. La estructura del anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en miembros del anillo de carbono o azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos correctamente unidos:



12



5

- 10 Un heteroarilo "monocíclico" es un heterociclo aromático de cinco o seis miembros. Un heteroarilo de cinco miembros contiene hasta cuatro átomos anulares heteroátomos, en donde (a) un átomo anular es oxígeno y azufre y cero, uno o dos átomos anulares es nitrógeno, o (b) cero átomos anulares son oxígeno o azufre y hasta cuatro átomos del anillo son nitrógeno. En algunas realizaciones, un heteroarilo de cinco miembros es furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol o tetrazol. Un heteroarilo de seis miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo de seis miembros es piridina, pirazina, pirimidina, piridazina o triazina. Un "heteroarilo bicíclico" es un sistema bicíclico fusionado que comprende un anillo de heteroarilo fusionado con un fenilo u otro anillo de heteroarilo.

El término "oxo" representa un oxígeno carbonílico. Por ejemplo, un ciclopentilo sustituido con oxo es ciclopentanona.

- 20 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. La expresión "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución está destinada a ocurrir en cualquier posición permitida por valencia en el sistema. En algunas realizaciones, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno, dos o tres sustituyentes. En otras realizaciones, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o dos sustituyentes. En otras realizaciones más, "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva un sustituyente.

- 30 Cualquier fórmula representada en el presente documento pretende representar un compuesto de esa fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, una fórmula dada en el presente documento pretende incluir una forma racémica o uno o más isómeros enantioméricos, diastereoméricos o geométricos o una mezcla de los mismos. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretender referirse también a un hidrato, solvato o polimorfo de dicho compuesto o una mezcla de los mismos.

- 35 Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía de emisión monofotónica (SPECT)], incluyendo ensayos de distribución en tejidos de sustrato o de fármaco, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosis reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos que se desvelan en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

La nomenclatura "(ATOM)_{i;j}" con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales todos y cada uno del número de átomos miembros, de i a j incluyendo i y j , se realiza de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, en donde $A \neq B$, se refiere en el presente documento a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I) o (I-A), preferentemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales sales, y métodos para usar tales sales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado en el presente documento que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Véase, en general, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de sujetos sin indebida toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto descrito en el presente documento puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales o más de uno de cada tipo y reaccionar en consecuencia con diversas bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Para un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) que contiene un nitrógeno básico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante cualquier método adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxi ácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los que se dan en el presente documento como ejemplos, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de experiencia en esta tecnología.

La memoria descriptiva también desvela profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser llevado a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I) o (I-A)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Se describen procedimientos a modo de ilustración para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

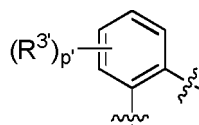
La memoria descriptiva también desvela metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) o (I-A), y usos de tales metabolitos en los métodos descritos en el presente documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o (I-A) o una sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al.*, J. Med. Chem. 1997, 40,

2011-2016; Shan *et al.*, J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

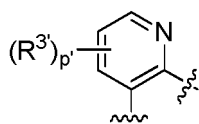
REALIZACIONES REPRESENTATIVAS

En algunas realizaciones de Fórmula (I-A), el Anillo A' es arilo o heteroarilo monocíclico y el Anillo B' es heteroarilo bicíclico. En otras realizaciones, El Anillo A' es heteroarilo bicíclico y el Anillo B' es arilo o heteroarilo monocíclico. En algunas realizaciones, el Anillo A' es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otras realizaciones, el Anillo B' es un heteroarilo bicíclico que contiene 1,2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, el Anillo A' es fenilo o piridilo.

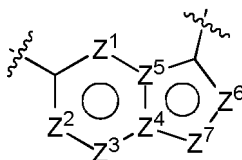
En otras realizaciones más, el Anillo A' es fenilo. En otras realizaciones más, el Anillo A' sustituido con $-(R^{3'})_p$ es



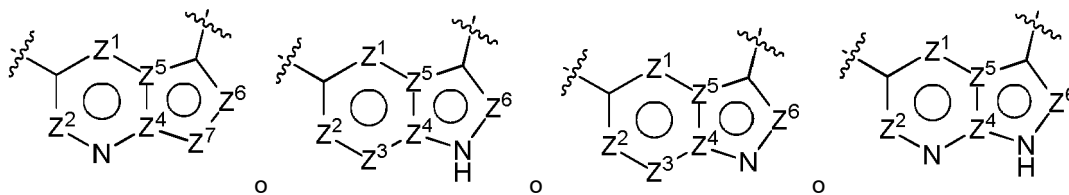
En otras realizaciones más, el Anillo A' sustituido con $-(R^{3'})_p$ es



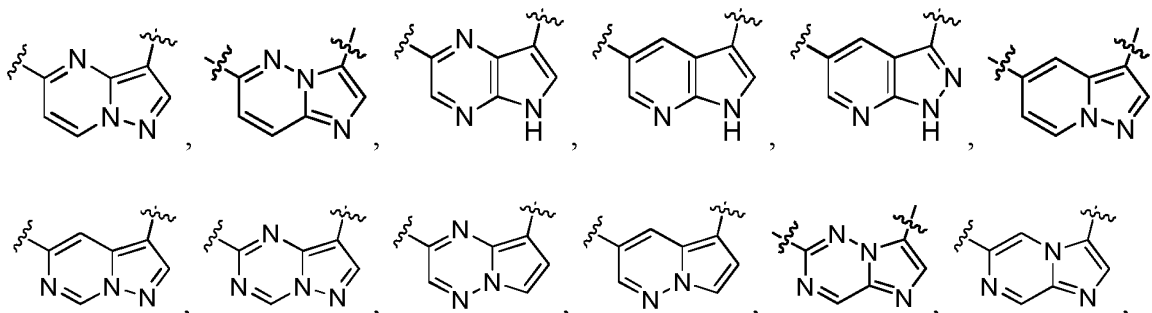
En algunas realizaciones, el Anillo B' es:

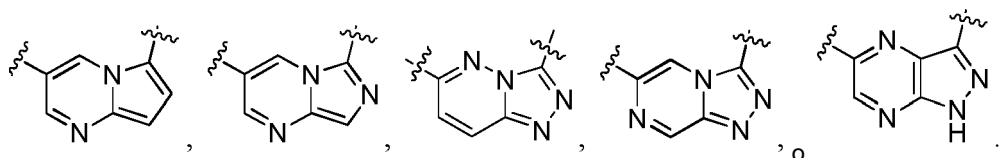


en donde Z¹-Z⁷ son como se definen como se describen en el presente documento. En otras realizaciones más, el Anillo B' es:

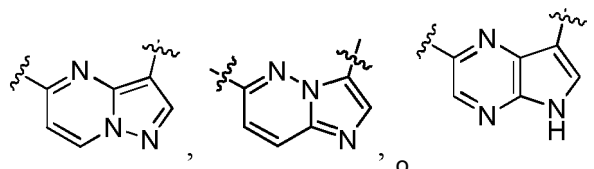


en donde Z¹⁻⁷ se definen de otro modo como se describen en el presente documento. En otras realizaciones más, el Anillo B' es:



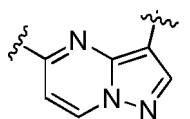


En otras realizaciones más, el Anillo B' es



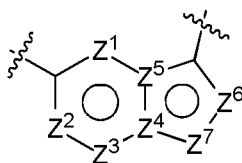
5

En otras realizaciones más, el Anillo B' es

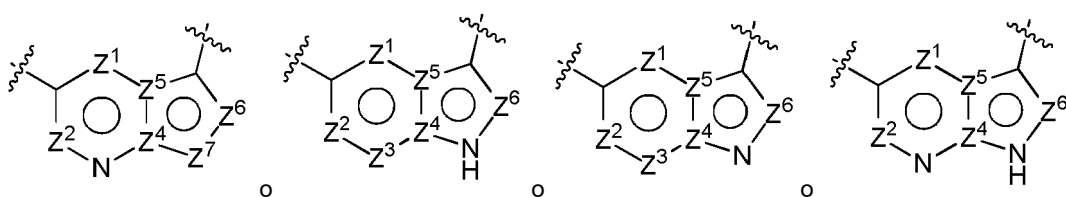


10

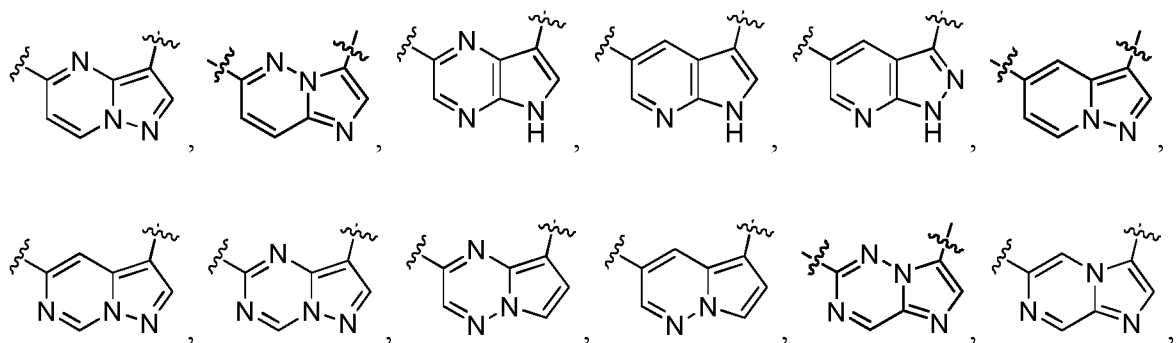
En otras realizaciones de Fórmula (I-A), el Anillo A' es un grupo heteroarilo bicíclico, y es:



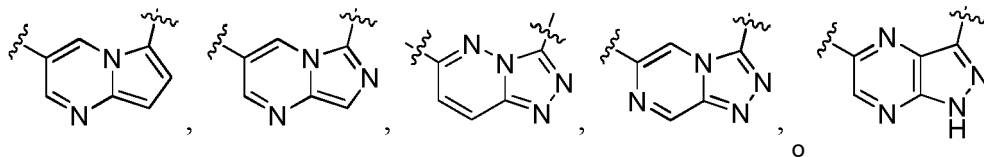
15 en donde Z¹-Z⁷ son como se definen como se describen en el presente documento. En otras realizaciones más, el Anillo A' es:



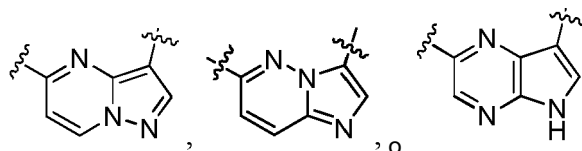
20 en donde Z¹-Z⁷ se definen de otro modo como se describen en el presente documento. En otras realizaciones más, el Anillo A' es:



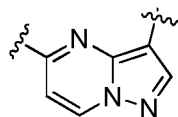
25



En otras realizaciones más, el Anillo A' es



En otras realizaciones más, el Anillo A' es



En algunas realizaciones, el Anillo B' es el anillo o heteroarilo monocíclico. En otras realizaciones, el Anillo B' es fenilo. En otras realizaciones, el Anillo B' es piridilo.

En algunas realizaciones, cada $R^{3'}$ es independientemente deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En otras realizaciones más, cada $R^{3'}$ es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$. En otras realizaciones más, cada $R^{3'}$ es flúor o cloro.

En algunas realizaciones, $R^{7'}$ es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I-A). En otras realizaciones, $R^{7'}$ es H o es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo, cada uno sin sustituir o sustituido como en la Fórmula (I-A). En otras realizaciones más, $R^{7'}$ es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo } C_{1-4}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CONH}_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones más, $R^{7'}$ es H, metilo, hidroxietilo, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ o 3-pirrolidinilmetilo. En otras realizaciones más, $R^{7'}$ es H o metilo.

En algunas realizaciones, $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I-A). En otras realizaciones, $R^{1'}$ es H. En otras realizaciones más, $R^{2'}$ es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I-A). En otras realizaciones más, $R^{2'}$ es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo } C_{1-4}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CONH}_2$, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones más, $R^{2'}$ es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. En otras realizaciones más, $R^{2'}$ es H. En otras realizaciones más, $R^{2'}$ es metilo.

En algunas realizaciones, cada $R^{k'}$ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. En otras realizaciones, cada $R^{k'}$ es independientemente H o metilo.

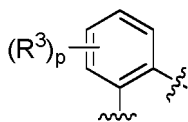
En algunas realizaciones, cada L^1 y L^2 es independientemente $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{metil})-$, $-\text{CH}(\text{metilo sustituido})-$, $-\text{CH}(\text{ciclopropil } C_{3-6})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})-$, $-\text{N}(\text{ciclopropil } C_{3-6})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{SO}_2-$. En algunas realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{alquil } C_{1-4})\text{O}-$ o $-\text{CH}(\text{cicloalquil } C_{3-6})\text{O}-$. En otras realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-\text{CH}(\text{H o alquil } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})\text{N}(\text{H o alquil } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})-$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4} \text{ o } \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H o alquil } C_{1-4})_2)\text{N}(\text{H o alquilo } C_{1-4} \text{ opcionalmente sustituido})$. En otras realizaciones más, $-(L^1)_n-$ es $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{0-2}-$. En otras realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H o alquil } C_{1-4})$. En algunas realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-(\text{CH}_2)_3-$. En algunas realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-(\text{CH}_2)_2-$. En algunas realizaciones, $-(L^1)_n-$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

En algunas realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{R}^{2'}))_{2-3}-$. En otras realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}-$. En otras realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{N}(\text{R}^{k'})\text{C}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{R}^{2'})_{2-3}-$. En otras realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{N}(\text{H o alquil } C_{1-4})\text{C}(\text{H o alquil } C_{1-4})_{2-3}-$. En otras realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{R}^{2'}))_{2-3}-$. En otras realizaciones, $-(L^2)_m$ es $-\text{SO}_2\text{C}(\text{R}^{1'})\text{C}(\text{R}^{2'})_{2-3}-$. En otras

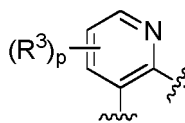
realizaciones más, $-(L^2)_{m'}$ es $-\text{SO}_2\text{-N(R}^k\text{)}-(\text{C(R}^{1'})\text{(R}^{2'})\text{)}_2$ -. En otras realizaciones más, $-(L^2)_m$ es $-(\text{C(R}^{1'})\text{(R}^{2'})\text{)}_3$ -. En algunas realizaciones, m' es 3. En otras realizaciones, m' es 4. En otras realizaciones más, m' es 5. En algunas realizaciones, n' es 2. En otras realizaciones, n' es 3. En otras realizaciones más, n' es 4. En algunas realizaciones, p' es 0, 1 o 2. En otras realizaciones, p' es 1 o 2. En algunas realizaciones, q' es 0. En otras realizaciones, q' es 1. En otras realizaciones más, q' es 2.

En algunas realizaciones de Fórmula (I-A) son compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otras realizaciones, compuestos de Fórmula (I-A) son compuestos de Fórmula (I), en donde cada variable se define independientemente como se indica a continuación para la Fórmula (I). En algunas realizaciones, las variables de la fórmula (I-A) se asignan a la fórmula (I) de la siguiente manera: A' es A ; B' es B ; $R^{1'}$ es R^1 ; $R^{2'}$ es R^2 ; $R^{3'}$ es R^3 ; $R^{4'}$ es R^4 ; $R^{7'}$ es R^7 ; R^{a1} - R^{f1} y R^{a2} - R^{k2} se asignan a R^a - R^f y R^a - R^k , respectivamente; y L^1 y L^2 son $-\text{Y}-(\text{C(R}^5\text{)(R}^6\text{)})_m$ - y $-\text{C}((\text{R}^1\text{)(R}^2\text{)})_n\text{-X}$ -, respectivamente.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), el Anillo A es fenilo o un heteroarilo de 6 miembros. En otras realizaciones, el Anillo A es fenilo o piridilo. En otras realizaciones más, el anillo A es fenilo. En otras realizaciones más, el Anillo A sustituido con $-(R^3)_p$ es

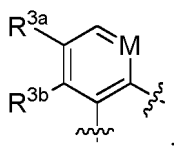


En otras realizaciones más, el Anillo A sustituido con $-(R^3)_p$ es



En algunas realizaciones, cada R^3 es independientemente deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)alquilo } C_{1-4}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{C(O)N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En otras realizaciones más, cada R^3 es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$. En otras realizaciones más, cada R^3 es flúor o cloro.

En otras realizaciones más, el Anillo A sustituido con $-(R^3)_p$ es



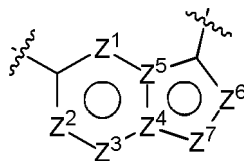
donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, o cloro y M es CH o N. En algunas realizaciones, R^{3a} es flúor.

En algunas realizaciones, p es 1 o 2. En otras realizaciones, p es cero. En otras realizaciones más, p es 1. En otras realizaciones más, p es 2.

En algunas realizaciones, el Anillo B es un heteroarilo bicíclico. En otras realizaciones, el Anillo B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)alquilo } C_{1-4}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{C(O)N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En otras realizaciones más, cada R^4 es independientemente flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, $-\text{CN}$ o $-\text{CF}_3$.

En otras realizaciones, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es:



en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^6 son cada uno independientemente $-C(R^X)-$ o N ;

en donde cada R^X es independientemente H , deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-OH$, $-NH_2$, $-NH$ alquilo C_{1-4} , $-NH$ -fenilo, $-NH$ -heteroarilo, CN o $-CF_3$;

Z^4 y Z^5 son cada uno independientemente $-C-$ o $-N-$; y

Z^7 es $-CH-$, $-N-$ o $-NH-$;

En otras realizaciones:

(a) Z^1 , Z^4 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(b) Z^1 , Z^5 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(c) Z^1 y Z^3 son cada uno $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

(d) Z^3 es $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

(e) Z^3 y Z^6 son cada uno $-N-$ y Z^7 es $-NH-$;

(f) Z^2 , Z^4 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(g) Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(h) Z^1 , Z^3 y Z^4 son cada uno $-N-$;

(i) Z^3 y Z^4 son cada uno $-N-$;

(j) Z^1 , Z^2 , Z^5 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(k) Z^2 , Z^5 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(l) Z^3 y Z^5 son cada uno $-N-$;

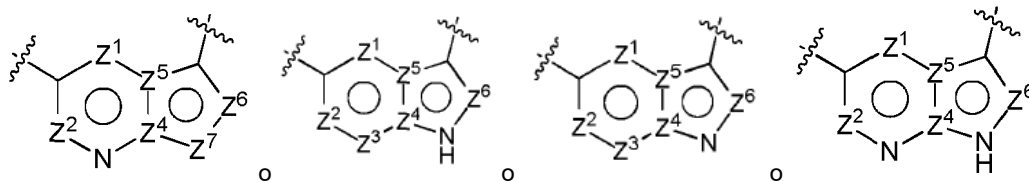
(m) Z^3 , Z^5 y Z^6 son cada uno $-N-$;

(n) Z^1 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son cada uno $-N-$;

(o) Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son cada uno $-N-$; o

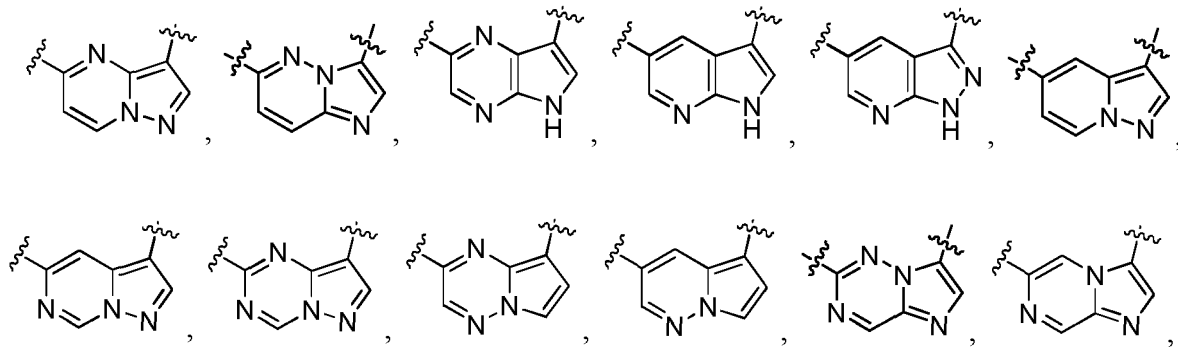
(p) Z^1 , Z^3 y Z^6 son cada uno $-N-$ y Z^7 es $-NH-$.

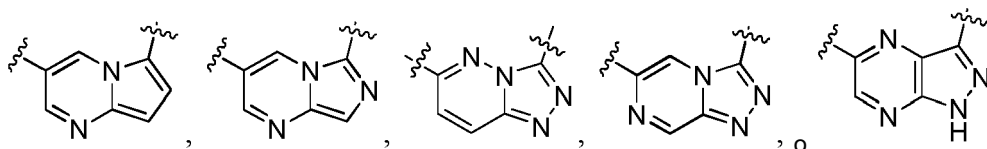
En otras realizaciones más de (a)-(p), cada átomo del anillo Z que no está definido expresamente es independientemente $-C-$ o $-C(R^X)-$ (consistentemente con la definición de tal átomo del anillo). En otras realizaciones más, Z^3 es $-N-$. En otra realización, Z^7 es $-N-$ o $-NH-$. En otras realizaciones más, Z^3 es $-N-$ y Z^7 es $-N-$ o $-NH-$. En otras realizaciones más, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es:



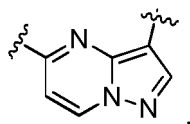
en donde Z^{1-7} se definen de otro modo como anteriormente.

En otras realizaciones más, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es:

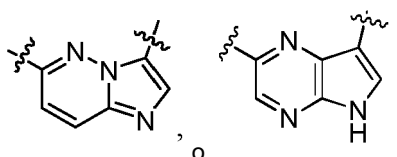




En otras realizaciones más, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es

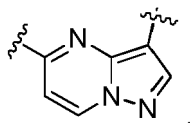


5



En otras realizaciones más, el Anillo B sustituido con $-(R^4)_q$ es

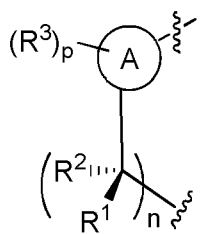
10



En algunas realizaciones, q es 0. En otras realizaciones, q es 1.

15 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I). En otras realizaciones, R^1 es H. En otras realizaciones más, R^2 es deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I). En otras realizaciones más, R^2 es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C_{1-4} , -CONH₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones más, R^2 es H, metilo, fluorometilo, hidroximetilo o ciclopropilo. En otras realizaciones más, R^2 es H. En otras realizaciones más, R^2 es metilo. En otras realizaciones más, R^1 es H y R^2 no es H y está en la configuración estereoquímica que se muestra a continuación:

25



En otras realizaciones más, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} . En otras realizaciones, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

30

En algunas realizaciones, n es 1 o 2. En otras realizaciones más, n es 1.

En algunas realizaciones, R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o

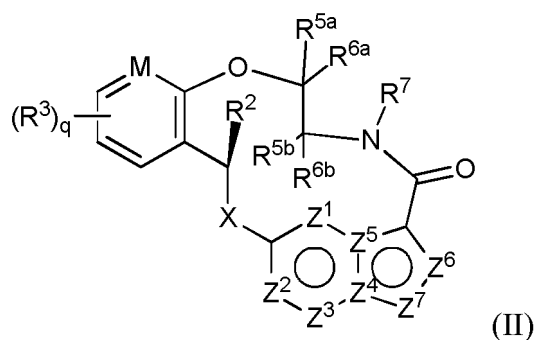
heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I). En otras realizaciones, cada R^5 es H. En otras realizaciones más, cada R^6 es independientemente H o es metilo, etilo o ciclopropilo, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I). En otras realizaciones más, cada R^6 es independientemente H o metilo, sin sustituir o sustituido con -OH. En otras realizaciones más, cada R^6 es H o metilo. En otras realizaciones más, R^5 y R^6 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} . En otras realizaciones, R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, m es 2 o 3. En otras realizaciones, m es 2.

- 10 En algunas realizaciones, R^7 es H, deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, furanilo, tiofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno sustituido o sin sustituir como en la Fórmula (I). En otras realizaciones, R^7 es H o es metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo, cada uno sin sustituir o sustituido como en la Fórmula (I). En otras realizaciones más, R^7 es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C_{1-4} , -CONH₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico. En otras realizaciones más, R^7 es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂ o 3-pirrolidinilmetilo. En otras realizaciones más, R^7 es H o metilo.

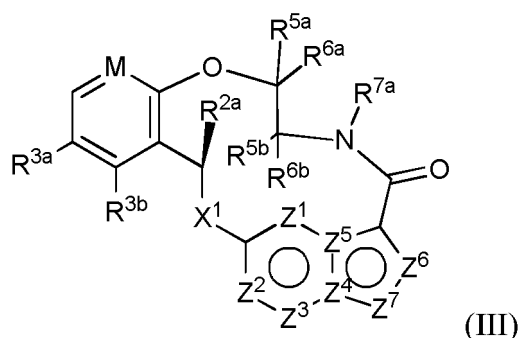
En algunas realizaciones, cada uno de X e Y es independientemente -O- o -N(R^k)-. En algunas realizaciones, X es -O- o -N(R^k)-. En algunas realizaciones, Y es -O-. En algunas realizaciones, cada R^k es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo. En otras realizaciones, cada R^k es independientemente H o metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (II):



- 25 en donde M, R^3 , q, R^2 , X, R^7 y Z^{1-7} son cada uno como se define en cualquiera de las diversas formas enumeradas anteriormente;
 R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} y R^{6b} son cada uno R^5 y R^6 tal como se definen en cualquiera de las diversas formas enumeradas anteriormente;
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (III):



- 35 en donde
 M es CH o N;
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;
 40 R^{2a} es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C_{1-4} , -CONH₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico;
 X^1 es O o -N(CH₃)-;
 R^{5a} , R^{6a} , R^{5b} y R^{6b} son cada uno independientemente H o metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con

halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;

R^{7a} es H o es metilo o etilo, cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;

Z¹⁻⁷ son cada uno como se define en cualquiera de las diversas formas enumeradas anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula (III), M es CH.

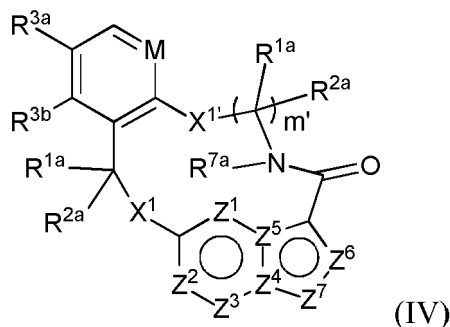
En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor o cloro. En otras realizaciones más, R^{3a} es H o flúor. En otras realizaciones más, R^{3a} es flúor. En otras realizaciones más, R^{3b} es H o cloro.

En algunas realizaciones de Fórmula (III), R^{2a} es H, metilo, fluorometilo o ciclopropilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (III), X¹ es O. En otras realizaciones, X es -N(CH₃)-.

En algunas realizaciones, R^{7a} es H, metilo, hidroxietilo, -CH₂CONH₂ o 3-pirrolidinilmetilo. En otras realizaciones, R^{7a} es H o metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (IV):



en donde

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^{k'})-;

cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^{a'}, -C(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}R^{b'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)NR^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, -S(O)₂NR^{a'} u -OR^{a'} en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NHC(O)alquilo C₁₋₄, NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, deuterio, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -CN, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;

cada R^{k'} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico en R^{k'} está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^{a'};

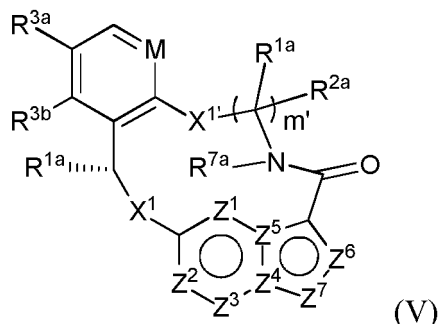
en donde cada R^{a'} y R^{b'} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En algunas realizaciones, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 y Z^3 son N, Z^7 es NH y Z^2 , Z^4 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^3 y Z^6 son N, Z^7 es NH y Z^2 , Z^4 y Z^5 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^3 es N, Z^7 es NH y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^3 y Z^6 son N, Z^7 es NH y Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^2 , Z^4 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^5 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^7 son N y Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^3 , Z^4 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^3 , Z^5 y Z^6 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^7 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 y Z^4 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^2 y Z^4 son N y Z^3 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^1 , Z^3 y Z^4 son N y Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^3 y Z^4 son N y Z^1 , Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^2 , Z^5 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^3 y Z^5 son N y Z^1 , Z^2 , Z^4 , Z^6 y Z^7 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z^2 , Z^5 , Z^6 y Z^7 son N y Z^1 , Z^3 y Z^4 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H.
- En algunas realizaciones, R^k se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas realizaciones, M es CH. En algunas realizaciones, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N y Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H y X¹ es -N(R^k)-. En algunas realizaciones, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X^{1'} es -O-. En algunas realizaciones, M es CH, Z^1 , Z^4 y Z^7 son N, Z^2 , Z^3 , Z^5 y Z^6 son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X^{1'} es -O-.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos de Fórmula (V):



en donde

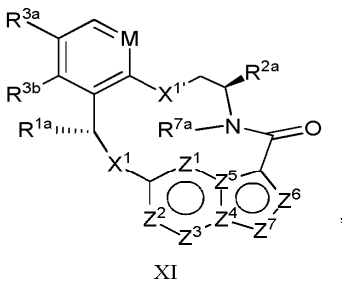
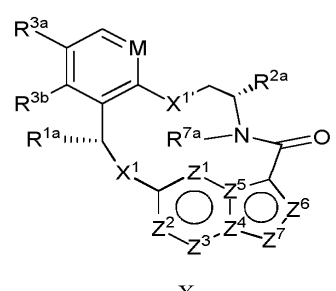
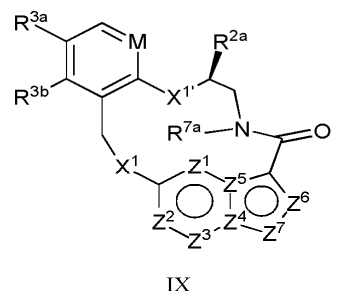
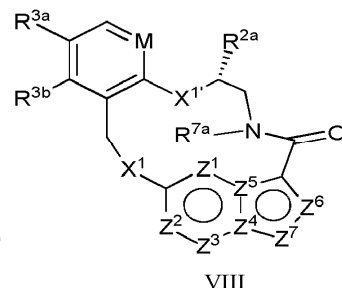
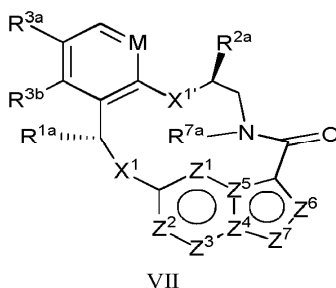
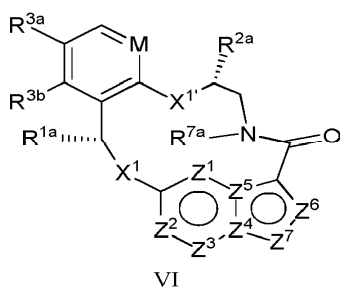
- M es CH o N;
 X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;
 cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a u -OR^a en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)Nalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)Nalquilo C₁₋₄, NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquil C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;
 R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;
 cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicclico; en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicclico en R^k está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;
 en donde cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo

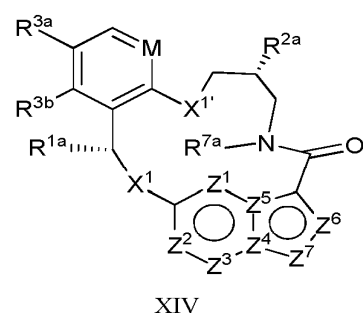
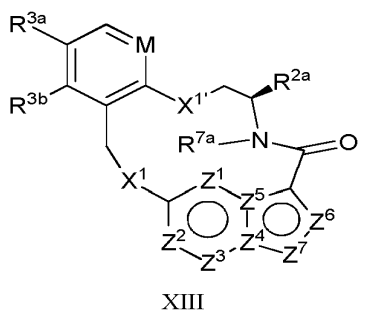
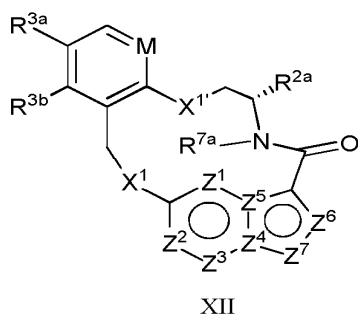
C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo;
 cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es
 independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -
 NH(heteroarilo), CN o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y
 m' es 2 o 3;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H.
 En algunas realizaciones, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente
 es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está
 presente es H. En algunas realizaciones, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando
 está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z², Z³ y Z⁴ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z² y Z⁴ son N y Z³, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^X), en donde cada R^X
 cuando está presente es H.

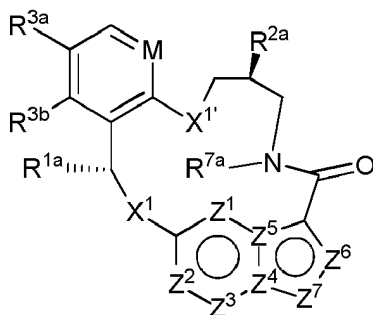
En algunas realizaciones, R^{k'} se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo,
 ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas realizaciones, M es CH. En
 algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente
 es H. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está
 presente es H y X¹ es -N(R^{k'})-. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en
 donde cada R^X cuando está presente es H, X¹ es -N(R^{k'})- y X^{1'} es -O-. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷
 son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X^{1'} es -O-.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) o (I-A) son compuestos seleccionados entre el grupo que
 consiste en





y



5

en donde

M es CH o N;

- 10 X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-; cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a u -OR^a en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)NHalquilo C₁₋₄, NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;
- 20 R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo; cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico; en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico en R^k está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;
- 25 en donde cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo; cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y
- 30 m' es 2 o 3;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹ y Z³ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ es N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁶ son N, Z⁷ es NH y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x

cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z⁵ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son N y Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³, Z⁵ y Z⁶ son N y Z¹, Z², Z⁴ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z², Z³ y Z⁴ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z¹, Z³ y Z⁴ son N y Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁴ son N y Z¹, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁵ y Z⁷ son N y Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z³ y Z⁵ son N y Z¹, Z², Z⁴, Z⁶ y Z⁷ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, Z², Z⁵, Z⁶ y Z⁷ son N y Z¹, Z³ y Z⁴ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H.

En algunas realizaciones, R^k se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroximetil, 2-hidroximetil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo. En algunas realizaciones, M es CH. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H y X¹ es -N(R^k)-. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X¹ es -O-. En algunas realizaciones, M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^X), en donde cada R^X cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X¹ es -O-.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona entre el grupo que consiste en (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1, 15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-5(4H)-il]acetamida; 2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1, 15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazacilotrídecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazacilotrídecin-17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacilotrídecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazacilotrídecin-12(13H)-ona; 3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazacilotrídecin-12(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazacilotrídecin-12(10H)-ona; 3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazacilotrídecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazacilotrídecin-16(13H)-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacilotrídecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13,14-

dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirrolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-16(13H)-ona; 8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; y 9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona entre el grupo que consiste en 12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; 10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclodecin-17(14H)-ona; 14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecine-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecine-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecine-7-carboxamida; 11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecine-13-carboxilato de metilo; 11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecine-13-carboxamida; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 14,14-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8]benzoxatiadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13,13-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclodecin-4(14H)-ona; 13,13-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoxatiatriazaciclodecin-4(14H)-ona; 12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][11,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][11,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][11,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-

7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclodecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzoxatriazaciclodecin-8(5H)-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e] [2,4,7,10]benzotetraazaciclodecin-8-ona; 11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclodecin-8-ona; 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclodecin-8(5H)-ona; 4,4-dióxido de 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclodecin-8(5H)-ona; y 4,4-dióxido de 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotiatetraazaciclodecin-9-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona entre el grupo que consiste en 11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-metil(6,6,7,7-²H₄)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4-ona; (7S,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4-ona; (7R,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (6R)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g] [1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4-ona; (7S)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4-ona; 11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9]benzoxadiazaciclodecin-4-ona; 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclodecin-4(5H)-ona; 11-fluoro-14-(1-metilpirrolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; 8-óxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclodecin-4(5H)-ona; 8,8-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzotriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f] [1,4,8]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (6S,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (6R,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S,13S)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; y 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

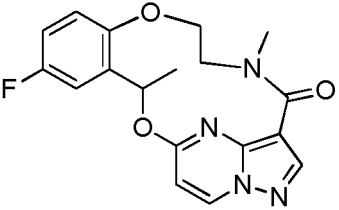
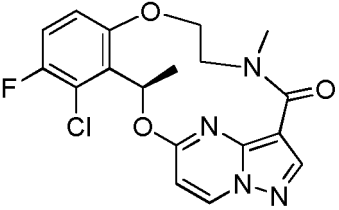
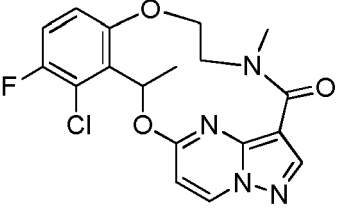
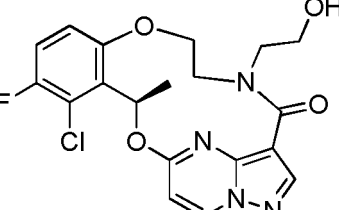
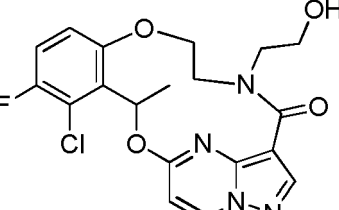
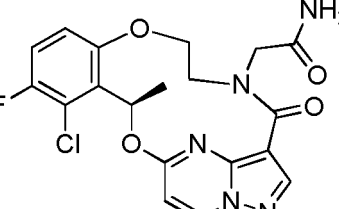
En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-A) se selecciona entre el grupo que consiste en (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; 2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-5(4H)-il]acetamida; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxadiazaciclodecin-17(14H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclodecin-12(13H)-ona; (5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azetometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclodecin-12(10H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazaciclodecin-16(13H)-ona; (13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-

- f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecin-17(14H)-ona; (7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-16(13H)-ona; (13R)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (14R)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S,14R)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S,13R)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7R)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (6R)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (7S)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4(5H)-ona; (6S,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; (6R,13R)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; y (7S,13S)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecin-4(5H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes representan realizaciones ilustrativas de compuestos de Fórmula (I) o (I-A) (los compuestos son según la invención en la medida en que se incluyen en la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1), es decir, los ejemplos 75-83, 76-1, 90, 91, 96, 99 y 103 no forman parte de la invención:

Ej.	Estructura	Nombre químico
1		(13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona
1-1		5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona
2		(13R)-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclodecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
2-1		11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
3-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
4		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
4-1		12-cloro-11-fluoro-5-(2-hidroxietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
5		2-[(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida

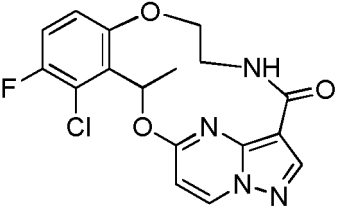
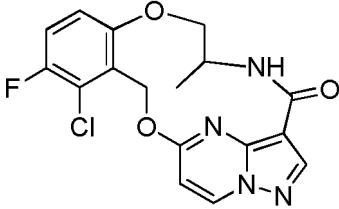
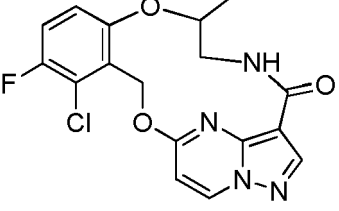
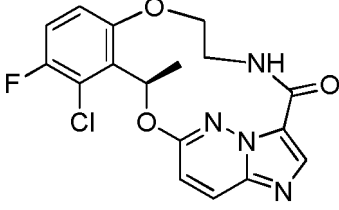
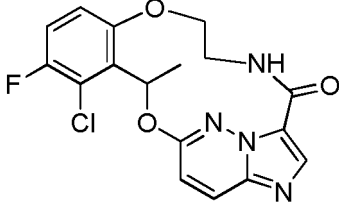
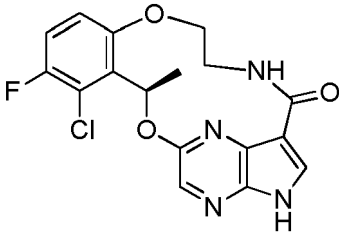
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
5-1		2-[12-cloro-11-fluoro-13-metil-4-oxo-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-5(4H)-il]acetamida
6		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
6-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-5-(pirrolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
7		(13R)-12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
7-1		12-cloro-11-fluoro-7-(hidroximetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
8		(13S)-11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
8-1		11-fluoro-13-(fluorometil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
9		(13R)-13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
9-1		13-ciclopropil-11-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
10		(13R)-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
10-1		11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
11		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
11-1		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
12		12-cloro-11-fluoro-6-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
13		12-cloro-11-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
14		(8R)-9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
14-1		9-cloro-10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
15		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona

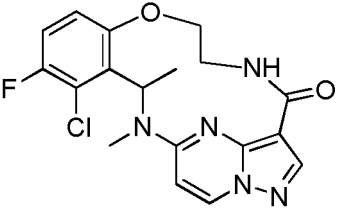
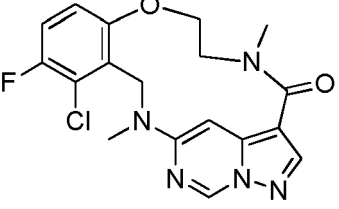
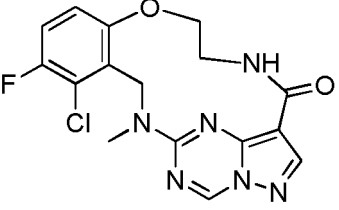
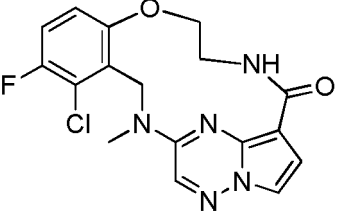
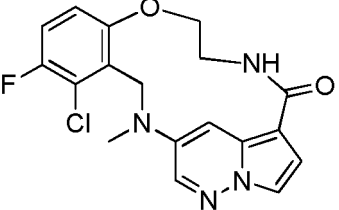
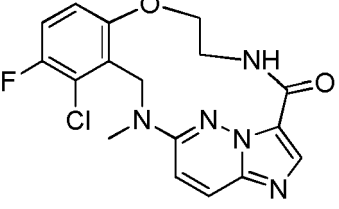
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
15-1		8-cloro-9-fluoro-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazaciclotridecin-16(13H)-ona
16		(5R)-3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona
16-1		3-fluoro-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,10,3,7]dioxadiazaciclotridecin-12(13H)-ona
17		(5R)-3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona
17-1		3-fluoro-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirrolo[3,4-d][1,3,7,10]oxatriazaciclotridecin-12(10H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
18		(13R)-12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4] benzodioxazacictodecin-4(5H)-ona
18-1		12-cloro-11-fluoro-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4] benzodioxazacictodecin-4(5H)-ona
19		(7R)-8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4]benzodioxazacictodecin-16(13H)-ona
19-1		8-cloro-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirazolo[3,4-f][1,10,4] benzodioxazacictodecin-16(13H)-ona
20		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacictodecin-4(5H)-ona
21		(13R)-12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacictodecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
21-1		12-cloro-11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4 (5H)-ona
22		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
23		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
24		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
25		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,2-f][1,4,10]benzoxadiazaciclotridecin-4(5H)-ona
26		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
27		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaclotridecin-17(14H)-ona
28		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
29		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
30		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona
31		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaclotridecin-17(14H)-ona
32		9-cloro-10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10]benzoxatriazaclotridecin-17(14H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
33		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecín-16(13H)-ona
34		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclodecín-16(13H)-ona
35		8-cloro-9-fluoro-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecín-16(13H)-ona
36		12-cloro-11-fluoro-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirrolo[3,4-f][1,4,10]benzoxadiazaciclodecín-4(5H)-ona
37		(8R)-10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecín-17(14H)-ona
37-1		10-fluoro-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclodecín-17(14H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
38		(7R)-9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacictodecin-16(13H)-ona
38-1		9-fluoro-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azetometeno)pirrolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioxadiazacictodecin-16(13H)-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo siguiente representa realizaciones ilustrativas de compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Nombre químico
39		12-cloro-11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacictodecin-4(5H)-ona
40		11-fluoro-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacictodecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
41		10-fluoro-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioxatriazaciclotridecin-17(14H)-ona
42		10-fluoro-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoxatetraazaciclotridecin-17(14H)-ona
43		14-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
44		11-fluoro-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
45		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
46		14-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
47		11-fluoro-14-(2-hidroxietyl)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
48		11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
49		14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
50		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
51-1		(13 <i>R</i>)-11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

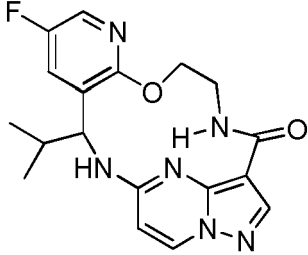
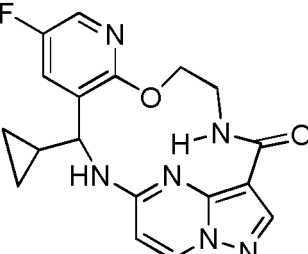
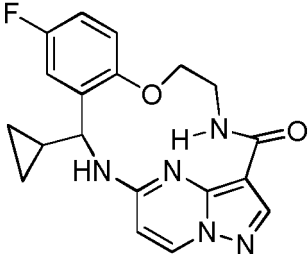
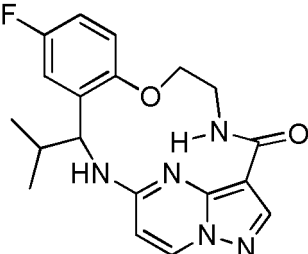
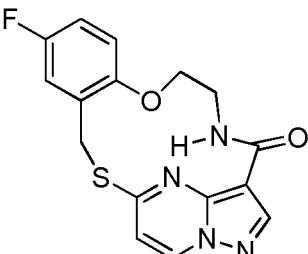
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
52		12-cloro-11-fluoro-13-metil-6, 7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
53		11-fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecine-7-carboxamida
54		11-fluoro-7-(hidroximetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
55		11-fluoro-13-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecine-7-carboxamida
56		11-fluoro-7-(hidroximetil)-13-metil-6, 7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
57		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecine-7-carboxamida

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
58		11-fluoro-7-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
59		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecine-13-carboxilato de metilo
60		11-fluoro-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecine-13-carboxamida
61		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
62		11-fluoro-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
63		11-fluoro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
64		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
65		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
66		13-ciclopropil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
67		11-fluoro-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5H)-ona
68		11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5H)-ona

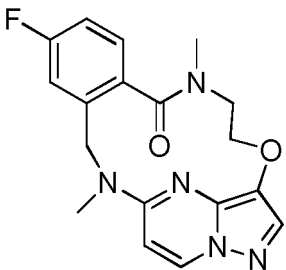
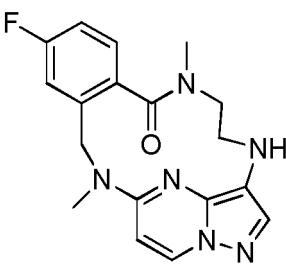
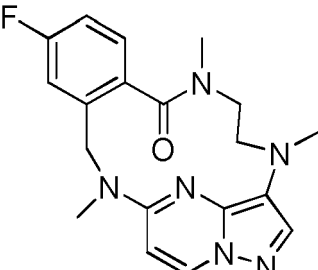
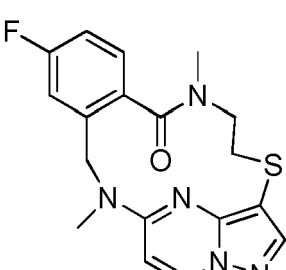
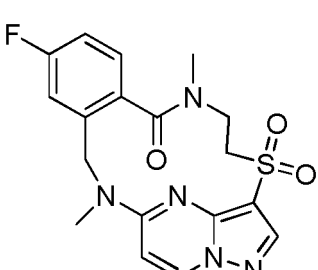
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
69		14,14-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,10,4,8] benzoxatiazacictodecin-4(5H)-ona
70		6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazolo[4,3-f][10,1,4,8] benzoxatiazacictodecin-4(5H)-ona
71		14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10] benzotiazacictodecin-4(5H)-ona
72		13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10] benzotiazacictodecin-4(5H)-ona
73		13,13-dióxido de 11-fluoro-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][11,1,2,4,8] benzoxatiazacictodecin-4(14H)-ona

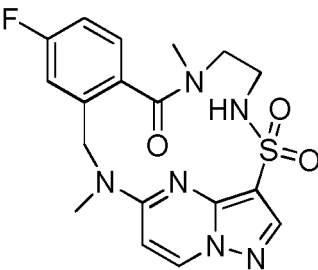
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
74		13,13-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazolo[3,4-e] [11,1,2,4,8]benzoxatriazaciclotridecin-4(14H)-ona
75		12-fluoro-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
76		12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4H-1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
76-1		(14 <i>R</i>)-12-fluoro-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3-g][1,5,9,11]benzoxatriazaciclotetradecin-4-ona
77		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8-ona

(continuación)

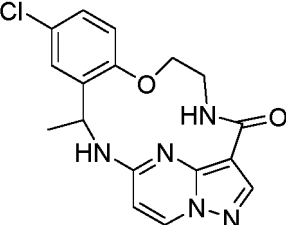
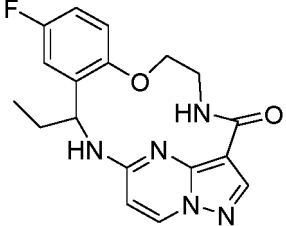
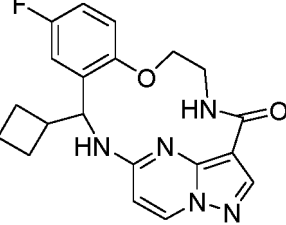
Ej.	Estructura	Nombre químico
78		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzoxatriazaciclotridecin-8(5H)-ona
79		11-fluoro-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona
80		11-fluoro-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-hexahidro-8H-1,15-etenopirazolo[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciclotridecin-8-ona
81		11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona
82		4,4-dióxido de 11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,10]benzotriazaciclotridecin-8(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
83		4,4-dióxido de 12-fluoro-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-9H-1,16-etenopirazolo[3,4-e][7,2,4,8,11]benzotiatetraazacicotetradecin-9-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo siguiente representa realizaciones ilustrativas de compuestos de Fórmula (I) o (I-A):

Ej.	Estructura	Nombre químico
84		11-cloro-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacicotridecin-4(5H)-ona
85		13-etil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacicotridecin-4(5H)-ona
86		13-ciclobutil-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazacicotridecin-4(5H)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
87		11-fluoro-14-metil(6,6,7,7- ² H ₄)-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
88		11-fluoro-13-fenil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
89		13-(ciclopropilmetil)-11-fluoro-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
90		(7 <i>R</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclo-tetradecin-4-ona
91		(7 <i>S</i> ,14 <i>R</i>)-12-fluoro-7-hidroxi-14-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclo-tetradecin-4-ona
92		(7 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
93		(7 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
94		(7 <i>R</i>)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
95		(6 <i>R</i>)-11-fluoro-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
96		12-fluoro-7-hidroxi-15-metil-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazaciclo-tetradecin-4-ona
97		(7 <i>S</i>)-11-fluoro-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
98		11-fluoro-13-(hidroximetil)-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
99		12-fluoro-14-(hidroximetil)-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9,11]benzoxatriazacicotetradecin-4-ona
100		11-fluoro-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacicotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
101		11-fluoro-14-(2-hidroxil-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazacicotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
102		11-fluoro-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8]benzoxadiazacicotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
103		12-fluoro-5,6,7,8,14,15-hexahidro-4 <i>H</i> -1,16-etenopirazolo[4,3- <i>g</i>][1,5,9]benzoxadiazacicotetradecin-4-ona
104		11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotriazacicotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
105		11-fluoro-14-(1-metilpirrolidi n-3 -il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
106		8-óxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
107		8,8-dióxido de 11-fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzotriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
108		(7 <i>S</i>)-11-fluoro-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8]benzoxadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
109		(6 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
110		(6 <i>R</i> , 13 <i>R</i>)-11-fluoro-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico
111		(7S,13S)-11-fluoro-13-(hidroximetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona
112		11-fluoro-6,7-dihidro-13 <i>H</i> -1,15-etenopirazolo[4,3- <i>f</i>][1,10,4,8]benzoxatiadiazaciclotridecin-4(5 <i>H</i>)-ona

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Los expertos en la materia reconocerán que las especies enumeradas o ilustradas en el presente documento no son exhaustivas y que también se pueden seleccionar otras especies dentro del alcance de estos términos definidos.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- Con fines de tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y, de otra manera, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el principio activo. Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando técnicas de composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la materia.

- Las composiciones estériles también están contempladas por la invención, incluyendo las composiciones que están de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales que rigen dichas composiciones.

- Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como soluciones, emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados o como píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios, bolsitas, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la materia para la preparación de diversas formas farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por una vía de administración adecuada, tales como las vías oral, parenteral, rectal, nasal, tópica, ocular o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

- Para la administración oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una forma sólida, tales como un comprimido o una cápsula, o como una solución, una emulsión o una suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos de la invención pueden formularse para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a 1 g al día o de aproximadamente 1 mg a 50 mg al día o de aproximadamente 50 a 250 mg al día o de aproximadamente 250 mg a 1 g al día. Los comprimidos orales pueden incluir el principio o principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato magnésico, manitol y sorbitol. Los excipientes orales líquidos ilustrativos incluyen etanol, glicerol y agua. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes ilustrativos. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el principio o principios activos pueden mezclarse con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el principio activo con agua, un aceite, tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y gel de estearato de aluminio); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Para uso parenteral, incluyendo vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Dichas formas pueden presentarse en forma de dosis unitarias tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que se puede extraer la dosis apropiada o en una forma sólida o preconcentrada que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis para infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de sustancia mezclados con un vehículo farmacéutico durante un periodo de tiempo que varía de varios minutos a varios días.

Para la administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse usando, por ejemplo, una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado. Las composiciones de la invención pueden formularse para administración rectal como un supositorio.

Para aplicaciones tópicas, los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como cremas o pomadas o un vehículo similar adecuado para administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % de fármaco a vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para efectuar la administración transdérmica.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento "preventivo" como el "curativo". El tratamiento "preventivo" pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o afección médica, suprimiendo los síntomas que puedan aparecer o reduciendo el riesgo de aparición o recaída de una enfermedad o síntoma. Tratamiento "curativo" incluye reducir la gravedad de o suprimir el empeoramiento de una enfermedad, síntoma o afección existente. Por lo tanto, el tratamiento incluye aliviar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existente, prevenir la aparición de síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o la enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un ser humano.

Las enfermedades ilustrativas incluyen cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunitarias e inflamación. El cáncer incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cánceres gástricos y esofagogástricos, glioblastoma, cánceres de cabeza y cuello, tumores miofibroblásticos inflamatorios y linfoma anaplásico de células macrocíticas. El dolor incluye, por ejemplo, dolor procedente de cualquier fuente o etiología, incluyendo el dolor por cáncer, dolor procedente de tratamiento quimioterapéutico, dolor de nervios, dolor procedente de lesión u otras fuentes. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, diabetes tipo I y lupus. Las enfermedades neurológicas ilustrativas incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington. Las enfermedades inflamatorias ilustrativas incluyen aterosclerosis, alergia e inflamación por infección o lesión.

En un aspecto, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se dirigen específicamente a tirosina quinasas receptoras, en particular, MET, ALK, AXL, TRK y JAK. Por lo tanto, estos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden usarse para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la actividad de una o más de estas quinasas. En realizaciones preferidas, los compuestos para su uso en métodos de tratamiento se dirigen a cáncer. En otras realizaciones, los compuestos para su uso en los métodos son para tratar el cáncer de pulmón o el cáncer de pulmón de células no microcíticas.

En los métodos inhibitorios desvelados en el presente documento, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para inhibir la proteína diana. Dicha modulación diana se puede llevar a cabo por métodos analíticos rutinarios tales como los descritos a continuación. Dicha modulación es útil en una diversidad de configuraciones, incluyendo ensayos *in vitro*. En dichos métodos, la célula es preferentemente una célula de cáncer con señalización anormal debido a sobreexpresión de MET, ALK, AXL, TRK y/o JAK.

En los compuestos para su uso en métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesitan dicho tratamiento. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la invención pueden determinarse mediante métodos de rutina, tales como modelado, escalada de dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el transcurso de la enfermedad, el estado de salud del sujeto, la condición y el peso y el criterio del médico tratante. Una dosis a modo de ejemplo está en el intervalo de aproximadamente desde aproximadamente 0,1 mg a 1 g al día o de aproximadamente 1 mg a 50 mg al día o de aproximadamente 50 a 250 mg al día o de aproximadamente 250 mg a 1 g diarios. La dosificación total puede administrarse en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID).

Una vez se ha producido la mejoría de la enfermedad del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al cual el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir tratamiento crónico a largo plazo.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden usarse en composiciones farmacéuticas o métodos junto con uno o más de otros principios activos en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Otros principios activos adicionales incluyen otros productos terapéuticos o sustancias que mitigan los efectos secundarios de las terapias para las enfermedades diana previstas. Estas combinaciones pueden servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida de un compuesto de la invención. Los principios activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto de la presente invención o pueden incluirse con un compuesto de la presente invención en una única composición farmacéutica. Los principios activos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después de la administración de un compuesto de la presente invención.

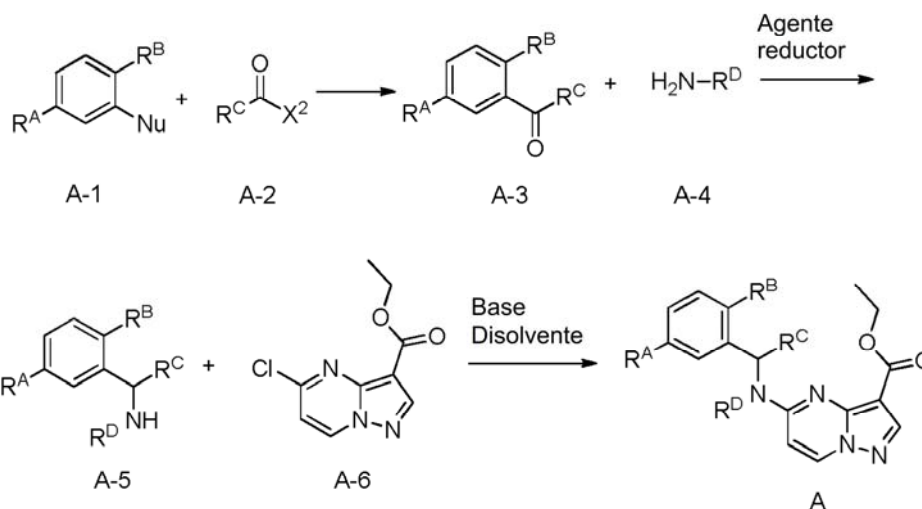
Los agentes de combinación que incluyen principios activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son eficaces para tratar las enfermedades y trastornos descrito en el presente documento, incluyendo aquellos activos contra otra diana asociada a la enfermedad. Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la invención, así como compuestos para su uso en métodos de tratamiento, pueden comprender además otros fármacos o productos farmacéuticos, por ejemplo, otros principios activos útiles para tratar o paliativos para las enfermedades diana o síntomas o afecciones relacionados. Para indicaciones de cáncer, tales agentes adicionales incluyen inhibidores de quinasas, tales como inhibidores de EGFR (por ejemplo, erlotinib, gefitinib), inhibidores de Raf (por ejemplo, vemurafenib), inhibidores de VEGFR (por ejemplo, sunitinib), agentes de quimioterapia convencional tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fármacos de platino, inhibidores mitóticos, anticuerpos, terapias con hormonas o corticoesteroides. Para indicaciones de dolor, las sustancias adecuadas para combinación incluyen antiinflamatorios tales como AINE. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más de tales principios activos y los compuestos para su uso en los métodos de tratamiento pueden comprender adicionalmente administrar una cantidad eficaz de uno o más de tales principios activos.

SÍNTESIS QUÍMICA

Ahora se describirán entidades químicas ejemplares útiles en compuestos para uso en métodos de la invención con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda usarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la materia reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferentemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. Salvo que se indique de otro modo, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Los compuestos marcados

isotópicamente como se describen en el presente documento se preparan de acuerdo con los métodos descritos a continuación, usando materiales de partida adecuadamente marcados. Tales materiales están generalmente disponibles de proveedores comerciales de reactivos químicos radiomarcados.

5 Método general A:



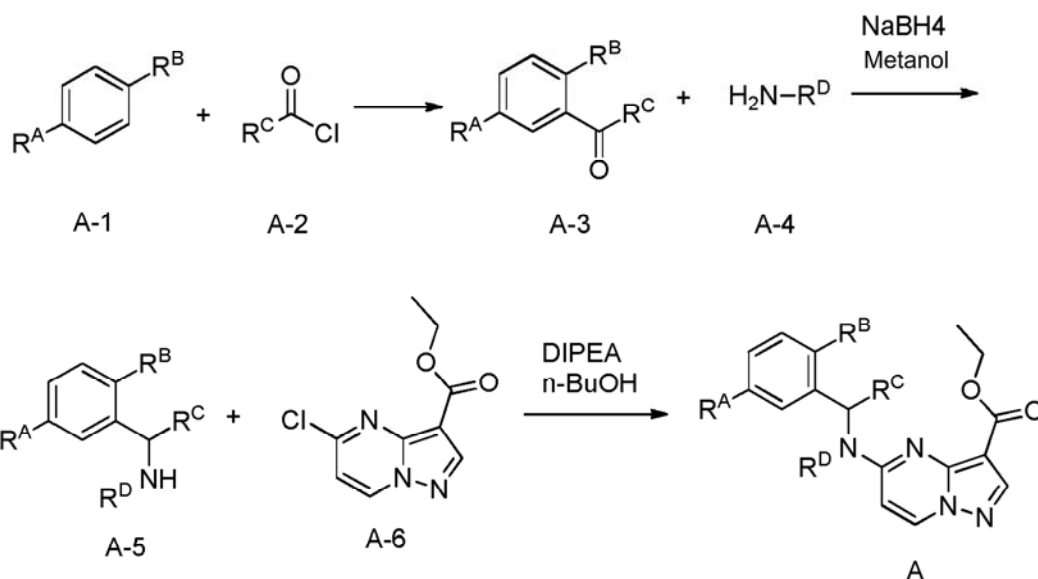
10 Se apreciará que los compuestos de fórmula A o A-1 pueden prepararse de acuerdo con el Método general A usados materiales de partida e intermedios apropiadamente funcionalizados.

15 Etapa 1. A una solución de un compuesto **A-1** apropiadamente funcionalizado (~1,00 equiv.), en donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento y Nu es un grupo nucleofílico tal como un anión o un grupo capaz de formar un nucleófilo, tal como un haluro, en un reactivo capaz de promover la composición de **A-1** y **A-2**, tal como un ácido (por ejemplo, TfOH (0,6 M)) o un haluro de alquilo (por ejemplo, n-BuLi) se puede añadir **A-2**, en donde R^C es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento y X^2 es, por ejemplo, un grupo saliente (~1,00 equiv.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 °C). La mezcla se puede agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 60 °C) hasta que se complete la reacción. Después, la reacción se puede devolver a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se puede apagar, neutralizar, lavar, extraer, secar y/o concentrar al vacío según sea necesario para dar **A-3**.

25 Etapa 2. Una mezcla de **A-3**, en donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento (en algunas realizaciones ejemplares descritas en el presente documento, A-3 puede ser un aldehído o cetona comercialmente disponible, o **A-3** puede prepararse a partir de la etapa 1, ~1,00 equiv.) y la amina **A-4** comercialmente disponible, en donde R^D es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, (~1,50 equiv.) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol (0,5 M)) se puede agitar a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un período de tiempo apropiado o hasta que se complete la formación de imina por TLC o CL-EM. A la solución de reacción, se le puede añadir un agente reductor (por ejemplo, NaBH₄ (~2,00 equiv.)) en porciones. La mezcla se puede agitar a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente) hasta que la TLC o la CL-EM muestren que se ha completado la reducción. La reacción se puede interrumpir, lavar, extraer, secar o concentrar al vacío si es necesario para proporcionar **A-5**.

35 Etapa 3. Una mezcla de un **A-5** preparado o disponible comercialmente, en donde R^A , R^B y R^C son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento (~1 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3 de etilo disponible comercialmente -carboxilato (A-6, ~1 equiv.) y una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina (~5 equiv.)) en un disolvente adecuado (por ejemplo, butanol (0,4 M)) se pueden agitar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 110 °C) durante un período de tiempo determinado o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado. La reacción se puede devolver a temperatura ambiente y diluir con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer, lavar, secar, concentrar a presión reducida y/o purificar mediante métodos cromatográficos según sea necesario para proporcionar **A**.

En algunas realizaciones ejemplares, el Método general A se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

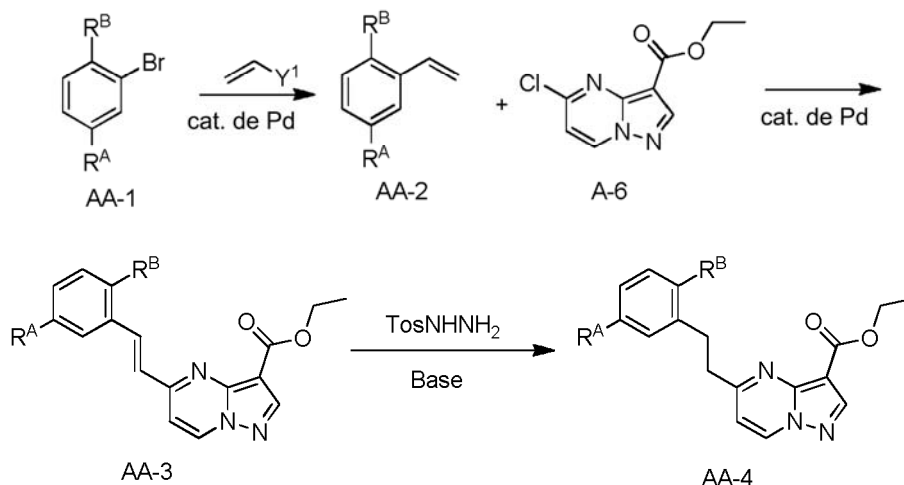


Etapa 1. A una solución de **A-1** (1,00 equiv.) en TfOH (0,6 M), se le puede añadir **A-2** (1,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se puede agitar a 60 °C durante 4 horas o hasta que la reacción se complete. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puede verter en hielo-agua (p/p = 1/1), se neutraliza con NaHCO₃ a pH ~ 9, y se extrae con EtOAc tres veces según sea necesario. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄ anhidro según sea necesario y concentrar para dar **A-3**.

Etapa 2. Una mezcla de **A-3** (aldehído o cetona disponible en el mercado, o preparada a partir de la etapa 1, 1,00 equiv.) y la amina **A-4** disponible en el mercado (1,50 equiv.) en metanol (0,5 M) se puede agitar a temperatura ambiente durante 2 horas o hasta que se demuestre que la formación de imina está completa mediante la TLC o la CL-EM. A la solución de reacción, se le puede añadir NaBH₄ (2,00 equiv.) en porciones. La mezcla se puede agitar a temperatura ambiente hasta que la TLC o la CL-EM muestren que se ha completado la reducción. La reacción se puede interrumpir con agua y extraerse tres veces con diclorometano según sea necesario. La fase orgánica combinada se puede lavar con salmuera, secarse con Na₂SO₄ anhidro, filtrarse y concentrarse al vacío para proporcionar **A-5**.

Etapa 3. El preparado o comercialmente disponible **A-5** (1 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, 1 equiv.) y diisopropiletilamina (5 equiv.) en butanol (0,4 M) se puede calentar a 110 °C durante 30 minutos o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado. La reacción se puede enfriar y diluirse con agua. La mezcla se puede extraer con diclorometano cuatro veces (según sea necesario) y los extractos combinados se pueden secar sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, la mezcla se puede concentrar a presión reducida y el residuo se puede purificar por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **A**.

Método general alternativo A:

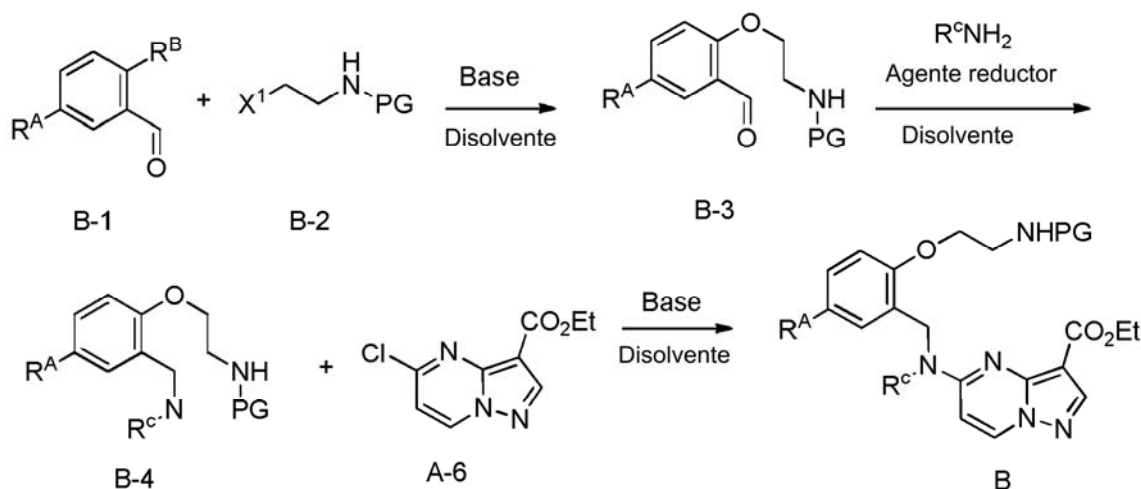


Etapa de acoplamiento 1. La mezcla de un **AA-1** apropiadamente funcionalizado (-1,00 equiv.), un reactivo de acoplamiento de vinilo apropiadamente funcionalizado (~1,00-1,50 equiv.) y un catalizador de paladio (~0,05 equiv.) en condiciones de reacción apropiadas puede calentarse a una temperatura apropiada (por ejemplo, -90 °C) durante un período de tiempo adecuado en atmósfera inerte hasta que la TLC indique que el material de partida se ha consumido por completo. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según sea necesario. La mezcla se puede extraer y la fase orgánica se puede lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según sea necesario para proporcionar **AA-2**.

Etapa de acoplamiento 2. La mezcla de un compuesto del tipo **AA-2** (-1,00 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,00 equiv.) y un catalizador de paladio en condiciones apropiadas las condiciones de reacción se pueden calentar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 120 °C) durante un período de tiempo adecuado en atmósfera inerte hasta que la TLC indique que el material de partida se ha consumido por completo. La mezcla de reacción se puede verter en H₂O según sea necesario. La mezcla se puede extraer y la fase orgánica se puede lavar, secar, concentrar y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según sea necesario para proporcionar **AA-3**.

Etapa 3. A una mezcla de **AA-3** (~1,00 equiv.) y 4-metilbencenosulfonhidrazida (en exceso molar) en un disolvente adecuado, se le puede añadir una base adecuada (en exceso molar) a una temperatura adecuada en atmósfera inerte. La mezcla se puede calentar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 65 °C) y agitar durante un período de tiempo adecuado hasta que la TLC indique que la reacción se ha completado. La mezcla se puede enfriar y concentrar a presión reducida según sea necesario. La mezcla de reacción concentrada se puede diluir con agua según sea necesario y extraerse. La fase orgánica combinada se puede lavar, secar, filtrar, concentrar al vacío y purificar para proporcionar **AA-4**.

Método general B:



Etapa 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 equiv.) en donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, **B-2** (-1,0 equiv.) en donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, una base adecuada (en exceso molar) y un catalizador en un disolvente adecuado se puede calentar y agitar durante un período de tiempo apropiado hasta que se completa la reacción. Se puede añadir **B-2** adicional y aplicar más calor según sea necesario. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y diluirse con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer y los extractos combinados se pueden lavar, secar y concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

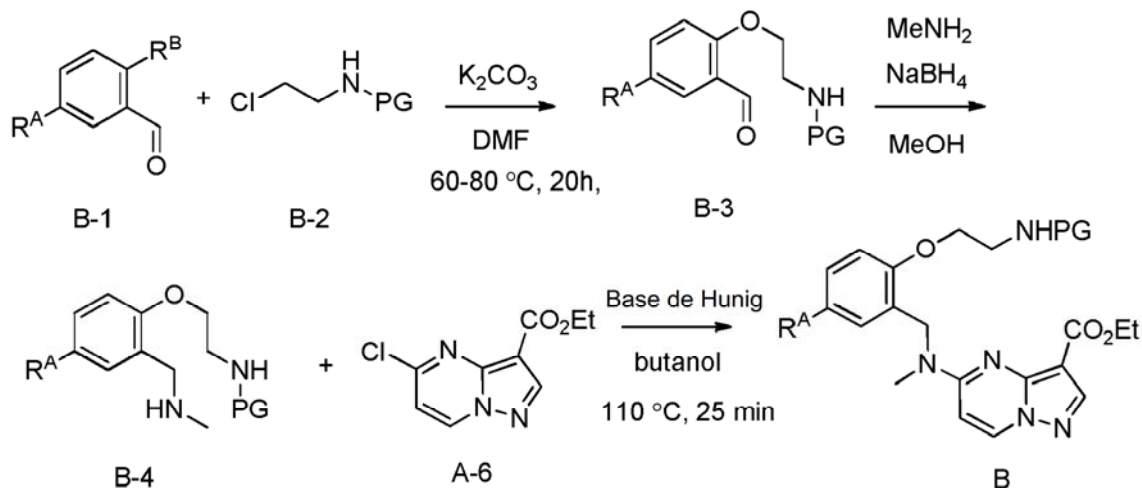
Etapa 2. El aldehído **B-3** (-1,0 equiv.) y una amina apropiadamente funcionalizada (~2,0-4,0 equiv.) en donde R^c es un grupo compatible con las condiciones de reacción descritas en el presente documento en un disolvente apropiado se pueden calentar y agitar durante una cantidad de tiempo apropiada. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y se puede añadir un agente reductor adecuado (-1,0 equiv.). La mezcla se puede agitar durante un período de tiempo adecuado y después apagarse mediante la adición de agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer con un disolvente orgánico apropiado y los extractos combinados se pueden lavar, secar y concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida según sea necesario para proporcionar **B-4**.

Etapa 3. El compuesto **B-4** (-1,0 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 equiv.) y una

base adecuada (en exceso molar) en un disolvente adecuado se pueden calentar durante un tiempo adecuado. La reacción se puede enfriar y diluir con agua según sea necesario. La mezcla se puede extraer con un disolvente orgánico adecuado y los extractos combinados se pueden secar y concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B1**.

5

En algunas realizaciones ejemplares, el Método general B se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

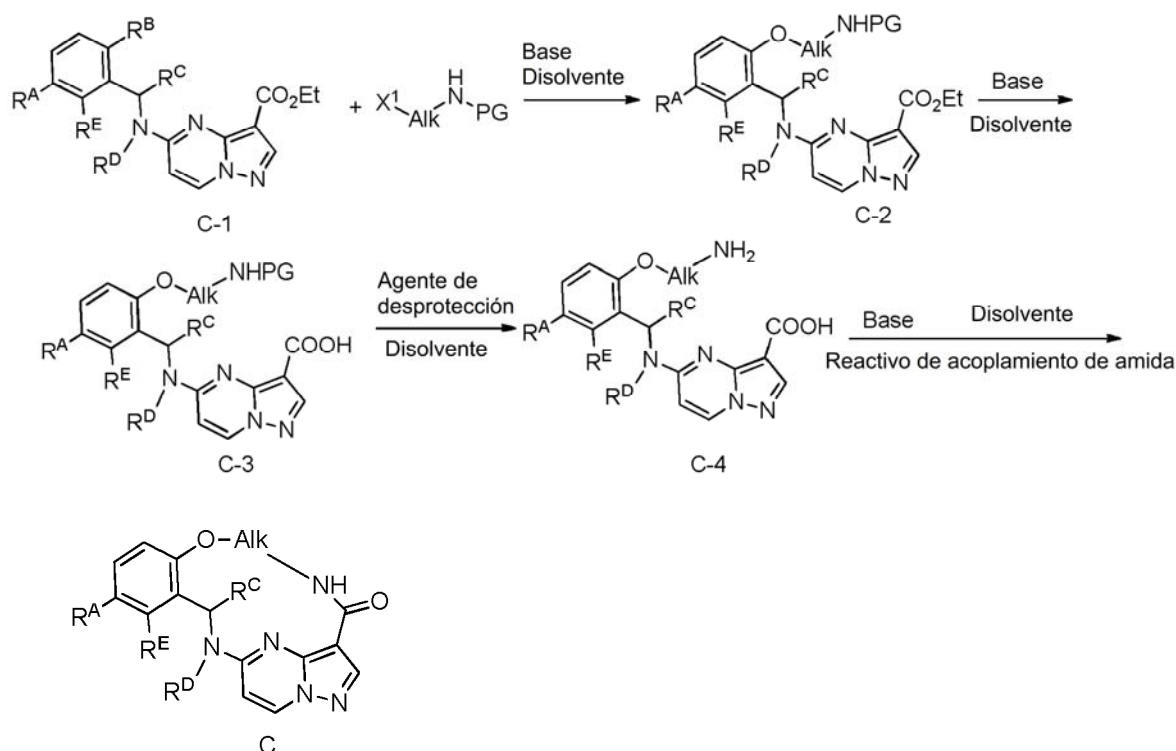


- 10 Etapa 1. Una solución de aldehído **B-1** (~1,0 equiv.) en donde R^A y R^B son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, **B-2** (~1,0 equiv.) en donde X^1 es un grupo saliente y PG es un grupo protector, carbonato potásico (en exceso molar) y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en DMF se puede calentar a 60 °C y agitar durante ~15 horas. Se puede agregar cloruro **B-2** adicional y se puede aplicar más calentamiento a 80 °C según sea necesario hasta que se demuestre que la reacción está completa. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y diluirse mediante la adición de agua (250 ml) según sea necesario. La mezcla se puede extraer con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos combinados se pueden lavar con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se pueden secar con sulfato sódico y concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-3**.

- 20 Etapa 2. El aldehído **B-3** (~1,0 equiv.) y la metilamina (~2,5 equiv.) en metanol se pueden calentar a 60 °C y agitar durante ~1 hora. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y se puede añadir borohidruro sódico (~1,0 equiv.). La mezcla se puede agitar durante ~30 minutos y después inactivarse mediante la adición de agua (200 ml) según sea necesario. La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden lavar con salmuera (50 ml), se pueden secar con sulfato sódico y concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B-4**.

- 30 Etapa 3. La amina **B-4** (~1,0 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (**A-6**, ~1,0 equiv.) y la base de Hunig (en exceso molar) en butanol se pueden calentar a 110 °C durante ~25 minutos. La reacción se puede enfriar y diluir con agua (250 ml). La mezcla se puede extraer con diclorometano y los extractos combinados se pueden secar con sulfato sódico según sea necesario. La mezcla se puede concentrar a presión reducida según sea necesario. El producto de reacción en bruto se puede purificar mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar **B**.

Método general C



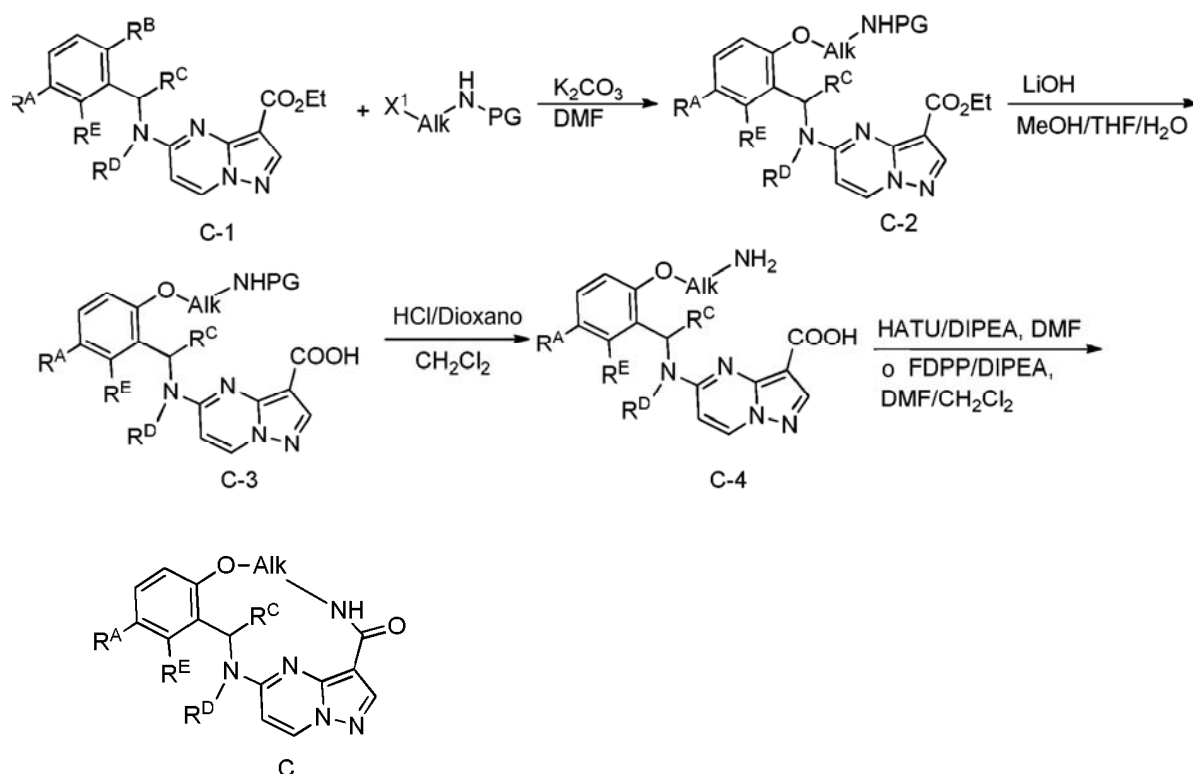
5 Etapa 1. A una solución de **C-1** (~1,0 equiv.) en donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, $X^1AlkNHPG$ (~1,5-2,0 equiv.) en donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo adecuadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en un disolvente adecuado se puede añadir una base adecuada (~3,0 equiv.). La mezcla se puede calentar a una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado en una atmósfera inerte hasta que la CL-EM muestre la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente, diluirse con agua y extraerse con un disolvente orgánico adecuado según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice según sea necesario para proporcionar **C-2**.

15 Etapa 2. A una solución de **C-2** (1 equiv.) en donde R^A , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, Alk es un grupo alquilo adecuadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en un disolvente adecuado al que se puede añadir una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede calentar a una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado. La reacción se puede neutralizar con un ácido adecuado a pH <5 y la mezcla de reacción se puede extraer con un disolvente orgánico adecuado. Los compuestos orgánicos combinados se pueden lavar y secar según sea necesario. La mezcla de productos de reacción en bruto se puede filtrar, concentrar a presión reducida y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-3**.

25 Etapa 3. A una solución de **C-3** (~1,0 equiv.) en un disolvente orgánico adecuado, se le puede añadir un ácido adecuado (~4 equiv.) a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0 °C). La mezcla de reacción se puede agitar a una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado hasta que se demuestre que la reacción se ha completado mediante CL-EM. El producto en bruto se puede filtrar, lavar y secar a alto vacío para proporcionar un **C-4**.

30 Etapa 4a. A una solución de **C-4** (~1,0 equiv.) en un disolvente adecuado se le puede añadir una base adecuada (en exceso molar). La solución se puede enfriar en un baño de agua con hielo y se puede agregar un agente de acoplamiento adecuado (~ 1,5 equiv.) para producir un éster activado. La solución se puede calentar a temperatura ambiente lentamente y agitarse hasta que se demuestre que el material de partida se convierte en el producto deseado mediante CL-EM. La mezcla se puede diluir con agua y extraer con un disolvente orgánico adecuado según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar, secar y concentrar a presión reducida según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar **C**.

En algunas realizaciones ejemplares, el Método general C se puede llevar a cabo de la siguiente manera:



5 Etapa 1. A una solución de **C-1** (~1,0 equiv.), en donde R^A , R^B , R^C , R^D y R^E son grupos compatibles con las condiciones de reacción descritas en el presente documento, $X^1\text{AlkNHPG}$ (~1,5-2,0 equiv.), en donde X^1 es un grupo saliente, Alk es un grupo alquilo adecuadamente funcionalizado y PG es un grupo protector en DMF (0,5 M) al que se puede añadir K_2CO_3 (~3,0 equiv.). La mezcla se puede calentar a ~80 °C durante ~2 horas o hasta que la CL-EM muestre la conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente, diluirse con agua según sea necesario y extraerse tres veces con EtOAc según sea necesario. Las capas orgánicas combinadas se pueden lavar con agua y salmuera, se pueden secar sobre Na_2SO_4 y concentrar según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (5-100 %, 10 CV) para proporcionar **C-2**.

15 Etapa 2. A una solución de **C-2** (~1 equiv.) en metanol/THF/H₂O (3:1:1, 0,2 M), se le puede añadir LiOH·H₂O (~5,0 equiv.). La solución se puede calentar a ~70 °C durante ~2 horas. La reacción se puede neutralizar a ~0 °C con solución ac. de HCl (2 M) a pH<5 y se extrajo cuatro veces con CH_2Cl_2 según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con salmuera y se pueden secar sobre Na_2SO_4 según sea necesario. La mezcla de productos en bruto se puede filtrar, concentrar a presión reducida y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-3**.

25 Etapa 3. A una solución de **C-3** (~1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,25 M) se le puede añadir HCl en dioxano (4 M, ~4 equiv.) a -0 °C. La reacción se puede agitar y dejar que se caliente de 0 °C a temperatura ambiente durante unas 27 horas o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado mediante CL-EM. La mezcla de reacción resultante se puede filtrar, lavar con CH_2Cl_2 y secar a alto vacío según sea necesario para proporcionar **C-4**.

30 Etapa 4a. Ciclación con HATU. A una solución de **C-4** (~1,0 equiv.) en ~10 ml de DMF (~0,005 M) se le puede añadir DIPEA (~5,0 equiv.). La solución se puede enfriar en un baño de agua con hielo y se puede añadir HATU (~1,5 equiv.). Se puede dejar que la solución alcance la temperatura ambiente y agitarse hasta que la CL-EM muestre la conversión completa del material de partida en el producto deseado. La mezcla se puede diluir con agua y extraer tres veces con EtOAc según sea necesario. Los extractos orgánicos combinados se pueden lavar con agua y salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a presión reducida según sea necesario. El residuo resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar **C**.

35 Etapa 4b. Ciclación con FDPP. A una solución de DIPEA (~5 equiv.) en DMF/ CH_2Cl_2 (3:1, ~0,005 M) se le puede añadir **C-4** (~1,00 equiv.). Después de que **C-4** se disuelva por completo, se puede añadir difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP, ~1,05 equiv.). Se puede dejar que el acoplamiento se agite durante 30 minutos o hasta que se demuestre que la reacción se ha completado mediante CL-EM. La solución de reacción se puede diluir con CH_2Cl_2 , lavarse tres veces con agua, Na_2CO_3 acuoso (2 M) y salmuera, puede secarse sobre Na_2SO_4 según sea necesario. Después de la filtración y concentración a presión reducida, el residuo se puede purificar mediante cromatografía en

columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (0-5 %) para proporcionar C.

Ejemplos

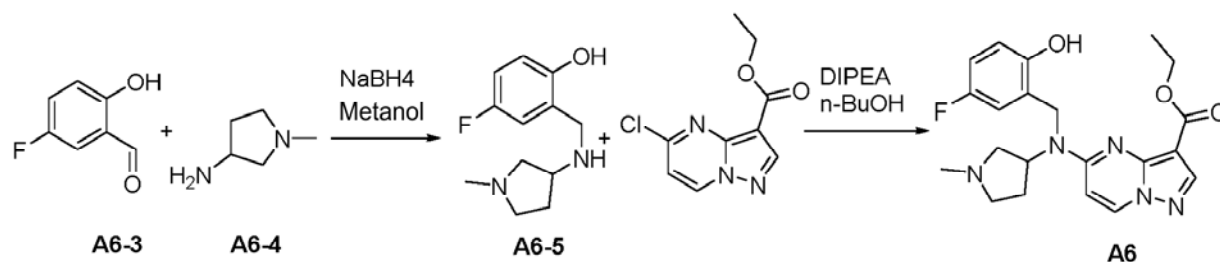
- 5 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención. Un experto en la materia reconocerá que las siguientes reacciones y esquemas sintéticos pueden modificarse mediante la elección de materiales de partida y reactivos adecuados para acceder a otros compuestos de Fórmula (I) o (I-A). Estos compuestos entran dentro de la invención en la medida en que están incluidos en la Fórmula (VII) como se define en la reivindicación 1. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos con funcionalidad adecuada para su uso en los métodos de síntesis están disponibles

10 comercialmente.

Abreviaturas Los ejemplos descritos en el presente documento usan materiales, que incluyen los descritos por las abreviaturas siguientes conocidas por los expertos en la materia:

Abreviatura	Nombre
TLC	cromatografía de capa fina
PLC	cromatografía líquida preparativa
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM, CL-EM	cromatografía líquida espectrometría de masas
LRESIMS	espectrometría de masas de ionización por electronebulización de baja resolución
EIA	inmunoensayo ligado a enzimas
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
DIPEA, DIEA	di-isopropiletil amina
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
THF	tetrahidrofurano
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
DMF	N,N-dimetilformamida
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
ACN	acetonitrilo
EtOAc	acetato de etilo
DTAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
FDFP	difenilfosfinato de pentafluorofenilo
SFB	suero fetal bovino
ASC	albúmina sérica bovina
PBS	solución salina tamponada con fosfato
DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
RIPA	ensayo de radioinmunoprecipitación
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinatanosulfónico)

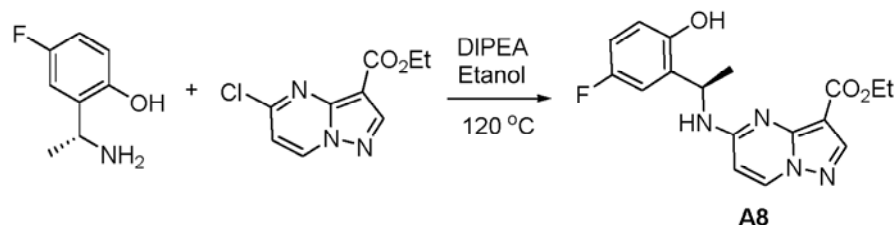
15 Ejemplo A6



- 20 Etapa 1. A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (500,00 mg, 3,57 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (20,00 ml), se le añadió 1-metilpiperidín-3-amina (357,43 mg, 3,57 mmol, 1,00 equiv.) en una porción a 16 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 16 °C durante 10 horas en atmósfera de N₂. Después, se añadió NaBH₄ (270,00 mg, 7,14 mmol, 2,00 equiv.) y la mezcla se agitó a 16 °C durante 6 horas en atmósfera de N₂. La TLC (DCM:MeOH=15:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar MeOH. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (20 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera(50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar A6-5 (350,00 mg, 1,56 mmol, rendimiento del 43,71%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,94 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 4,7, 8,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 7,1, 8,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 4H), 2,05 - 1,82 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 1H).

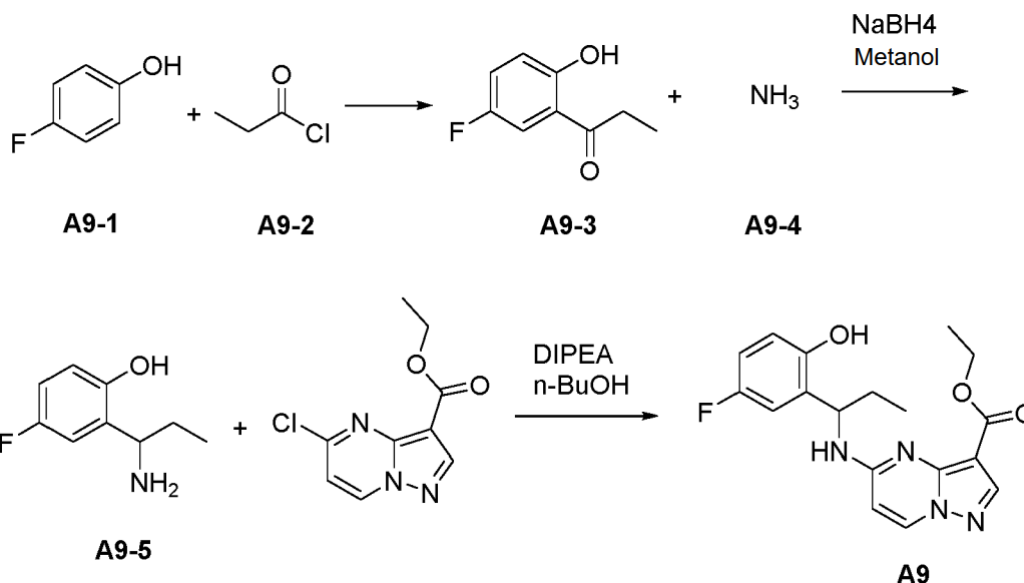
Etapa 2. A una solución de A6-5 (300,00 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.) y 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (302,34 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.) en n-BuOH (40,00 ml), se le añadió DIPEA (1,04 g, 8,04 mmol, 6,00 equiv.) a 16 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La TLC (PE:EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo por DCM (50 ml x 3). La mezcla se purificó por PLC prep. para dar la sal del ácido fórmico A6 (290,00 mg, 701,43 µmol, rendimiento del 52,35%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo A8



A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 5,54 mmol) y sal HCl de (*R*)-2-(1-aminoetil)-4-fluorofenol (comprada en NetChem, Inc.) en EtOH (15,83 ml), se le añadió base de Hunig (3,58 g, 27,70 mmol) y se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La reacción se sometió a evaporación rotatoria a sequedad, se suspendió en agua y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (40 g), 0-5 % de metanol en diclorometano) proporcionó A8 (1,89 g, 5,49 mmol, 99 % de rendimiento).

Ejemplo A9



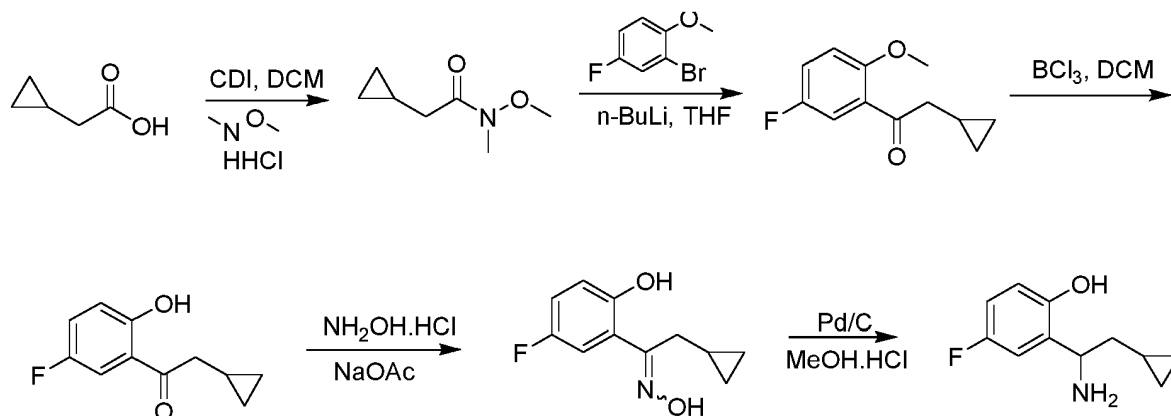
Etapa 1. A una solución de 4-fluorofenol (2,00 g, 17,84 mmol, 1,00 equiv.) en TfOH (30,00 ml), se le añadió cloruro de propanoilo (1,65 g, 17,84 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en hielo-agua (p/p = 1/1) (120 ml), se neutralizó con NaHCO₃ para lograr un pH ~ 9, y se extrajo con EtOAc (120 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar A9-3 (1,80 g, 10,70 mmol, rendimiento del 59,98%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,09 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 4,5, 9,0 Hz, 1H), 3,02 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Se burbujeó amoníaco gaseoso en MeOH (20 ml) a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió A9-3 (1,00 g, 5,95 mmol, 1,00 equiv.) a la solución y se agitó a 25 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió Ti(*i*-PrO)₄ (1,63 g, 7,14 mmol, 1,20 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h más. Después, se añadió NaBH₄ (449,93 mg, 11,89 mmol, 2,00 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo. El residuo se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó con HCl (1 M) a pH ~ 1 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se añadió bicarbonato sódico a la fase acuosa para ajustar a pH ~ 9 y se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar A9-5 (310,00 mg, 1,83 mmol, rendimiento del 30,79%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (dt, *J* = 3,0, 8,4

Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,9, 8,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa 3. A9-5 se acopló con 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo en presencia de DIPEA en n-BuOH para proporcionar A9 como se describe en el Método general A.

Ejemplo A13-5: Preparación de 2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenol



A13-5

Etapa 1. A una mezcla de ácido 2-ciclopropilacético (4,47 g, 44,60 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (150,00 ml), se le añadió CDI (7,96 g, 49,10 mmol, 1,10 equiv.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, se añadió clorhidrato de N-metoximatanamina (4,79 g, 49,06 mmol, 1,10 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml) y se separó en capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mlx2). La capa orgánica combinada se lavó con carbonato sódico acuoso saturado al 50% (50 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (6,00 g, 41,91 mmol, rendimiento del 93,96%) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 1H), 0,57 - 0,49 (m, 2H), 0,19 - 0,11 (m, 2H).

Etapa 2. A una mezcla de 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (6,00 g, 29,27 mmol, 1,00 equiv.) en THF (100,00 ml), se le añadió n-BuLi (2,5 M, 12,88 ml, 1,10 equiv.) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Y después, la mezcla se trató con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno (4,19 g, 29,27 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) durante un periodo de 20 min. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante una hora más. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10% de HCl (100 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1, 10/1) para proporcionar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (2,4 g, rendimiento del 39,38%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (dd, $J = 3,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 3,3, 7,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 4,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 2,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,18 - 1,05 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 2H), 0,20 - 0,09 (m, 2H).

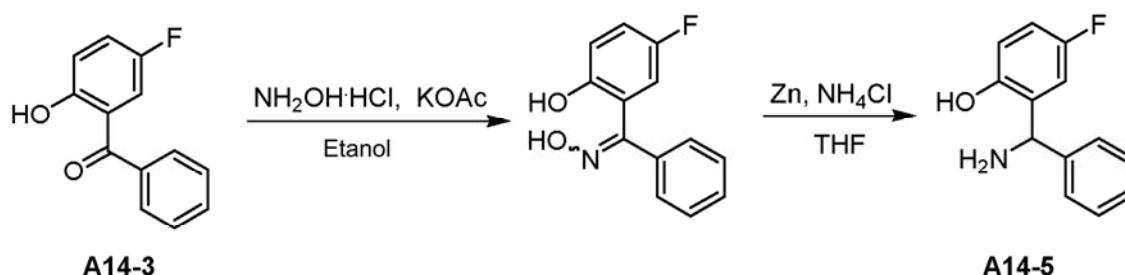
Etapa 3. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etan-1-ona (500,00 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10,00 ml), se le añadió BCl₃ (1 M, 3,00 ml, 1,25 equiv.) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se calentó a 25 °C y se vertió en hielo-agua (p/p = 1/1) (10 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (430,00 mg, 2,21 mmol, rendimiento del 92,3%) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,12 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 3,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 3,0, 7,8, 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 4,5, 9,3$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 1H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,25 (c, $J = 5,0$ Hz, 2H).

Etapa 4. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona (400,00 mg, 1,92 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (20,00 ml), se le añadieron NH₂OH.HCl (160,18 mg, 2,31 mmol, 1,20 equiv.) y AcONa (189,09 mg, 2,31 mmol, 1,20 equiv.) a 25 °C en atmósfera de N₂ durante 12 horas. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La reacción se interrumpió con agua y después se extrajo con DCM (30 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto puro, 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona oxima (400,00 mg, 1,79 mmol, rendimiento del 93,32%) en forma de un sólido de color blanco. El sólido se usó durante la siguiente

etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. A una solución de 2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etan-1-ona oxima (260,00 mg, 1,16 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH/HCl (10,00 ml, 4 N), se le añadió Pd-C (10%, 100 mg) en atmósfera de N₂. Después la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (0,34 Mpa (50 psi)) a 50 °C durante 12 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(1-amino-2-ciclopropiletil)-4-fluorofenol (200,00 mg, 955,75 umol, rendimiento del 82,39%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 - 9,82 (m, 1H), 8,52 (s a, 2H), 7,36 (dd, *J* = 2,8, 9,5 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 0,67 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,12-0,06 (m, 1H), (-0,03)-(-0,09) (m, 1H).

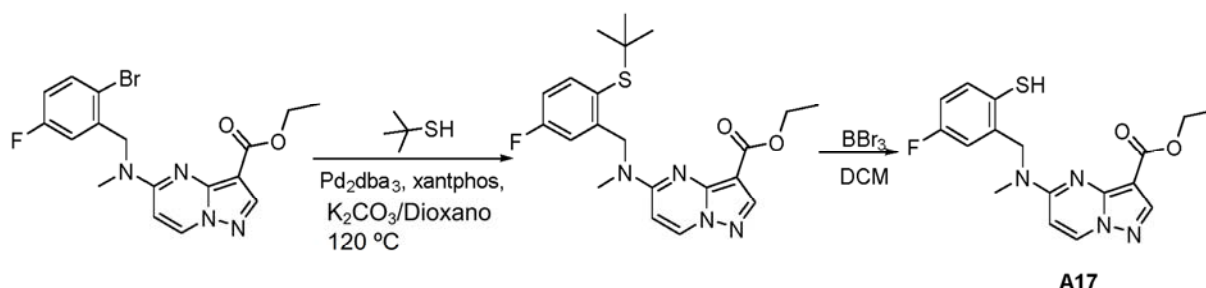
Ejemplo A14-5: Preparación de 2-(amino(fenil)metil)-4-fluorofenol



Etapa 1. A una solución de A14-3 (2,00 g, 9,25 mmol, 1,00 equiv.) y AcOK (1,10 g, 11,20 mmol, 1,20 equiv.) en etanol (30,00 ml), se le añadió NH₂OH·HCl (642,80 mg, 9,25 mmol, 1,00 equiv.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, después se calentó a 90 °C y se agitó durante 5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona oxima (1,50 g, 6,49 mmol, rendimiento del 70,13%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,37 (m, 5H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 2,9, 8,9 Hz, 1H).

Etapa 2. A una mezcla de (5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metanona oxima (900,00 mg, 4,18 mmol, 1,00 equiv.) y polvo de Zn (1,09 g, 16,73 mmol, 4 equiv.) en THF (10,00 ml), se le añadió NH₄Cl (2,24 g, 41,82 mmol, 10,00 equiv.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, después se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua (100 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar A14-5 (630,00 mg, 2,90 mmol, rendimiento del 69,38%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 4,9, 8,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H).

Ejemplo A17

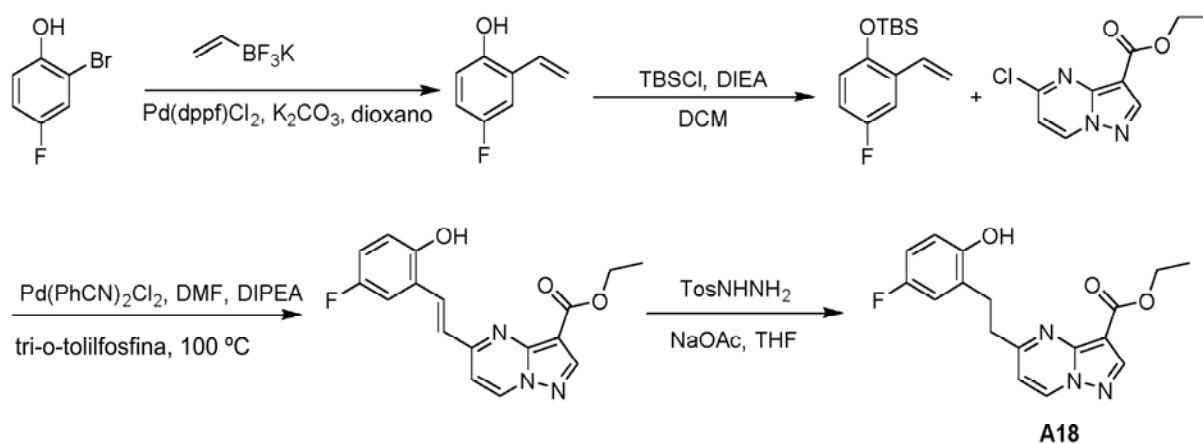


Etapa 1. A una solución de 5-((2-bromo-5-fluorobenzil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el Método general A) (300,00 mg, 0,736 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpropano-2-ol (166,10 mg, 1,84 mmol, 2,50 equiv.), Pd₂(dba)₃ (84,72 mg, 0,147 mmol, 0,20 equiv.) en dioxano (8,00 ml), se le añadieron XantPhos (127,87 mg, 0,221 mmol, 0,30 equiv.) y K₂CO₃ (101,81 mg, 0,736 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla se desgasificó y se calentó a 120 °C durante 24 horas en atmósfera de N₂. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 mlx3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/Acetato de etilo = 2:1 a 1:1) para dar 5-((2-(*tert*-butiltio)-5-fluorobenzil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (200,00 mg, 0,48 mmol, rendimiento del 65,18%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,60 (dd, *J* = 5,9, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 5,00 (s a,

2H), 4,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,41 (s a, 3H), 1,36-1,20 (m, 12H).

Etapa 2. A una solución de 5-((2-(*tert*-butilio)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (300,00 mg, 0,720 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (8,00 ml), se le añadió gota a gota BBr_3 (902,21 mg, 3,60 mmol, 5,00 equiv.) a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. La TLC (Éter de petróleo:Acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mlx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm y Condición: HCl al 0,05%-ACN) y se liofilizó para proporcionar sal de HCl A17 (38,00 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 13,61%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo A18



Etapa 1. La mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (10,00 g, 52,36 mmol, 1,00 equiv.), sal trifluoro(vinil)-boranopotásico (9,84 g, 66,50 mmol, 1,27 equiv.), Cs_2CO_3 (51,18 g, 157,08 mmol, 3,00 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,84 g, 2,62 mmol, 0,05 equiv.) en THF (90,00 ml) y H_2O (10,00 ml) se desgasificó y después se calentó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mlx3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluida por EtOAc/Éter de petróleo = 1/30) para proporcionar 4-fluoro-2-vinilfenol (3,50 g, 25,34 mmol, rendimiento del 48,39 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (dd, $J = 3,0, 9,5$ Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H).

Etapa 2. La mezcla de 4-fluoro-2-vinilfenol (1,95 g, 14,12 mmol, 1,00 equiv.), TBSCl (6,38 g, 42,35 mmol, 3,00 equiv.) y 1 H-imidazol (5,77 g, 84,70 mmol, 6,00 equiv.) en DCM (20,00 ml) se agitó a 20 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2 . La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mlx3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo para proporcionar tri-*n*-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, rendimiento del 64,54 %) en forma de un aceite incoloro.

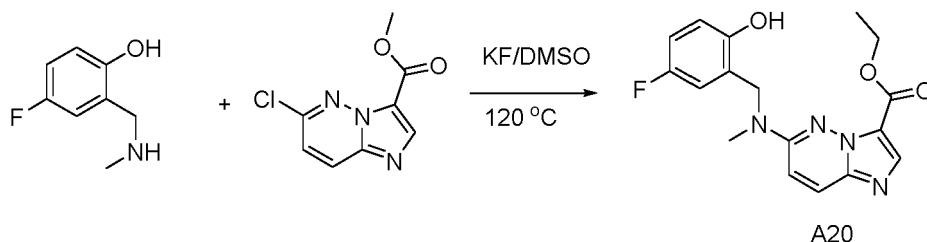
Etapa 3. La mezcla de tri-*n*-butil(4-fluoro-2-vinilbencil)silano (2,30 g, 9,11 mmol, 1,00 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (2,06 g, 9,11 mmol, 1,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (118,20 mg, 0,455,63 mmol, 0,05 equiv.) y tris-*n*-tolilfosfano (277,36 mg, 0,911 mmol, 0,10 equiv.), DIPEA (7,07 g, 54,68 mmol, 6,00 equiv.) en DMF (25,00 ml) se desgasificó y después se calentó a 120 °C durante 24 horas en atmósfera de N_2 . La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por a cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo = 1:3) para proporcionar (*E*)-5-(5-fluoro-2-hidroxistiril)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,26 mmol, rendimiento del 24,86%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (s a, 1H), 8,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,84 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 6,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 3H).

Etapa 4. A una mezcla de (*E*)-5-(5-fluoro-2-hidroxistiril)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (378,22 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv.) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (3,29 g, 17,68 mmol, 17,00 equiv.) en THF (4,00 ml), se le añadió NaOAc (1,71 g, 20,80 mmol, 20,00 equiv.) en una porción a 20 °C en atmósfera de N_2 . Después, la mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. Se añadió agua (100 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo con acetato

de etilo (300 mlx2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um, FA al 0,225%-ACN) para proporcionar A18 (120,00 mg, 0,347 mmol, rendimiento del 33,42%) en forma de un sólido de color blanco.

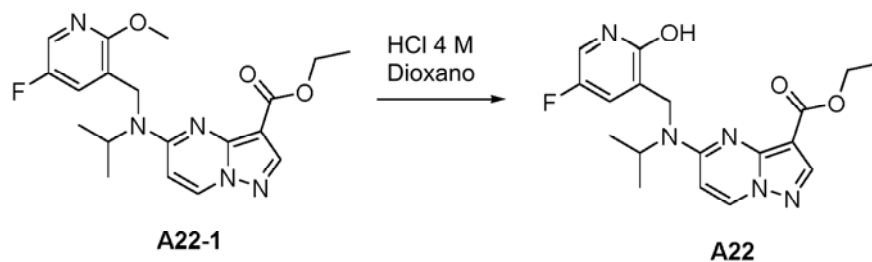
5

Ejemplo A20



- 10 A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (305,2 mg, 1,97 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 ml), se le añadió KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Además, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Después,
- 15 el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 69%).

Ejemplo A22

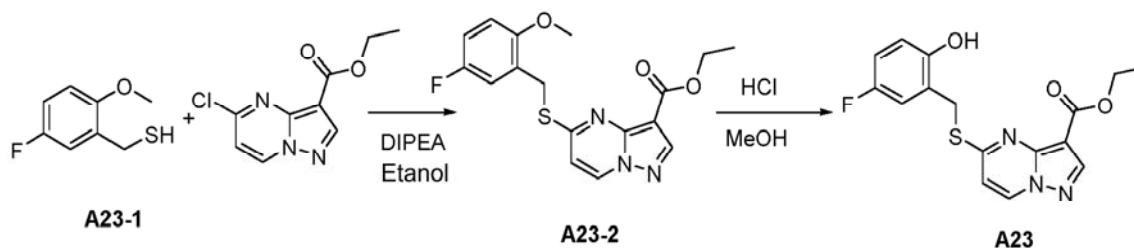


20

A21-1 se preparó de acuerdo con el Método general A. A una solución de A22-1 (150 mg, 0,387 mmol) en etanol (2 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la solución de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se neutralizó con Et₃N y se purificó en un cartucho de gel de sílice eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ (0-12,5%) para proporcionar A22 (144 mg, 100%).

25

Ejemplo A23



30

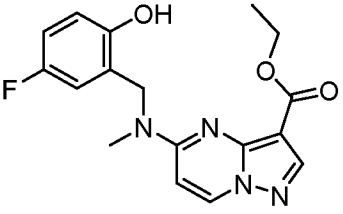
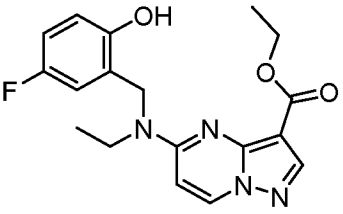
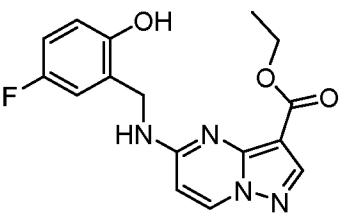
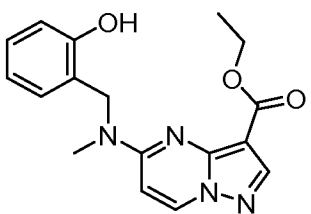
Etapa 1. A una mezcla de (5-fluoro-2-metoxifenil)metanotiol (496,1 mg, 2,88 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (650,0 mg, 2,88 mmol) en etanol (14,4 ml), se le añadió DIPEA (1,12 g, 8,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (120 g) eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%) para proporcionar **A23-2** (560 mg, rendimiento del 54%). **A23-2** precipitó de la columna durante la purificación.

35

Etapa 2. A una solución de **A23-2** (498,7 mg, 1,38 mmol) en metanol (100 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) y la solución de reacción se calentó a 75 °C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se neutralizó con Et₃N y se purificó en un cartucho de gel de sílice eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ (0-12,5%) para proporcionar **A23** (470 mg, 98%).

40

A1-A24 se prepararon de acuerdo con el Método general A y los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A1		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,71 (s a, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
A2		5-(etil(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,3 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,75 (s a, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 3H), 6,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A3		5-((5-fluoro-2-hidroxi-bencil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 331,3 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,61 (s a, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,28 (t a, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,20 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
A4		5-((2-hidroxi-bencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 327,5 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,79 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,42 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,40 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A5		5-((5-fluoro-2-hidroxibencil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 403,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 6,59 (s a, 1H), 5,06 (s a, 2H), 4,43 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s a, 2H), 1,60 (s, 1H), 1,46-1,36 (m, 9H).
A6		5-((5-fluoro-2-hidroxibencil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 414,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,67 (s a, 2H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,83 (dt, <i>J</i> = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 6,60 (s a, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,75 - 4,62 (m, 2H), 4,34 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s a, 3H), 3,41 (s a, 1H), 3,04 (s a, 3H), 2,54 (s a, 2H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A7		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,3 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,61 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 5,45 (d a, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A8		(R)-5-((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ .
A9		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,99 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 6,13 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,41 (s a, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A10		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxisfenil)-2-metilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 373,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 5,1,8,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,37 (m, 2H), 2,22 (cd, <i>J</i> = 6,5, 17,1 Hz, 1H), 1,43 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H).
A11		5-((ciclopropil(5-fluoro-2-hidroxisfenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 371,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,57 (cd, <i>J</i> = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 0,48 - 0,40 (m, 1H).
A12		5-((ciclobutil(5-fluoro-2-hidroxisfenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 385,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 5,0, 8,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,12 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,45 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 5,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 3,8, 7,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
A13		5-((2-ciclopropil-1-(5-fluoro-2-hidroxisfenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 385,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,82 (m, 3H), 6,15 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,72 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 0,56 - 0,41 (m, 2H), 0,24 - 0,07 (m, 2H).

(continuación)

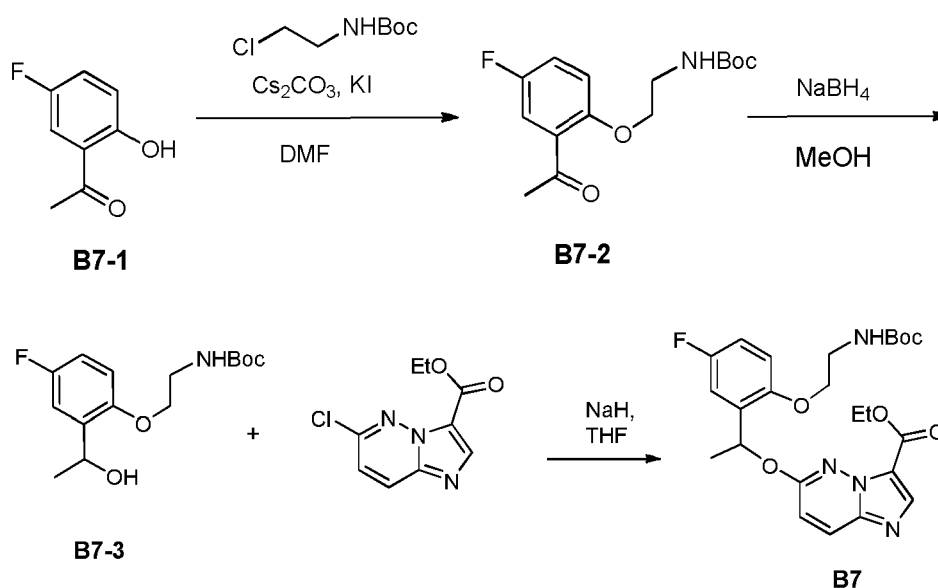
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A14		5-(((5-fluoro-2-hidroxifenil)(fenil)metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 407,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,66 (s, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 4H), 7,25 (cd, <i>J</i> = 4,3, 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 3,1, 9,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,18 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H).
A15		5-(((1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 5,46 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A16		5-(((1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,61 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 1,3, 6,1 Hz, 2H), 6,45 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A17		5-(((5-fluoro-2-mercaptobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,19 (s, 1H), 9,09 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,18 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A18		5-((5-fluoro-2-hidroxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 330,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 9,42 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 4,30 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
A19		5-(((5-fluoro-2-hidroxibencil)(metil)amino)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 359,2 (M+H) ⁺ .
A20		6-(((5-fluoro-2-hidroxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo	EM: 345,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (cd, <i>J</i> = 7,2, 0,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, <i>J</i> = 7,1, 0,5 Hz, 3H).
A21		5-(((5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)metil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 346,2 (M+H) ⁺ .
A22		5-(((5-fluoro-2-hidroxipiridin-3-il)metil)(isopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 374,2 (M+H) ⁺ .
A23		5-(((5-fluoro-2-hidroxibencil)tio)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 348,2 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
A24		5-((1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 361,2 (M+H) ⁺ .

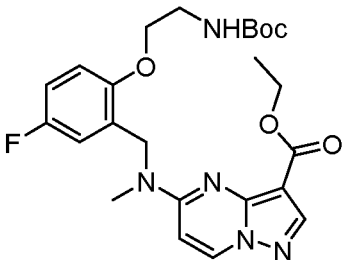
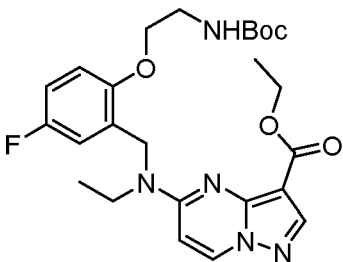
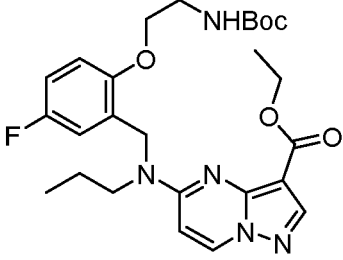
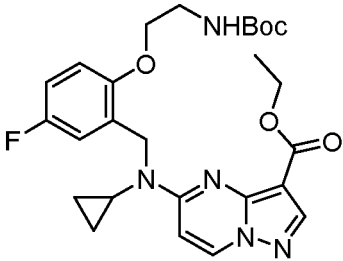
Ejemplo B7

Etapa 1. A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (773 mg, 5,0 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (3,26 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (5 x 10 ml) hasta que la CLEM no mostró ningún pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Después, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-30%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado B7-2 en forma de un sólido de color amarillento (1,1 g, 73,8%): CLEM (IEN) *m/z* 320,3 (M+Na)⁺.

Etapa 2. A una solución de B7-2 (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaBH₄ (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que no quedó material de partida por CLEM. La solución después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado B7-3 en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 75%). CL-EM (IEN) *m/z* 322,3 (M+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

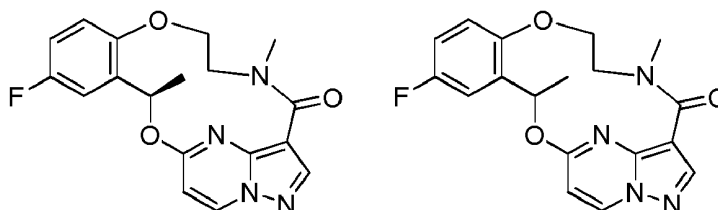
Etapa 3: A una solución de B7-3 (600 mg, 2,0 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxi-etil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 ml) a -78 °C, se le añadió NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a -78 °C durante 4 h y se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 4 h adicionales. Después, la mezcla se puso en el congelador a -20 °C durante una noche. La CL-EM mostró una buena conversión al producto deseado. Después, la mezcla se inactivó con una mezcla de hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó dos veces para proporcionar el producto deseado B7 en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 25%):

B1-B7 se prepararon de acuerdo con el Método general B y los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
B1		5-((2-(2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-uorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 488,31 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, <i>J</i> = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,36 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41 - 1,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
B2		5-((2-(2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(etil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 502,2 (M+H) ⁺ .
B3		5-((2-(2-((<i>tert</i> butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(propil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 516,3 (M+H) ⁺ .
B4		5-((2-(2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(ciclopropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 514,2 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
B5		5-((2-(2-((<i>tert</i> butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(2-hidroxietil)amino)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 518,3 (M+H) ⁺ .
B6		5-((6-(2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)etoxi)-2-cloro-3-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo	EM: 522,5 (M+H) ⁺ .
B7		6-(1-(2-(2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorofenil)etoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo	CL-EM (IEN) <i>m/z</i> 511,6 (M+Na) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,68 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,38 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

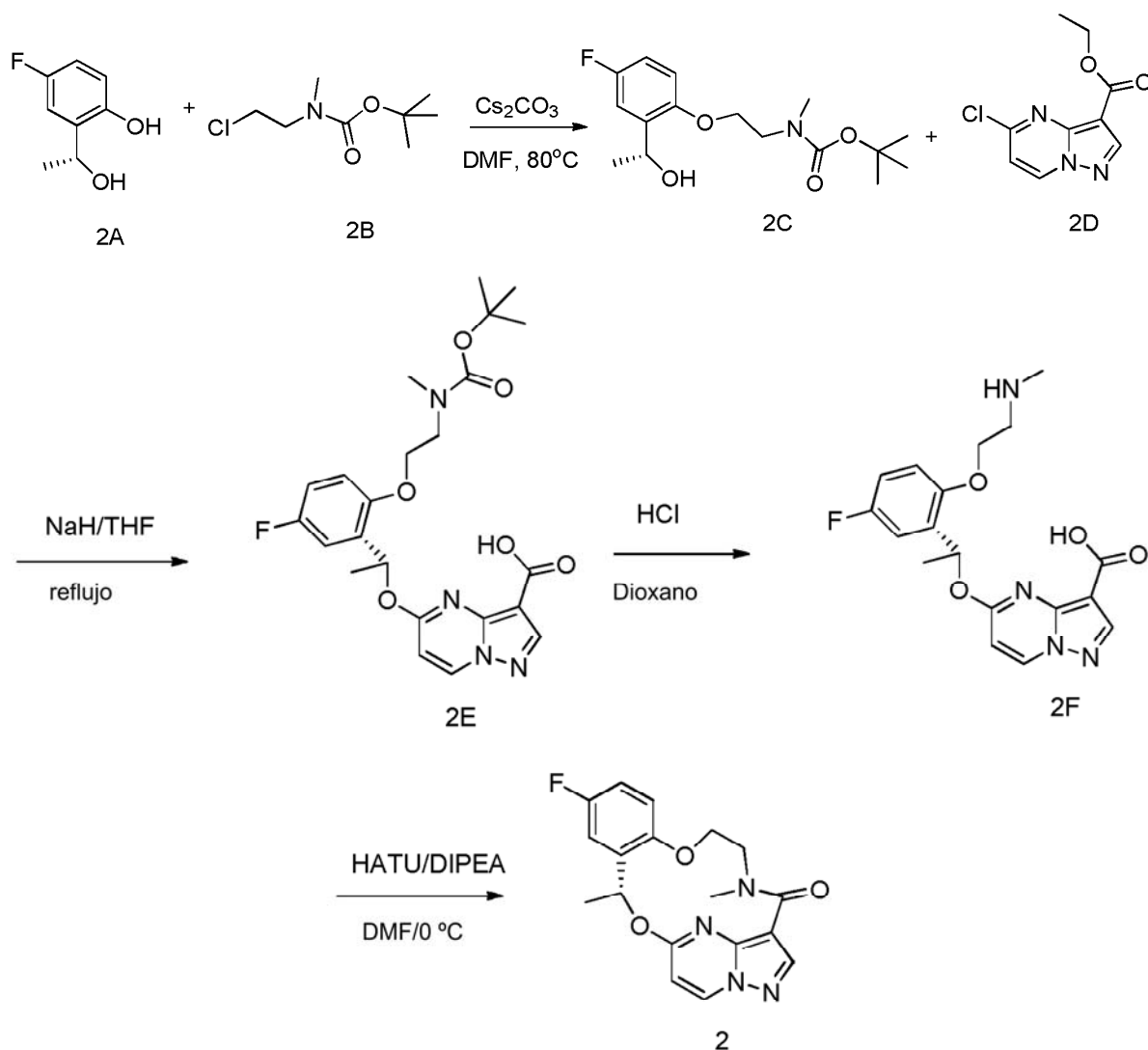
Ejemplos 2 y 2-1.

5

Síntesis A:

El Ejemplo 2 se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema, comenzando con materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

10



5 Etapa 1. A una mezcla de los compuestos 2A (1 equiv.) y 2B (1,2 equiv.) en DMF anhidra (0,2 M), se le añadió Cs_2CO_3 (1,5 equiv.) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfría, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua cinco veces, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la condensación, el residuo se purifica en una columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 2C.

10 Etapa 2. A una solución del compuesto 2C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M), se le añadió NaH (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla, se le añadió el compuesto 2D y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una porción de agua (1/3 del volumen de THF) y NaOH (3 equiv.). La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 2 horas o hasta que el éster se hidrolizó completamente al ácido correspondiente. Después de un periodo de refrigeración, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se neutralizó a pH~5. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua tres veces y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 2E, que se usó sin purificación adicional.

20 Etapa 3. A una solución del compuesto 2E (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que el compuesto 2E se convirtió completamente en el compuesto 2F. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 2F.

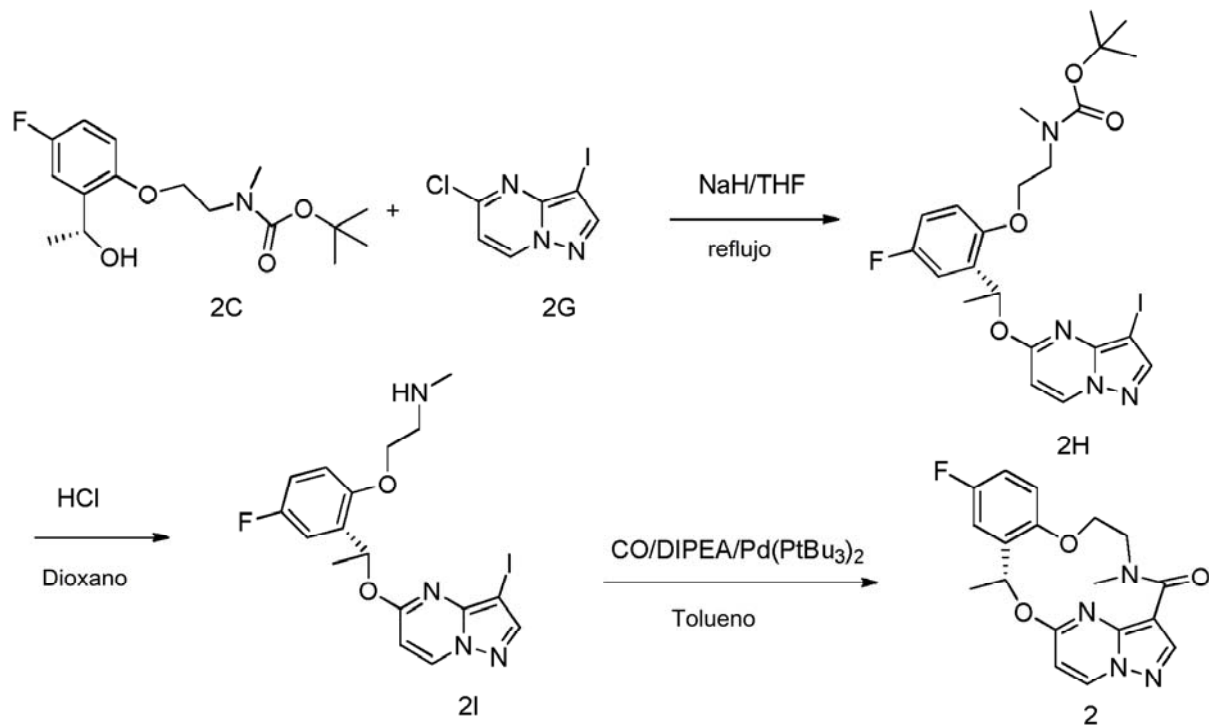
25 Etapa 4. Una solución del compuesto 2F (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadió gota a gota a una solución de HATU (1,4 equivalente) en DMF (0,1 M) a 0°C . Después de que se completase la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante unos 30 min adicionales. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaHCO_3 saturado, después con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar el Ejemplo 2.

30

Síntesis B:

Los Ejemplos 2 y 2-1 también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema, usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

5



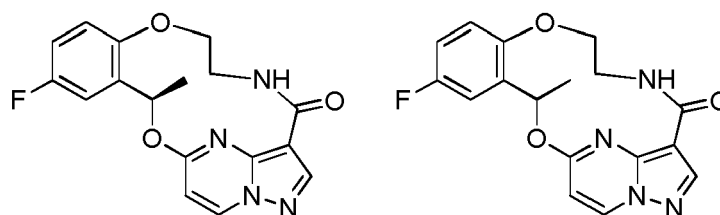
Etapa 1. El compuesto 2C se hizo reaccionar con el compuesto 2G en las condiciones descritas en la Síntesis A, Etapa 2, para proporcionar el compuesto 2H.

10

Etapa 2. El compuesto 2H se convirtió en el compuesto 2I en las condiciones descritas en la Síntesis A, Etapa 3.

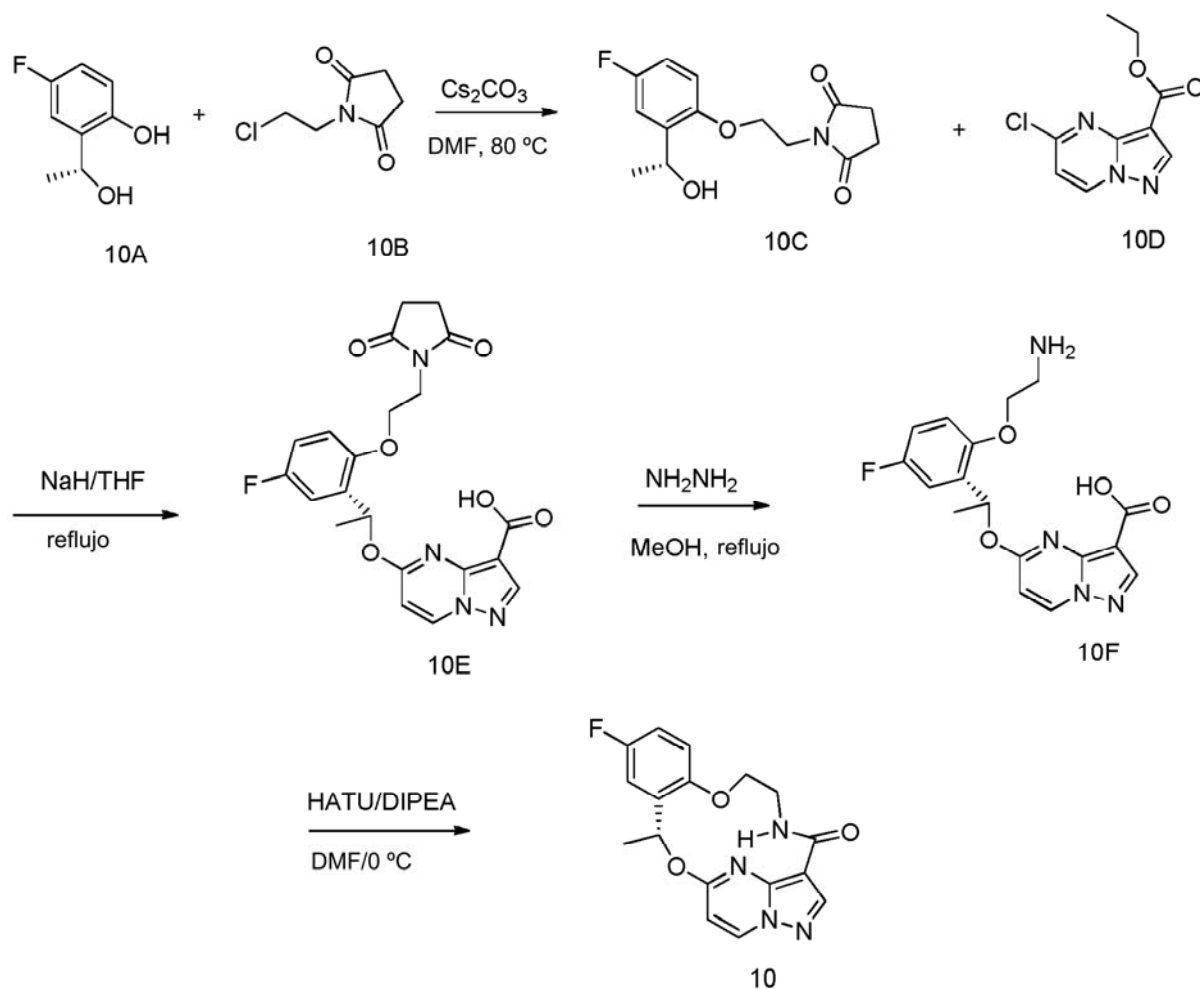
Etapa 3. A una solución del compuesto 2I (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M), se le añadió Pd(P-tBu₃)₂ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C a 0,4 MPa (4 bar) de CO durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el Ejemplo 2.

15

Ejemplos 10 y 10-1.

20

Los Ejemplos 10 y 10-1 se pueden preparar como se muestra en el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



Etapa 1. El compuesto 10C se preparó a partir de los compuestos 10A y 10B usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 1.

5

Etapa 2. El compuesto 10E se preparó a partir de los compuestos 10C y 10D usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

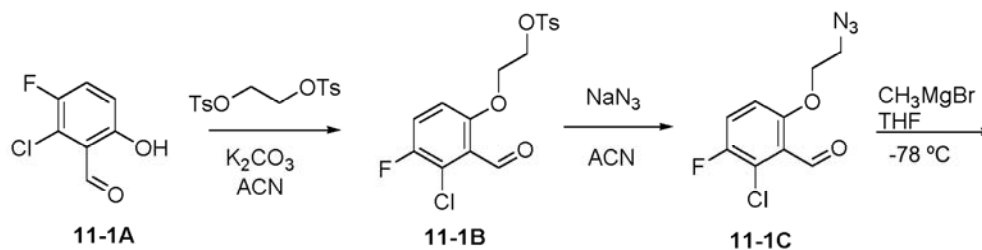
Etapa 3. Una mezcla del compuesto 10E (1 equiv.) y $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ (10 equiv.) en metanol (0,2 M) se calentó a reflujo hasta que el compuesto 10E se convirtió completamente en el compuesto 10F. La mezcla se concentró y el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 10F.

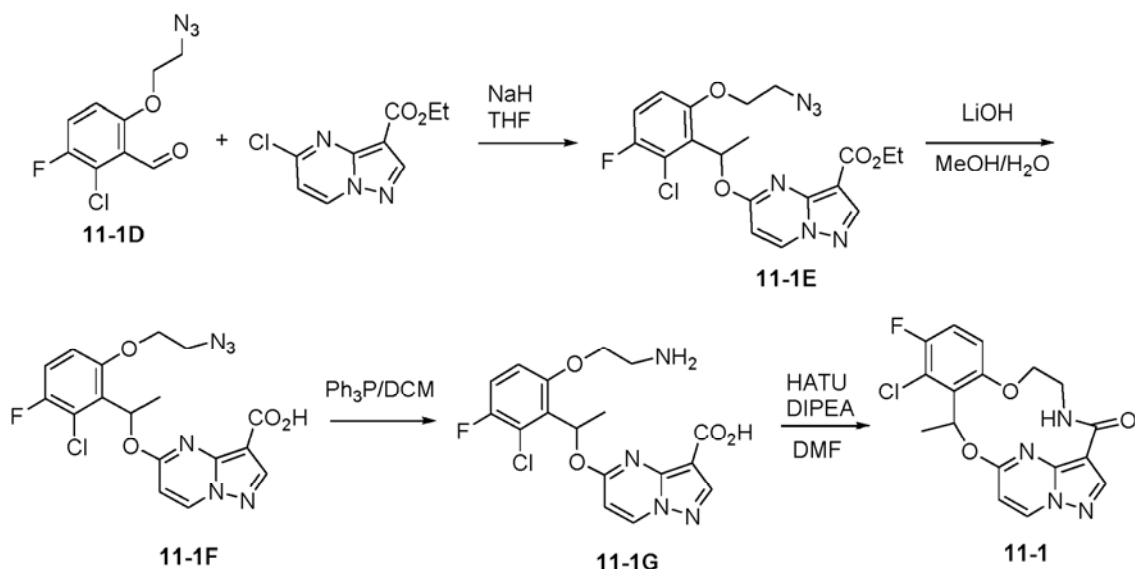
10

Etapa 4. El compuesto 10F se convirtió en el Ejemplo 10 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 4.

15

Ejemplo 11-1





Etapa 1: A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (175 mg, 1,0 mmol), bis-tos etilenglicol (740 mg, 2,0 mmol) en ACN (5 ml), se le añadieron K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) y KI (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado 11-1B en forma de un sólido de color blanco. El material se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: A una solución de 11-1B (373 mg, 1 mmol) en ACN (5 ml), se le añadió NaN₃ (650 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 24 horas. El sólido se retiró por filtración y el residuo se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 11-1C en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 82%). RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,2, 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 5,4, 4,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, *J* = 5,4, 4,5 Hz, 2H).

Etapa 3: A una solución de 11-1C (100 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C, se le añadió bromuro de metil magnesio (1 N en Et₂O, 0,82 ml, 0,82 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas hasta que la TLC no mostró material de partida presente. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se inactivó NH₄OAc ac. sat. y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo 11-1D se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,97 (dd, *J* = 9,2, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 5,27 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 4: A una solución de éster etílico del ácido 5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (100 mg, 0,44 mmol) y 11-1D (110 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) a -78 °C, se le añadió NaH (60%, 17 mg, 0,44 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 8 horas hasta que se formó una buena cantidad del producto deseado. Después, la mezcla se diluyó con agua/hielo y se extrajo con DCM (3x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 11-1E en forma de un líquido de color amarillo (20 mg, 0,045 mmol, 6%), el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

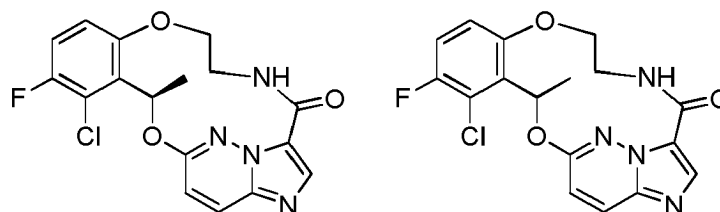
Etapa 5: A una solución de 11-1E (20 mg, 0,045 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadió LiOH (16 mg, 0,38 mmol) seguido de 1 ml de H₂O. La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 4 horas hasta que la CLEM y la TLC mostraron que la reacción se había completado. La solución se enfrió a ta, se concentró parcialmente y se acidificó mediante HCl 1 N hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo 11-1F se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: A una solución de 11-1F (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió PPh₃ (24 mg, 0,09 mmol). La solución se agitó durante 1 h hasta que la TLC mostró una conversión completa del material de partida al producto deseado. Después, la mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización adicional. 11-1G EM IEN+ *m/z* 417,7 (M+Na)⁺.

Etapa 7: A una solución de 11-1G obtenida a partir de la etapa previa en DMF (10 ml), se le añadió DIPEA (0,20 ml, 1,15 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se añadió HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). La solución se dejó calentar a ta lentamente y la CLEM mostró una transformación transparente del material de partida en el producto deseado. Después, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice (MeOH al 0-5%/DCM) proporcionó el producto

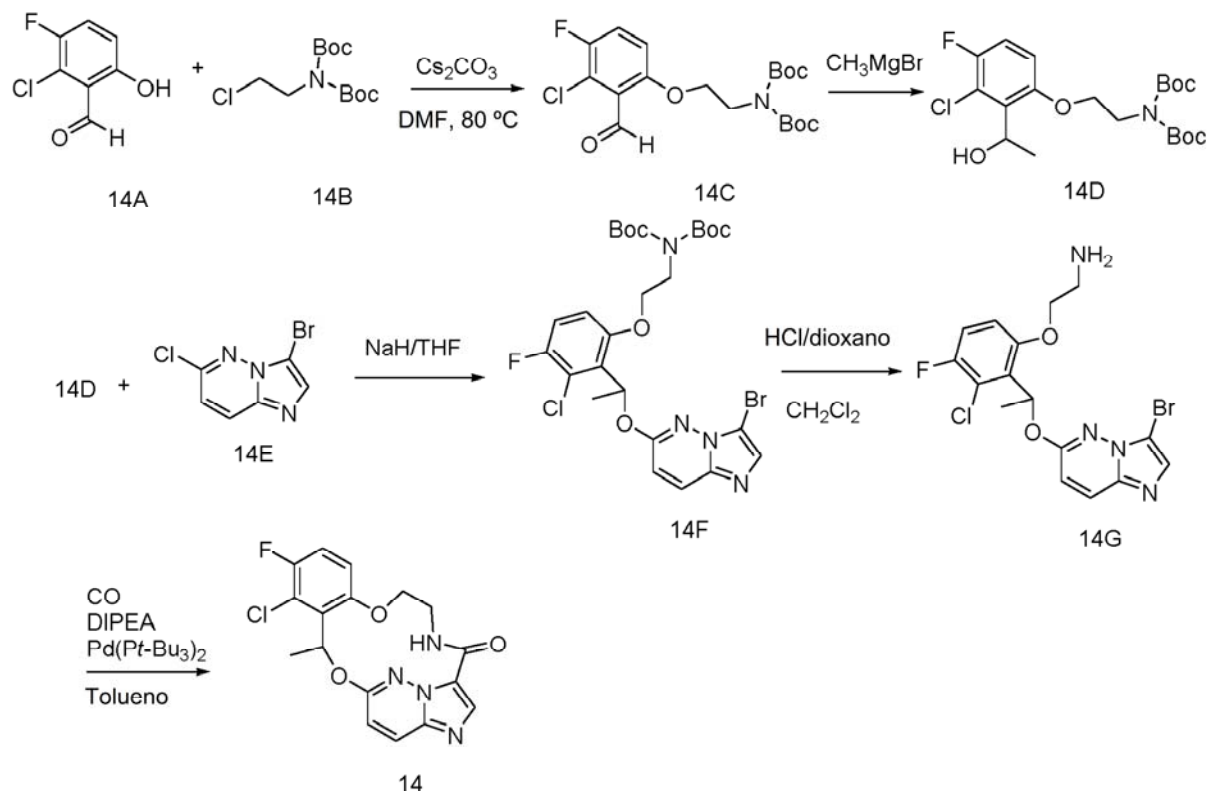
deseado en forma de un sólido de color blanco (2,6 mg, rendimiento del 20%).

Ejemplos 14 y 14-1.



5

Los Ejemplos 14 y 14-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



10

Etapa 1. A una mezcla de los compuestos 14A (1 equiv.) y 14B (1,2 equiv.) en DMF anhidra (0,2 M), se le añadió Cs_2CO_3 (1,5 equiv.) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfría, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua cinco veces, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la condensación, el residuo se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 14C.

15

Etapa 2. A una solución enfriada (-78 °C) de 14C (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M), se le añadió MeMgBr (3 equiv, 3 M en éter dietílico). La reacción se agitó durante 2 h de -78 °C a 0 °C y se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 14D.

20

Etapa 3. A una solución del compuesto 14D (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M), se le añadió NaH (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió 14E y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua. El producto se extrajo con EtOAc tres veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto 14F.

25

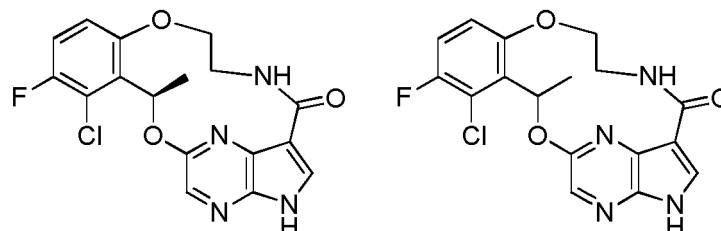
30

Etapa 4. A una solución del compuesto 14F (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y

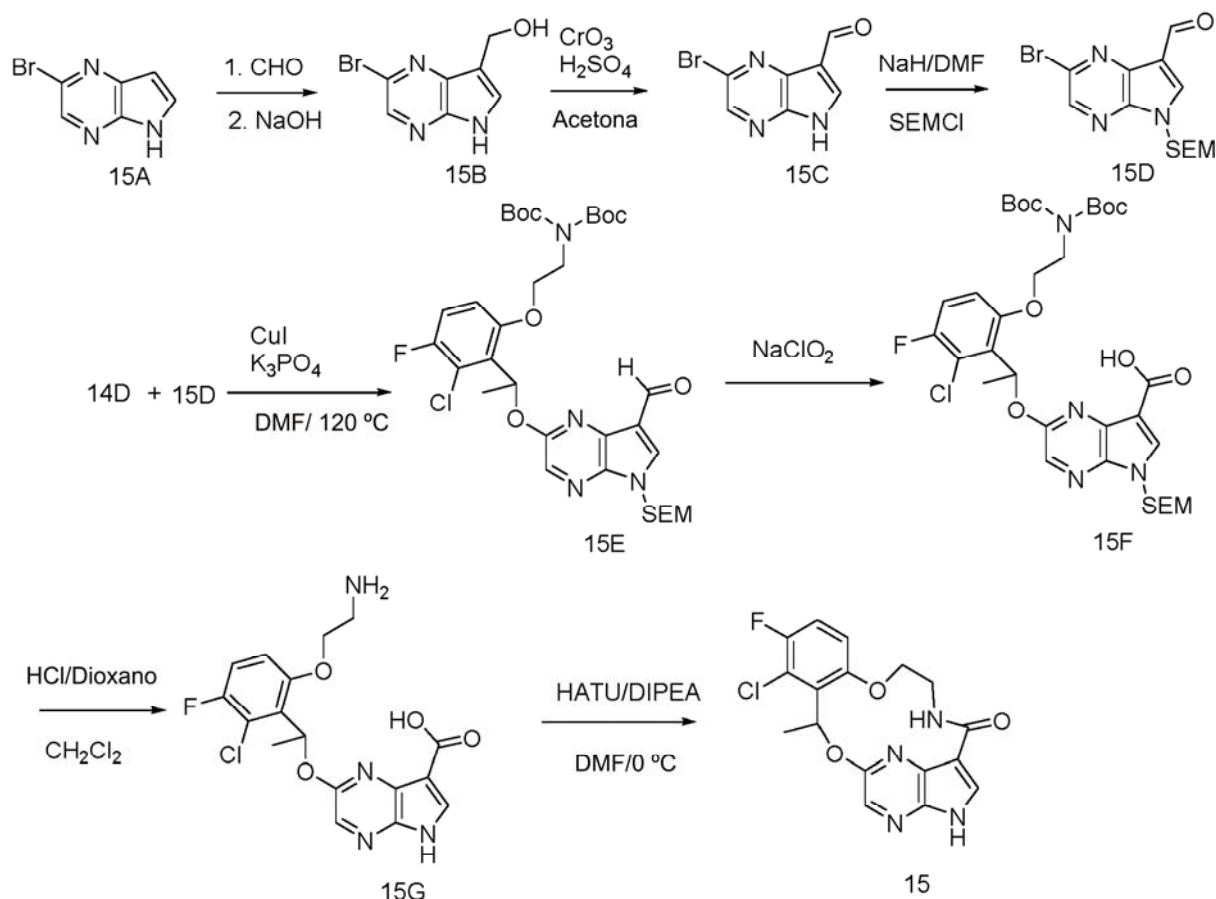
la mezcla se agitó hasta que todo el 14F se convirtió en 14G. Después de la concentración, el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 14G.

Etapa 5. A una solución de 14G (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M), se le añadió $\text{Pd}(\text{P-t-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C a 0,4 MPa (4 bar) de CO durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 14.

Ejemplos 15 y 15-1.



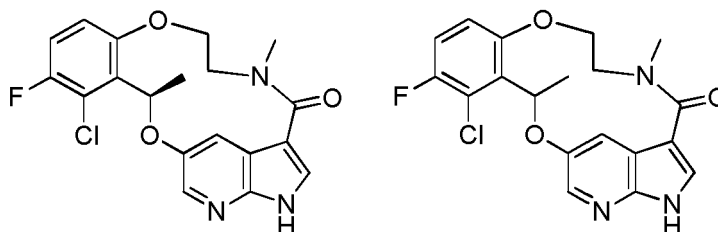
Los Ejemplos 15 y 15-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



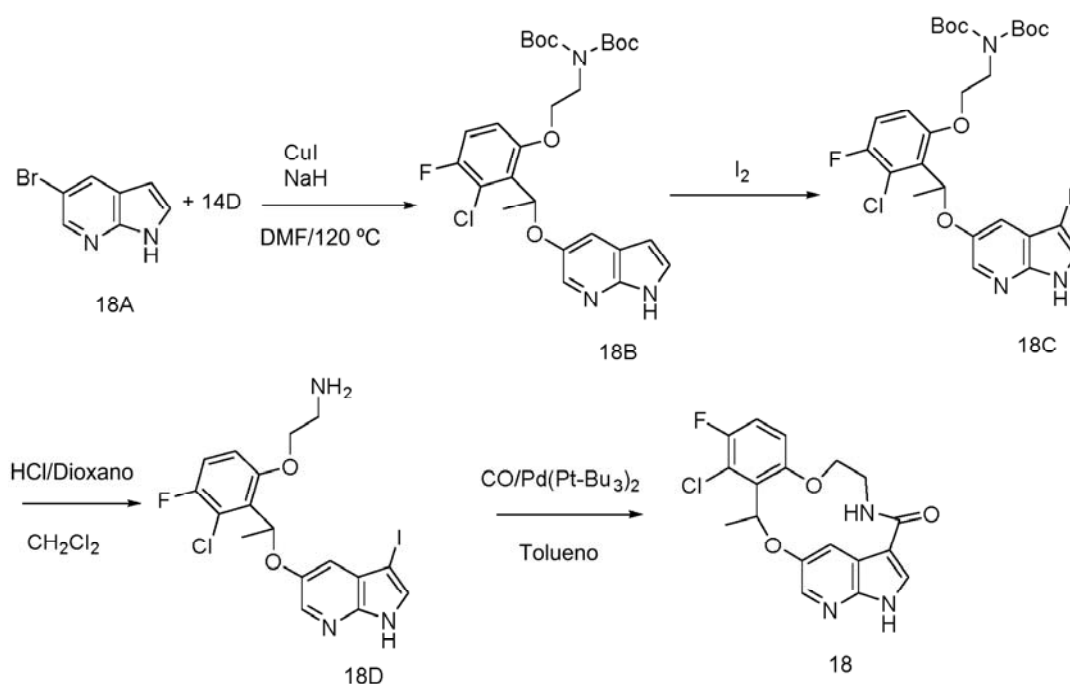
Etapa 1. A una suspensión de 15A (1,0 equiv.) en THF (0,15 M), se le añadió una solución de NaOH acuoso 2,0 M (3 equiv.). La mezcla de reacción homogénea se agitó durante una noche, y después, los orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo acuoso se llevó a pH~4 con HCl acuoso 1,0 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se aclaró con H₂O para proporcionar un sólido del 15B. El filtrado se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar una porción adicional de 15B.

Etapa 2. Se preparó una solución madre de reactivo de Jones (2,67 M) mediante la adición cuidadosa de H₂SO₄ concentrado (2,3 ml) a CrO₃ (2,67 g) y después diluyéndola hasta 10 ml con H₂O. A una suspensión de 15B (1,0 equiv.) en acetona (0,067 M), se le añadió lentamente reactivo de Jones (1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se inactivó con i-PrOH y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, aclarando con acetona. El filtrado se concentró para proporcionar 15C que se usó sin purificación adicional.

- Etapa 4. A una solución de 15C (1,0 equiv.) en DMF (0,40 M) a 0 °C, se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después, se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y después, se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3x) y salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purifica mediante una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-30%/hexanos para dar 15D.
- Etapa 5. A una mezcla de reacción del 14D (1,0 equiv.), yoduro de cobre (I) (0,05 equiv.), 8-hidroxiquinolina (0,1 equiv.) y fosfato potásico tribásico (2,0 equiv.) en DMF (0,2 M) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 15D (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para dar 15E.
- Etapa 6. Una suspensión a 0 °C de 15E (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,062 M) y agua (1/3 de THF) se trató con ácido sulfámico (6,0 equiv.). Una solución de clorito sódico (1,3 equiv.) y dihidrogenofosfato potásico (12 equiv.) en agua (1,2 M) se añadió a través de un embudo de goteo durante 20 min. Después de que la adición se completase, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 3 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 15F.
- Etapa 7. A una solución del compuesto 15F (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que todo el 15F se convirtió en 15G. Después de la concentración, el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 15G.
- Etapa 8. Una solución del compuesto 15G (1 equiv.) y DIPEA (10 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadió gota a gota a una solución de HATU (1,4 equiv.) en DMF (0,1 M) a 0 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante unos 30 min adicionales. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 15.
- Ejemplos 18 y 18-1.



- Los Ejemplos 18 y 18-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema usando materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:



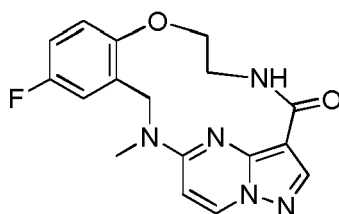
Etapa 1. A una mezcla de reacción del 14D (1,0 equiv.), 18A (1,2 equiv.) y yoduro de cobre (I) (0,05 equiv.) en DMF (0,2 M) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió NaH (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h, y después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para dar 18B.

Etapa 2. A una mezcla de reacción del 18B (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M), se le añadieron KOH (2 equiv.) e I₂ (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se inactivó con NaHSO₃ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron dos veces con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 18C.

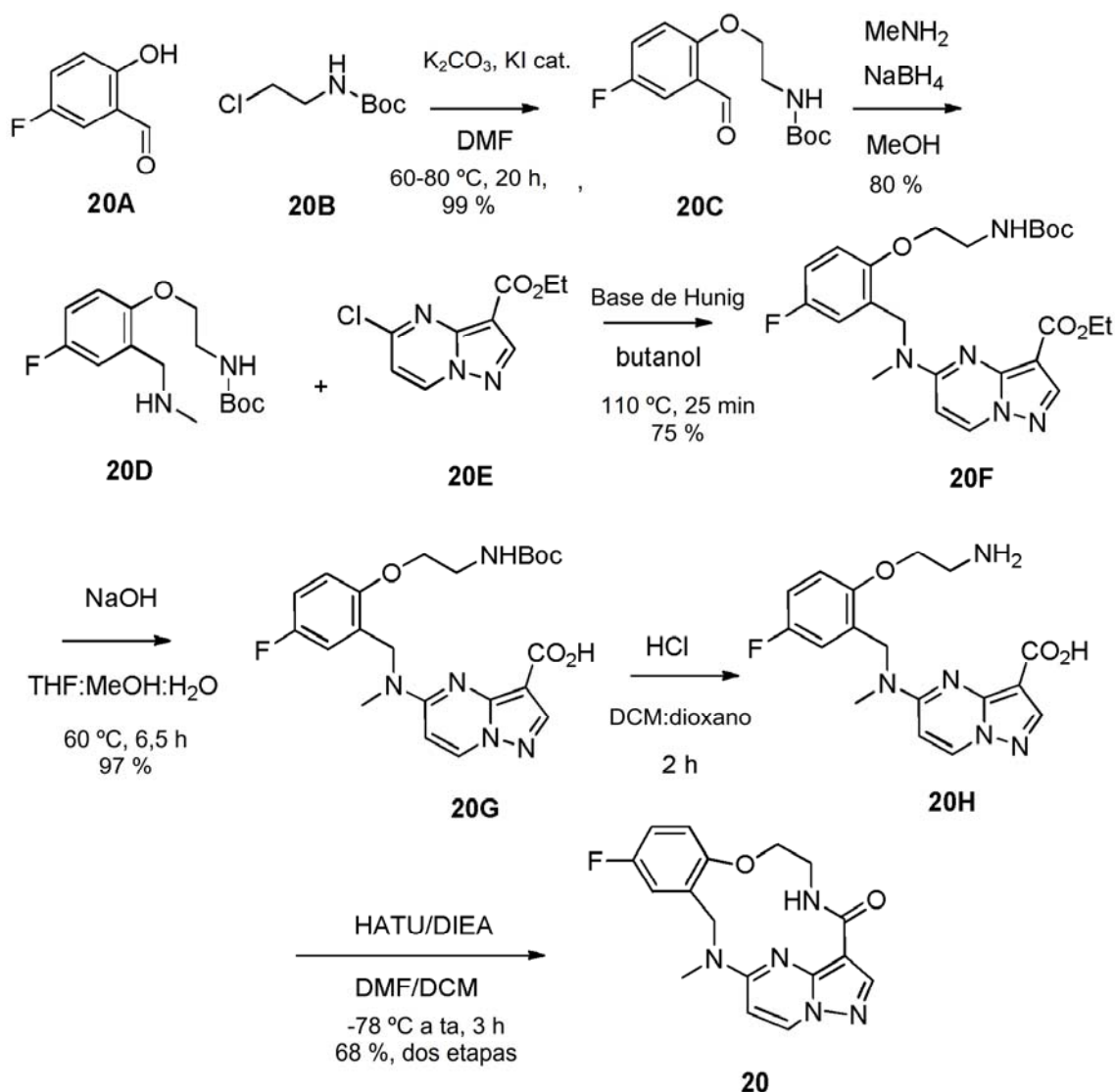
Etapa 3. A una solución del compuesto 18C (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,2 M), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que todo el 18C se convirtió en 18D. Después de la concentración, el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 18D.

Etapa 4. A una solución de 18D (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M), se le añadió Pd(P-t-Bu₃)₂ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C a 0,4 MPa (4 bar) de CO durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 18.

Ejemplo 20.



El Ejemplo 20 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema:



Etapa 1. (2-(4-Fluoro-2-formilfenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (20C). Una solución de aldehído 20A (1,5 g, 11 mmol), cloruro 20B (2,1 g, 12 mmol), carbonato potásico (7,4 g, 54 mmol) y yoduro potásico (36 mg, 0,2 mmol) en DMF (11 ml) se calentaron a 60 °C y se agitó durante 15 horas. Cloruro 20B adicional (1,0 g, 6 mmol) y calentamiento adicional a 80 °C durante 5 horas completaron la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó mediante la adición de agua (250 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, acetato de etilo al 0-20% en hexano) proporcionó 20C (3,0 g, 99%) en forma de un aceite viscoso. LRESIMS *m/z* 306,1 [M+Na]⁺, calc. para C₁₄H₁₈F₁N₁Na₁O₄ 306,1.

Etapa 2. (2-(4-Fluoro-2-((metilamino)metil)fenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (20D). Se calentaron el aldehído 20C (2,5 g, 8,8 mmol) y metilamina (0,69 g, 22 mmol) en metanol (88 ml) a 60 °C y se agitaron durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro sódico (0,33 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml), sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, 0-100% de (metanol al 10% en acetato de etilo) en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 80%) en forma de un gel. LRESIMS *m/z* 299,2 [M+H]⁺, calc. para C₁₅H₂₄F₁N₂O₃ 299,2.

Etapa 3. 5-((2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de etilo (20F). Se calentaron la amina 20D (2,1 g, 7,0 mmol), éster 20E (1,59 g, 7,0 mmol) y base de Hunig (7,0 ml, 5,2 g, 40 mmol) en butanol (17 ml) a 110 °C durante 25 minutos. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (250 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. La mezcla se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, acetato de etilo al 20-100% en hexano) proporcionó el compuesto del título (2,1 g, 75%) en forma de un sólido. LRESIMS *m/z* 488,3 [M+H]⁺, calc. para C₂₄H₃₁F₁N₅O₅ 488,2.

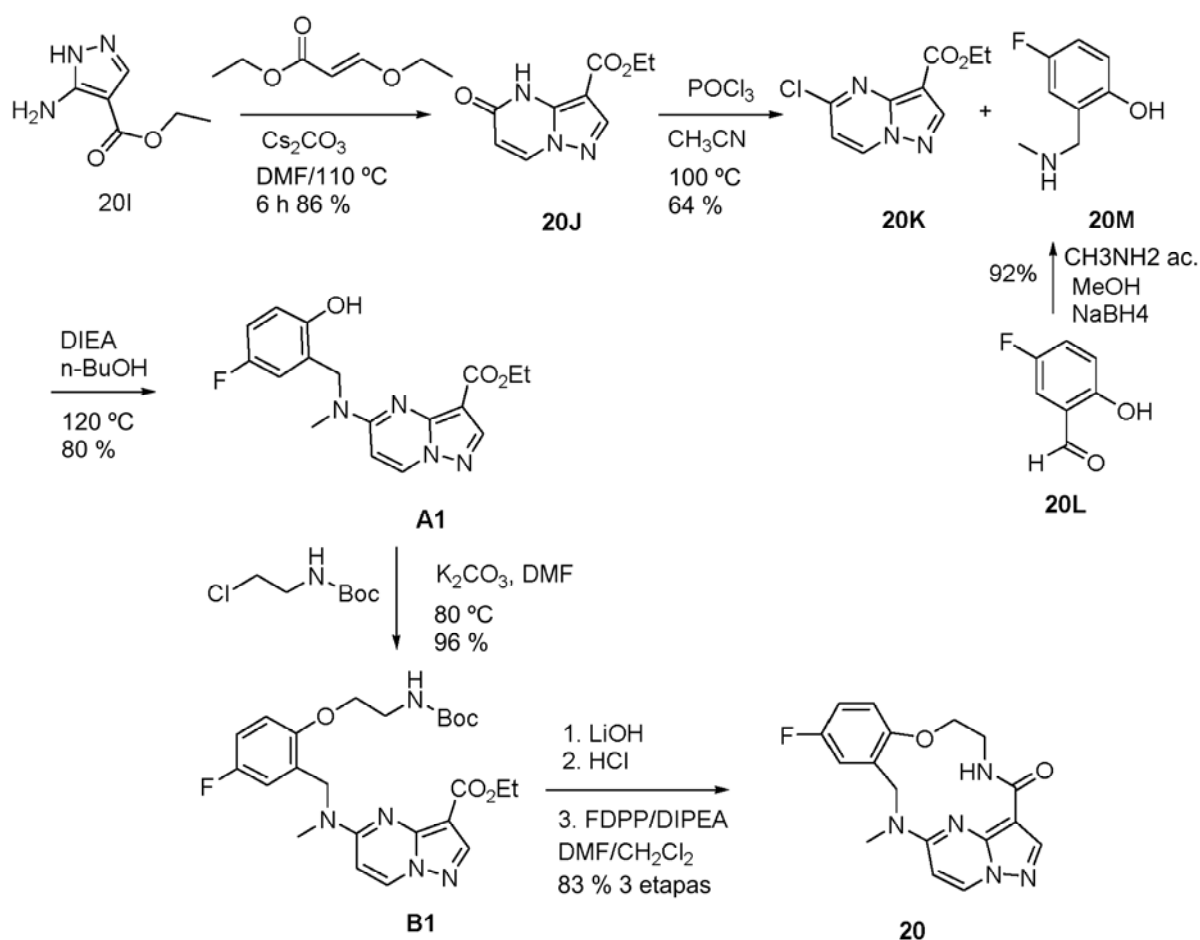
Etapa 4. Ácido 5-((2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (20G). Se añadió hidróxido sódico (40 ml, 2 M en agua) a una solución agitada de éster 20F (2,1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano:metanol (3:2, 100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 6,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido clorhídrico (45 ml, 2 M en agua), después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml) y sulfato sódico. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,92 g, 97%) en forma de un sólido. LRESIMS m/z 460,2 $[M+H]^+$, calc. para $C_{22}H_{27}F_1N_5O_5$ 460,2.

Etapa 5. Ácido 5-((2-(2-aminoetoxi)-5-fluorobencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (20H). Se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 4 M en dioxano) a una solución agitada de ácido carboxílico 20G (1,92 g, 4,2 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas, después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. LRESIMS m/z 360,2 $[M+H]^+$, calc. para $C_{17}H_{10}F_1N_5O_3$ 360,2.

Etapa 6. En una atmósfera de argón, se añadió HATU (1,67 g, 4,4 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico 20H (1,50 g, 4,2 mmol) y base de Hunig (7,28 ml, 5,40 g, 41,8 mmol) en DMF:diclorometano (5:1, 60 ml) a -78 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después se interrumpió con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), después diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron con salmuera (50 ml) y sulfato sódico. La mezcla se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice, metanol al 1-4% en diclorometano) seguido de recristalización en acetato de etilo/metanol proporcionó el Ejemplo 20 (0,98 g, 68%, 2 etapas) en forma de un sólido. LRESIMS m/z 342,2 $[M+H]^+$, calc. para $C_{17}H_{17}F_1N_5O_2$ 342,1; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 2 H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 14,9, 1,5$ Hz, 1 H), 4,48 (dt, $J = 10,2, 4,3$ Hz, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 20:

El Ejemplo 20 también se puede preparar mediante la siguiente ruta alternativa:



Etapa 1. 5-Oxo-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (20J). A una mezcla de 20I (150,00 g, 1,08 mmol) y

(E)-3-etoxiprop-2-enoato de etilo (292,16 g, 2,03 mol) en DMF (3,2 l), se le añadió CS_2CO_3 (656,77 g, 2,02 mol) en una porción a 20 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3x30 ml). El filtrado se añadió a H_2O (2 l) y se acidificó con HOAc a pH=4. El precipitado resultante se filtró para proporcionar 20J (173,00 g, 834,98 mmol, rendimiento del 86,36%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,13 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,11 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Etapla 2. 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato (20K). A una mezcla de 20J (158,00 g, 762,59 mmol) en MeCN (1,6 l), se le añadió POCl_3 (584,64 g, 3,81 mol) a 20 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se vertió en hielo-agua (5000 ml) en porciones a 0 °C y se agitó durante 20 min. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 20K (110,00 g, 487,52 mmol, rendimiento del 63,93%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,33 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 7,15 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Etapla 3. 4-Fluoro-2-metilaminometil-fenol (20M). A una solución de 20L (5,00 g, 35,69 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (50,00 ml), se le añadió metanamina acuosa (8,8 ml, 71,38 mmol, 25%, 2,00 equiv.) en una porción a 25 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas, después se añadió en porciones NaBH_4 (2,70 g, 71,38 mmol, 2,00 equiv.). Y la mezcla se agitó a 25 °C durante otras 9 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 20M (5,10 g, 32,87 mmol, rendimiento del 92,09%) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (dt, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapla 4. Éster etílico del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (A1). A una suspensión de 20M (33,70 g, 217,17 mmol, 1,00 equiv.) y 20K (49,00 g, 217,17 mmol, 1,00 equiv.) en n-BuOH (740,00 ml), se le añadió DIPEA (159,98 g, 1,24 mol, 5,70 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró la finalización de la reacción. La solución se enfrió a 25 °C y después se retiró el disolvente. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró por EtOAc (100 ml) para dar A1 (60,00 g, 174,25 mmol, rendimiento del 80,24%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,71 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 5. Éster etílico del ácido 5-[[2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (B1). A una solución de A1 (102,85 g, 298,6 mmol, 1 equiv.), éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (56,33 g, 313,5 mmol, 1,05 equiv.) en DMF (854 ml), se le añadió K_2CO_3 (206,41 g, 1493 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas con una conversión de ~85% del material de partida al producto mediante CL-EM. Se añadieron porciones adicionales de éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (5,633 g, 31,35 mmol, 0,1 equiv.) y K_2CO_3 (41,282 g, 298,6 mmol, 1 equiv.) al matraz de reacción. La reacción se continuó a 80 °C durante un adicional de 21 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 900 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 700 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-70% para proporcionar B1 en forma de un sólido de color blanco (128,74 g, rendimiento del 96,7%). CL-EM (IEN) m/z 510,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; RMN ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,92 (td, J = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,41 - 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 6. 11-Fluoro-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciotridecin-4(5H)-ona (20). A una solución de B1 (128,74 g, 264,07 mmol, 1 equiv.) en metanol (750 ml) y THF (250 ml), se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (55,40 g, 1320 mmol, 5,0 equiv.) en H_2O (250 ml). La solución transparente se calentó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se neutralizó a 0 °C con HCl ac. (2 M, 250 ml) a pH<5 y después se extrajo con CH_2Cl_2 (1x1000 ml, 3x500 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, evaporación y secado a alto vacío, se obtuvo un precipitado de color blanco (126,47 g, 275,25 mmol, rendimiento del 104%). A una solución del ácido (121,30 g, 264 mmol) en CH_2Cl_2 (996 ml), se le añadió HCl en dioxano (4 M, 204 ml) a 0 °C. Se mantuvo agitando de 0 °C a temperatura ambiente durante 27 horas hasta que la de-Boc se completó mediante CL-EM. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con DCM (400 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar un sólido de color blanco de la sal 3HCl amina (123,55 gramos) que se usó directamente sin purificación adicional. A una solución de DIPEA (169,4 g, 228 ml, 1310 mmol) en DMF (3,7 l) y CH_2Cl_2 (1,0 l), se le añadió la sal HCl de amina ácida (22,92 g, 49,0 mmol, 1,00 equiv.). Después de que la sal sólida se disolviese completamente, se añadió difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP) en CH_2Cl_2 (1,1 M, 19,76 g, 51,44 mmol, 1,05 equiv.). El acoplamiento se completó en 30 minutos mediante CL-EM, y después se añadieron las segundas porciones de la sal y FDPP siguiendo el mismo procedimiento que la primera porción. La adición de la sal seguida de FDPP se repitió cada 30 minutos y se controló mediante CL-EM para cada ciclo de adición. Se añadieron en porciones un total de la

sal (123,55 g, 264 mmol, 1,00 equiv.) y FDPP (106,44 g, 277 mmol, 1,05 equiv.) al matraz de reacción. La solución de reacción se concentró hasta un volumen de ~ 500 ml y se formó un lote de precipitado. El producto sólido 20 se filtró y se lavó con DMF (50 mlx3). El filtrado se vertió en agua (2 l) y se retiró por precipitación un producto adicional. El producto sólido se filtró y se lavó con agua (100 mlx3). El producto sólido combinado se secó, y se volvió a disolver en metanol al 10% en diclorometano (1,5 l) y después se añadió acetato de etilo (1 l). La solución se condensó hasta ~ 500 ml y se formó un lote de sólido de color blanco. Después de la filtración y el secado a alto vacío, se obtuvo un compuesto sólido de color blanco 20 (74,58 g, rendimiento del 83 %).

Difracción de rayos X en polvo (PXRD) del Ejemplo 20.

Se transfirió una muestra del Ejemplo 20, forma cristalina polimórfica 1, a una placa de fondo cero para el análisis PXRD. Los datos de PXRD se obtuvieron utilizando un difractómetro de rayos X Bruker D8 de acuerdo con los procedimientos recomendados por el fabricante. Parámetros para barrido: intervalo 2-theta: 4,5 a 39,1 grados; tamaño de etapa: 0,02 grados; tiempo de parada: 1 segundos; tiempo de análisis: 180 segundos.

Los picos de difracción se miden normalmente con un error de $\pm 0,1$ grados (2θ).

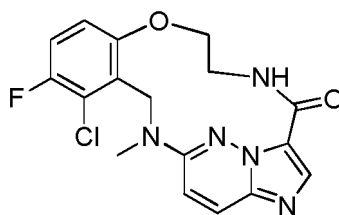
Los resultados se muestran en la Fig. 1. Los datos se resumen en la Tabla 1.

2- θ (grados)	valor d	Intensidad de pico (Conteos)	Intensidad de pico (%)
10,68	9,611	31,15	5,2
11,96	8,586	19,11	2,9
15,26	6,737	20,92	4,4
19,64	5,244	27,57	6,4
21,94	4,701	452,41	100
23,96	4,309	91,85	18,2
26,82	3,857	10,92	2,2

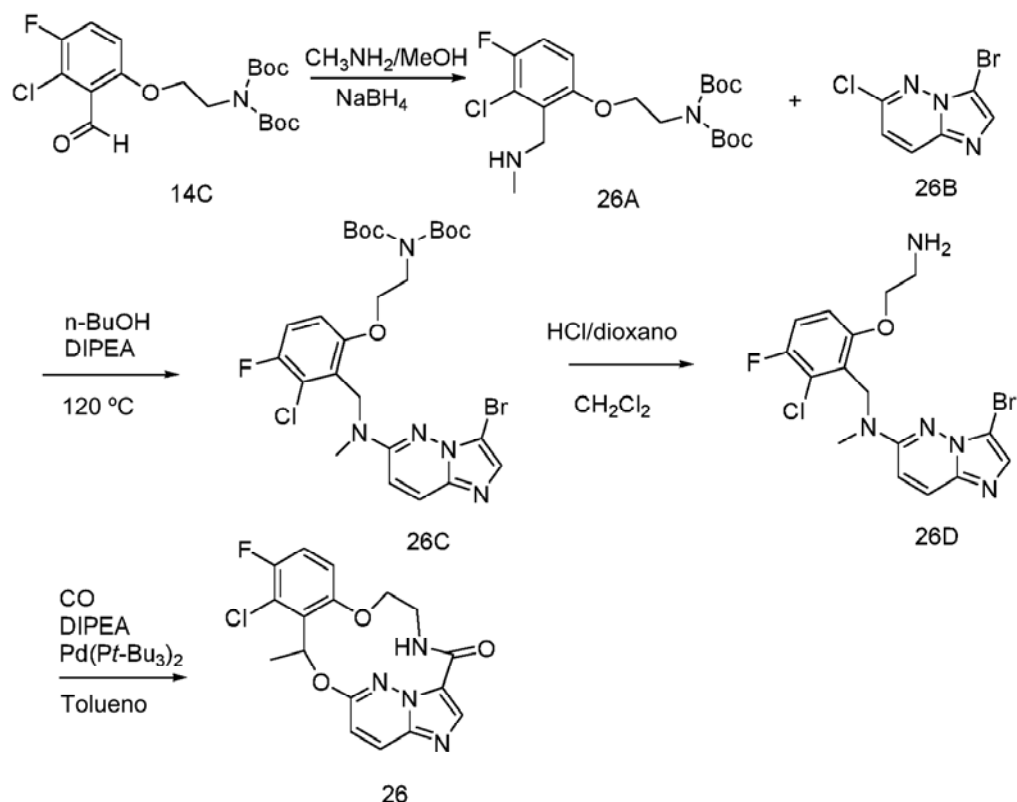
Calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Ejemplo 20.

Las mediciones de DSC, que se muestran en la Fig. 2, se llevaron a cabo usando un calorímetro de barrido diferencial de Seiko modelo SSC/5200. Una muestra de 7,92 mg del Ejemplo 20, forma polimórfica cristalina 1, se calibró a 36 °C y después se elevó a 380 °C a una velocidad de 10 °C/min. La muestra del Ejemplo 20, forma polimórfica cristalina 1, mostró un punto de fusión de 298,9 °C.

Ejemplo 26.



El Ejemplo 26 se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



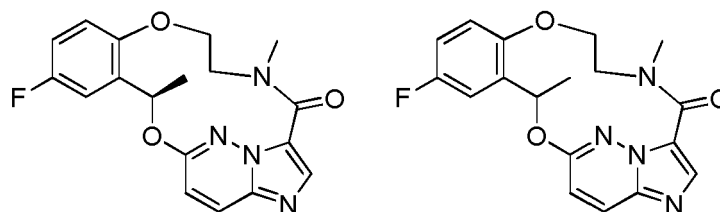
Etapa 1. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (1,3 equiv.) a una solución comercialmente disponible de metilamina en metanol (2 M, 3 equiv.) seguido de la adición del aldehído de partida 14C (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual se añadió borohidruro sódico (1,0 equiv.) y la mezcla resultante se agita adicionalmente durante otro período de 2 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua, el precipitado inorgánico resultante se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (x2). Los extractos combinados se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío para dar 26A.

Etapa 2. Una mezcla del compuesto 26A (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en n-BuOH (0,2 M) se calentó a 120°C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purifica con una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto 26B.

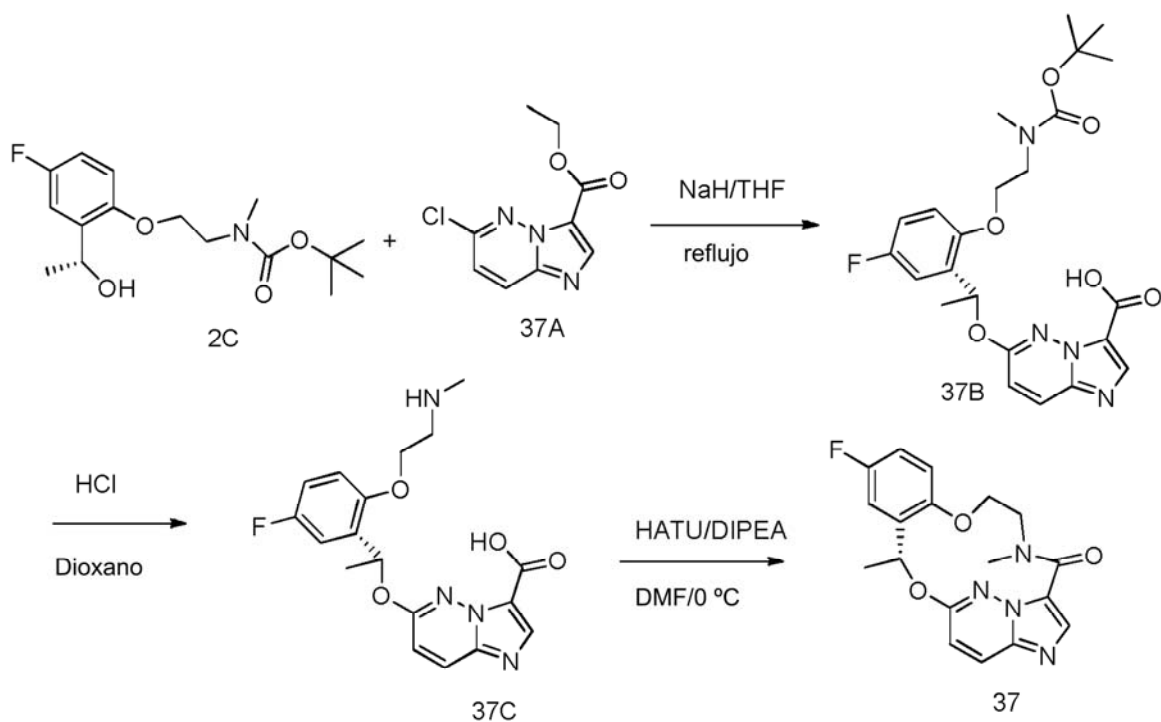
Etapa 3. A una solución del compuesto 26B (1 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 M), se le añadió HCl 4 M/dioxano (10 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que todo el 26B se convirtió en 26C. Después de la concentración, el residuo se purificó en una HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 26C.

Etapa 4. A una solución de 26C (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en tolueno (0,01 M), se le añadió $\text{Pd(P-t-Bu}_3)_2$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100°C a 0,4 MPa (4 bar) de CO durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 26.

Ejemplos 37 y 37-1.



Los Ejemplos 37 y 37-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema a partir de materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

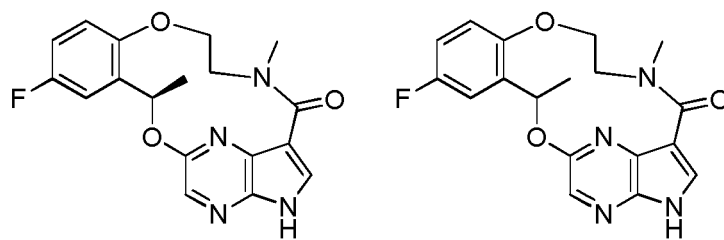


Etapa 1. El compuesto 37B se preparó a partir del compuesto 2C y el compuesto 37A usando el método descrito para el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

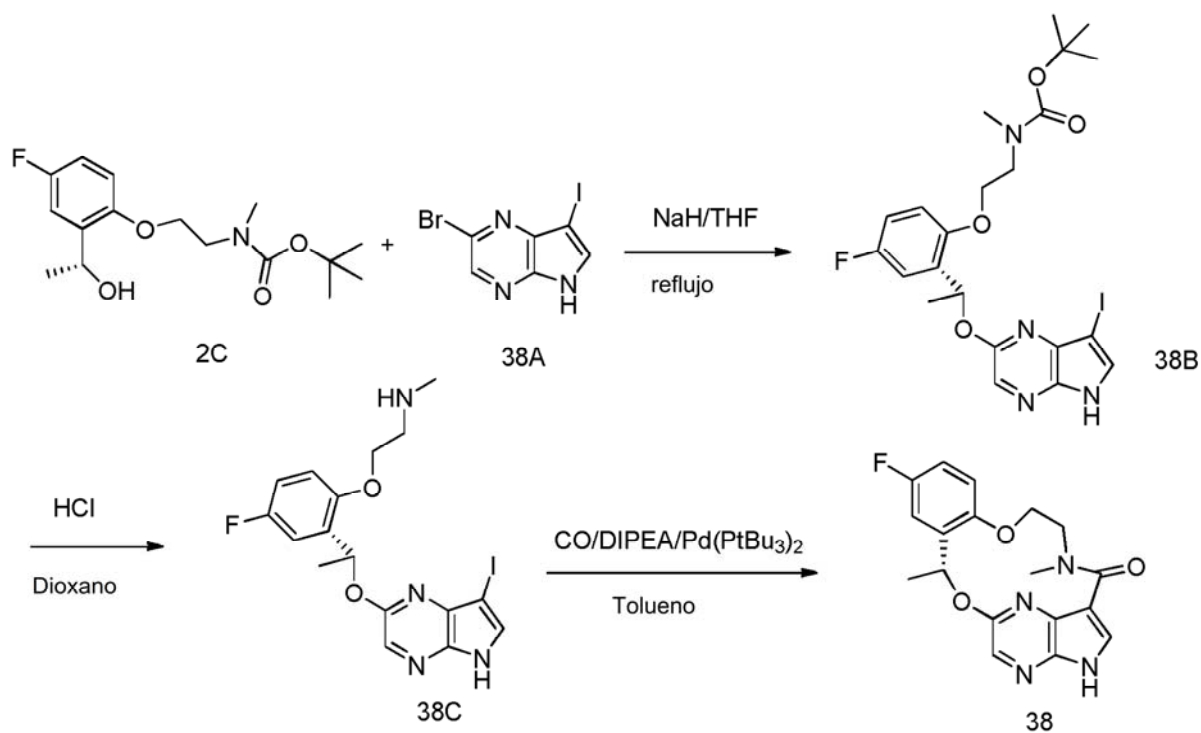
5 Etapa 2. El compuesto 37C se preparó a partir del compuesto 37B usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 3.

10 Etapa 3. El Ejemplo 37 se preparó a partir del compuesto 37C usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 4.

Ejemplos 38 y 38-1.



15 Los Ejemplos 38 y 38-1 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema a partir de materiales de partida racémicos o enantioméricamente enriquecidos:

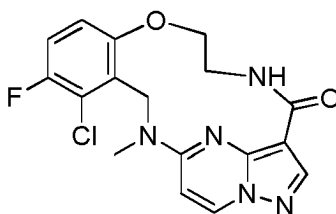


Etapa 1. El compuesto 38B se preparó a partir de los compuestos 2C y 38A como se describe en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 2.

5 Etapa 2. El compuesto 38C se preparó a partir del compuesto 38B usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis A, Etapa 3.

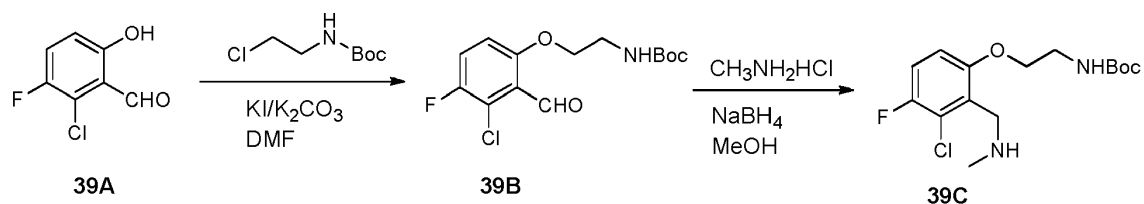
10 Etapa 3. El Ejemplo 38 se preparó a partir del compuesto 38C usando el método descrito en el Ejemplo 2, Síntesis B, Etapa 4.

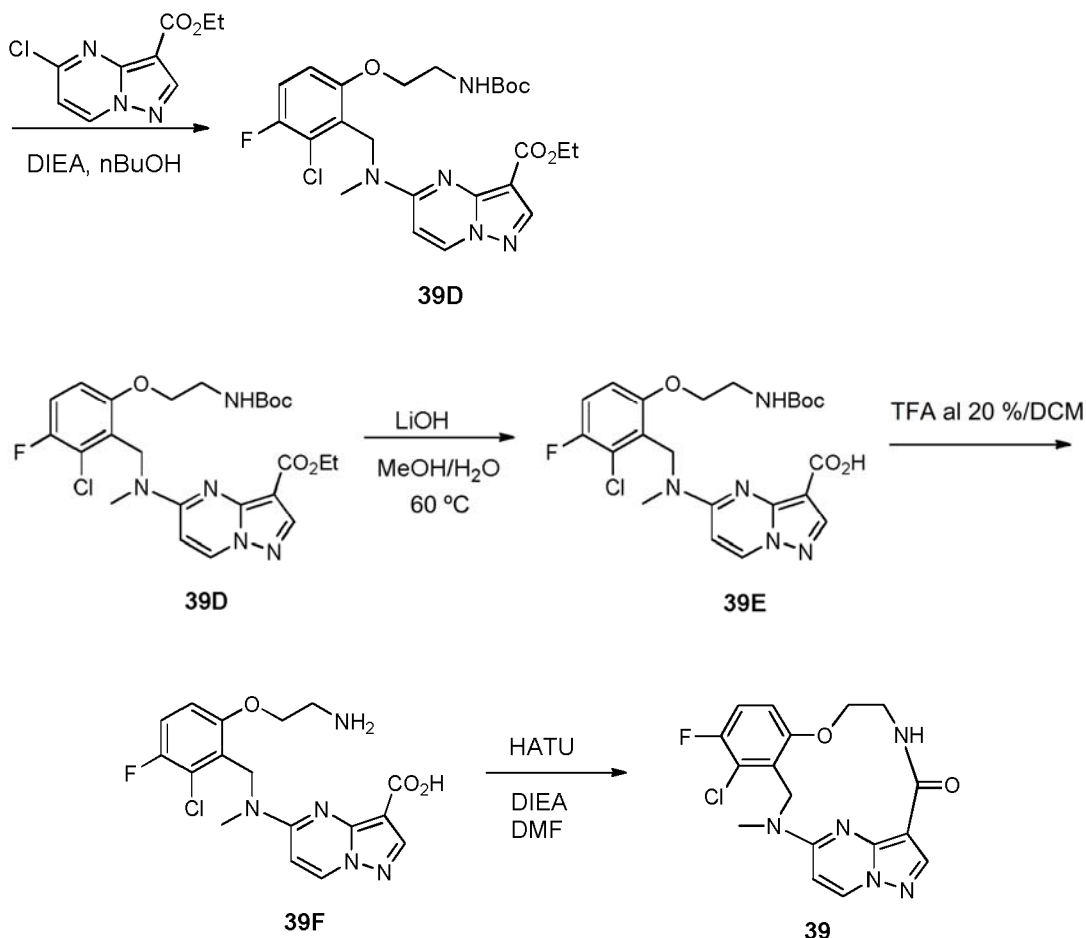
Ejemplo 39.



15

El Ejemplo 39 se preparó de acuerdo con los siguientes esquemas:





5

Etapa 1. Éster *terc*-butilico del ácido 2-(3-cloro-4-fluoro-2-formil-fenoxi)-etil]-carbámico (39B). A una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (39A, 53 mg, 0,3 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (135 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (105 mg, 0,75 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 39B. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: (IEN) *m/z* 340,3 (M+Na)⁺.

Etapa 2. Éster *terc*-butilico del ácido {[2-(3-cloro-4-fluoro-2-metilaminometil-fenoxi)-etil]-carbámico (39C). A una solución de 39B (95,4 mg, 0,3 mmol) en MeOH (3 ml), se le añadió clorhidrato de metilamina (50,7 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaBH₄ (11,1 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 39C. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: (IEN) *m/z* 333,3 (M+H)⁺.

Etapa 3. Éster etílico del ácido 5-[[6-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (39D). A una solución de 20K (67,5 mg, 0,3 mmol) y 39C (99,9 mg, 0,3 mmol) en *n*-BuOH (2,0 ml), se le añadió DIEA (1,0 ml). La mezcla se calentó en microondas a 150 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 17 en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: (IEN) *m/z* 522,5 (M+H)⁺.

Etapa 4. Ácido 5-[[6-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (39E). A una solución de 39D (40 mg, 0,0776 mmol) en MeOH (1 ml), se le añadieron LiOH (16 mg, 0,38 mmol) y H₂O (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó mediante HCl acuoso (1 N) hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 39E. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: (IEN) *m/z* 494,3 (M+H)⁺.

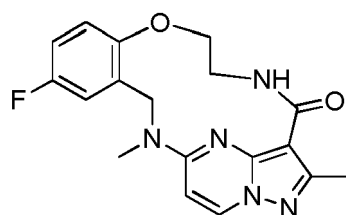
35

Etapa 5. Ácido 5-[[6-(2-amino-etoxi)-2-cloro-3-fluoro-bencil]-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (39F).

A una solución de 39E (40 mg, 0,0776 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió TFA (0,4 ml). La solución se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se volvió a disolver con DCM y se volvió a concentrar (3x) para proporcionar 39F en forma de un sólido similar a una espuma. CL-EM: (IEN) m/z 393,5 (M+H)⁺.

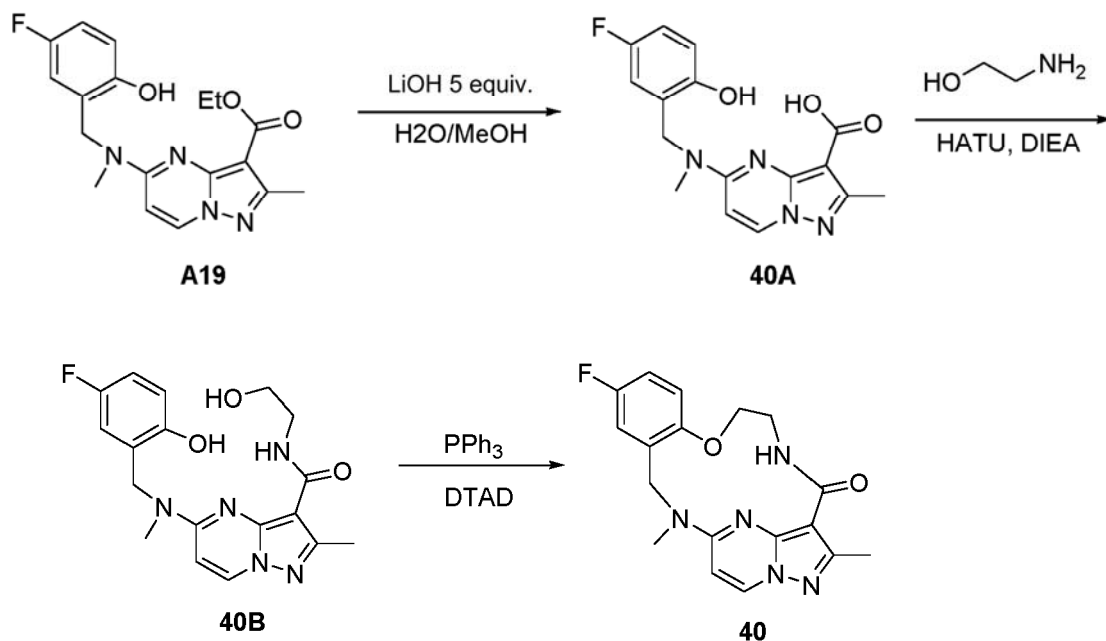
- 5 Etapa 6. A una solución de 39F (36 mg, 0,078 mmol) en 10 ml de DCM, se le añadió DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol). La solución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se añadió HATU (40,0 mg, 0,11 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una columna de sílice (MeOH al 0-5%/DCM) proporcionó el Ejemplo 39 en forma de un sólido de color blanco (6,2 mg, 23,4%). CL-EM (IEN) m/z 376,5 (M+H)⁺. EMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,31 (ddd, J = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,91 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).

15 Ejemplo 40.



El Ejemplo 40 se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

20



- 25 Etapa 1. Ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (40B). A una solución de 19A (75 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadieron LiOH (60 mg, 1,4 mmol) y H₂O (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó mediante HCl acuoso (1 N) hasta pH 2-3. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 40A. CL-EM (IEN) m/z 331,6 (M+H)⁺.

30

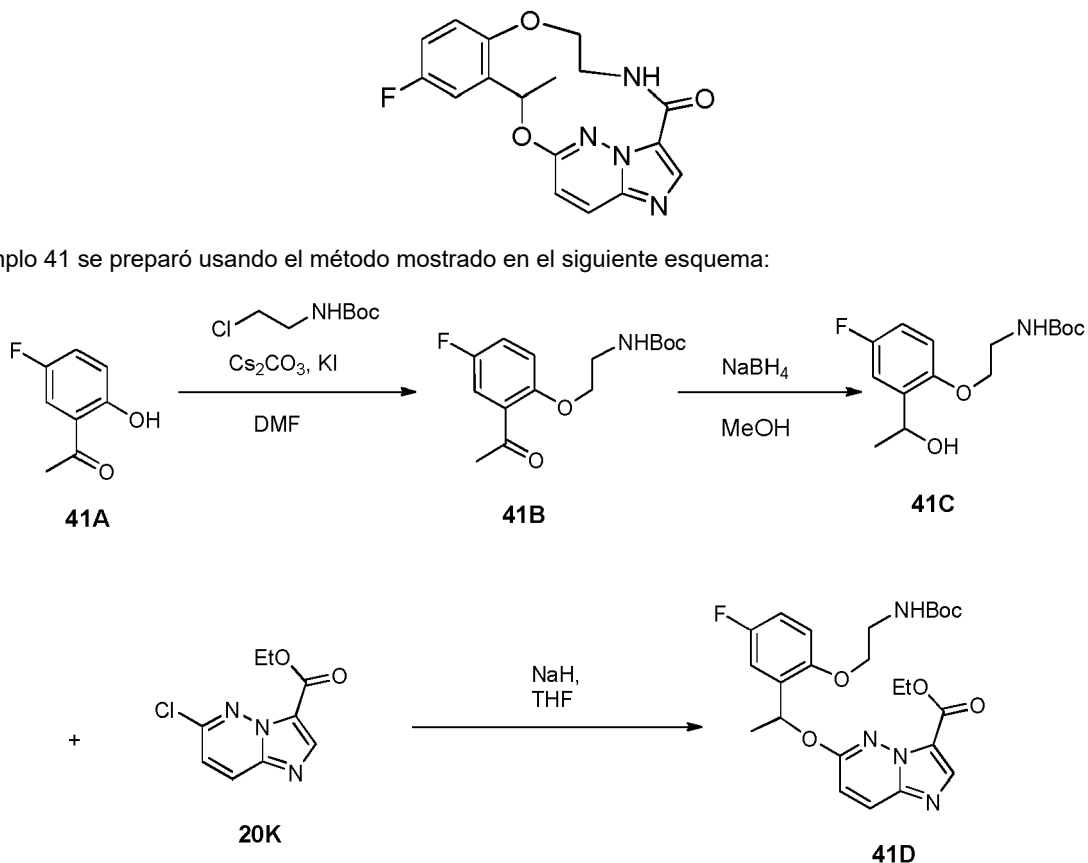
- Etapa 2. (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (40B). A una solución de 40A (140 mg, 0,42 mmol) y 2-amino-etanol (244 mg, 4 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se le añadieron DIEA (0,20 ml, 1,15 mmol) y HATU (380,0 mg, 1,0 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. Después, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N, 3 x 20 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%/DCM (10 CV) proporcionó 40B en forma de un sólido de color blanco (74 mg, 47%). CL-EM (IEN) m/z 374,3 (M+H)⁺.

35

Etapa 3. A una solución de 40B (74 mg, 0,2 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) a 0 °C, se le añadieron PPh₃ (131 mg, 0,5 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DTAD) (115 mg, 0,5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM (10 CV), seguido de TLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 40 en forma de un sólido de color blanco (15 mg). CL-EM (IEN) *m/z* 356,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 41.

El Ejemplo 41 se preparó usando el método mostrado en el siguiente esquema:



Etapa 1. Éster *tert*-butilico del ácido [2-(2-acetil-4-fluorofenoxi)etil]-carbámico (41B). A una mezcla de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-etanona (41A, 773 mg, 5,0 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido (2-cloroetil)-carbámico (1,80 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml), se le añadieron KI (2,0 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (3,26 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (5 x 10 ml) hasta que la CLEM no mostró ningún pico de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-etanona. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Después, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-30%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado 41B en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 73,8%). CL-EM (IEN) *m/z* 320,3 (M+Na)⁺.

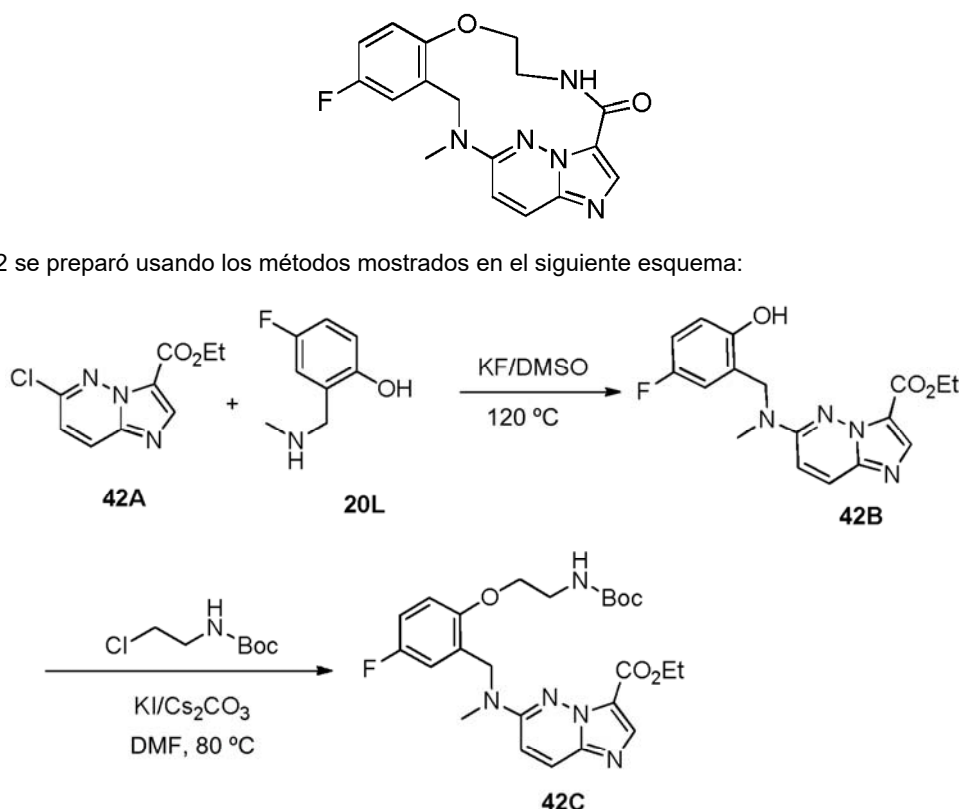
Etapa 2. (2-(4-Fluoro-2-(1-hidroxietil)fenoxi)etil)carbamatato de *tert*-butilo (41C). A una solución de 41B (1,0 g, 3,36 mmol) en MeOH (10 ml), se le añadió NaBH₄ (640 mg, 16,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,75 g, 75%). CL-EM (IEN) *m/z* 322,3 (M+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,11 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,09 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3. Éster etílico del ácido 6-{1-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluorofenil]-etoxil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico (41D). A una solución de 41C (600 mg, 2,0 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido {2-[4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-fenoxi]-etil}-carbámico (450 mg, 2,0 mmol) en THF seco (40,0 ml) a -78 °C, se le añadió NaH (60%, 80 mg, 2,0 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a -78 °C durante 4 h y se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 4 h

adicionales. Después, la mezcla se puso en el congelador a -20 °C durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con una mezcla de hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó dos veces para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (240 mg, 25%). CL-EM (IEN) *m/z* 511,6 (M+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 6,68 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Etapa 4. El compuesto 41D se convirtió en el Ejemplo 41 usando métodos análogos a los descritos en el presente documento. EM: 343,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 42.



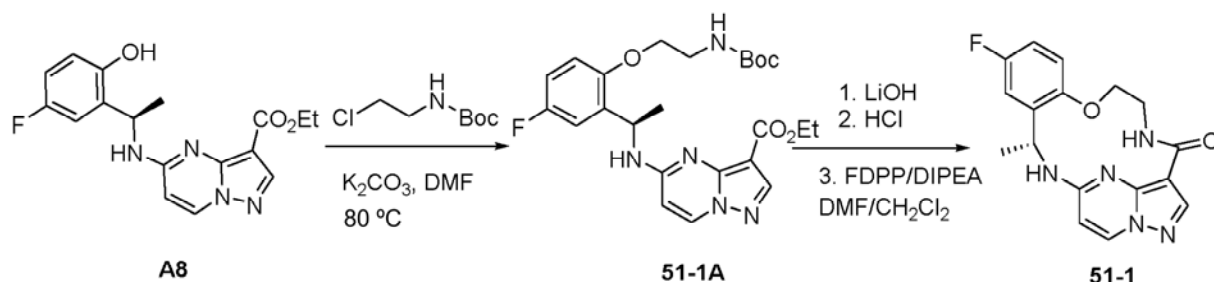
Etapa 1. Éster etílico del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42B). A una mezcla de 4-fluoro-2-metilaminometil-fenol (20L, 305,2 mg, 1,97 mmol) y éster etílico del ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42A, 230 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 ml), se le añadió KF (180 mg, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Además, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Después, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%, 10 CV) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 69%). CL-EM (IEN) *m/z* 345,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,00-6,86 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (cd, *J* = 7,2, 0,5 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (td, *J* = 7,1, 0,5 Hz, 3H).

Etapa 2. Éster etílico del ácido 6-[[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-fluoro-bencil]-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (42C). A una solución de éster etílico del ácido 6-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (2B, 200 mg, 0,58 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido (2-cloro-etil)-carbámico (209 mg, 1,16 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y KI (2,0 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-100%, 10 CV) para proporcionar 42C en forma de un sólido de color blanco (203 mg, 76%). CL-EM (IEN) *m/z* 510,1 (M+Na)⁺; RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 4,95 (s,

1H), 4,74 (s, 2H), 4,41 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3. El compuesto 42C se convirtió en el Ejemplo 42 usando métodos análogos a los descritos en el presente documento. EM: 342,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,1, 4,5$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 15,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 9,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 15,9, 1,0$ Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

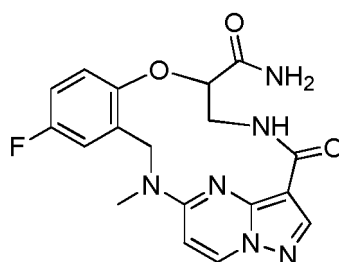
Ejemplo 51-1



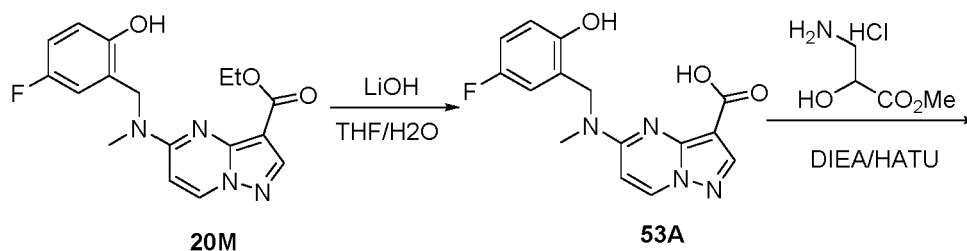
Etapa 1 A una solución de A8 (399,4 mg, 1,16 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo (260,5 mg, 1,45 mmol) en DMF (5,8 ml), se le añadió K₂CO₃ (801,6 mg, 5,80 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), 0-70 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol, 72 % de rendimiento).

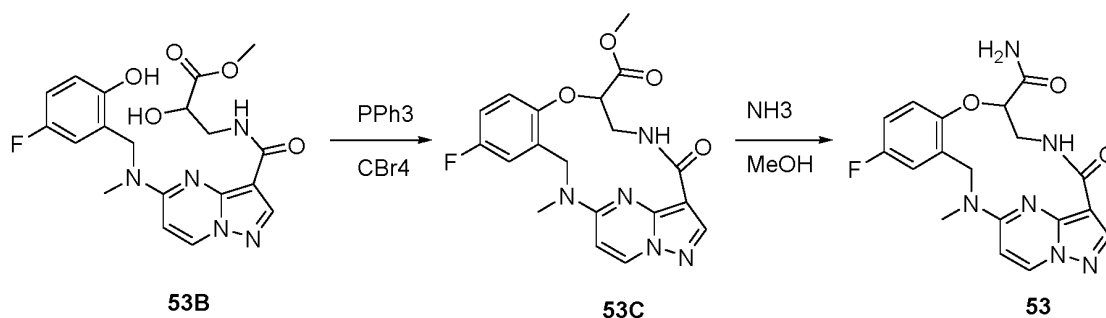
Etapa 2. A una solución de 51-1A (407,4 mg, 0,836 mmol) en MeOH (6 ml) y THF (4 ml), se le añadió una solución acuosa de LiOH (2 M, 4,0 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El matraz de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol, y después, se inactivó con una solución acuosa de HCl (2 M, 4 ml) a pH <5. La mezcla se extrajo con DCM (3x5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante una noche. A una solución del producto ácido en DCM (6 ml), se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,97 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. A una solución del producto de-Boc y FDPP (352,9 mg, 0,918 mmol) en DMF (21 ml), se le añadió base de Hunig (539,5 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,5 horas, y después, se interrumpió la reacción con una solución 2 M de Na₂CO₃ (21 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), metanol al 0-11,25% en diclorometano) para proporcionar 51-1 (164,0 mg, 0,480 mmol, rendimiento del 57,55% durante tres etapas).

Ejemplo 53.



El Ejemplo 53 se preparó usando los métodos mostrados en el siguiente esquema:





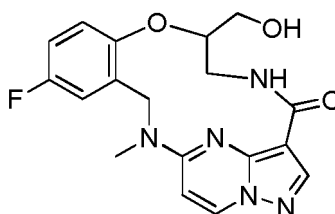
5 Etapa 1. Ácido 5-[1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etilamino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (53A). A una solución de éster etílico del ácido 5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (20 M, 300 mg, 0,87 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió LiOH (420 mg, 10 mmol), seguido de 5 ml de H₂O. La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (IEN+) *m/z* 317,4 (M+H)⁺.

15 Etapa 2. Éster metílico del ácido 3-[(5-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-amino]-2-hidroxi-propiónico (53B). A una solución de 53A (80 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxi-propiónico (70 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se le añadió DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol), seguido de HATU (140,0 mg, 0,5 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 x 20 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el sólido resultante de color blanco se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (IEN+) *m/z* 418,4 (M+H)⁺.

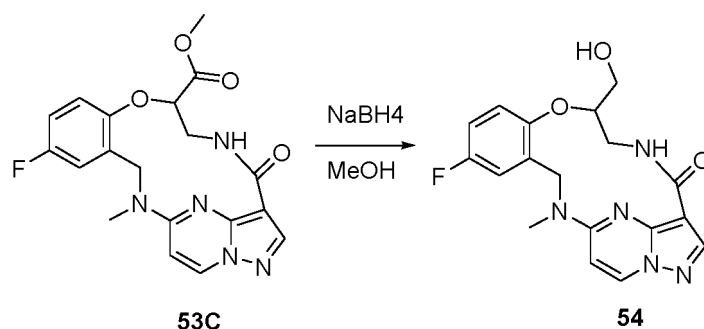
20 Etapa 3. 11-Fluoro-14-metil-4-oxo-4,5,6,7,13,14-hexahidro-1,15-etenopirazolo[4,3-f][1,4,8,10]benzoxatriazaciclotridecin-7-carboxilato de metilo (53C). A una solución de 53B (83 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió PPh₃ (263 mg, 1,0 mmol), seguido de CBr₄ (332 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en DMF (5 ml), seguido de la adición de K₂CO₃ (116,8 mg, 0,84 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C hasta la formación completa del producto deseado. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar 53C en forma de un sólido de color blanco (40 mg). CL-EM (IEN+) *m/z* 400,2 (M+H)⁺.

30 Etapa 4. A 53C (20 mg, 0,05 mmol), se le añadió NH₃ en una solución de MeOH (7 N, 2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar el Ejemplo 53 en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg). CL-EM (IEN+) *m/z* 385,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 6,2, 3,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,63 - 5,44 (m, 2H), 5,09 (dd, *J* = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 14,7, 11,0 Hz, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Ejemplo 54.

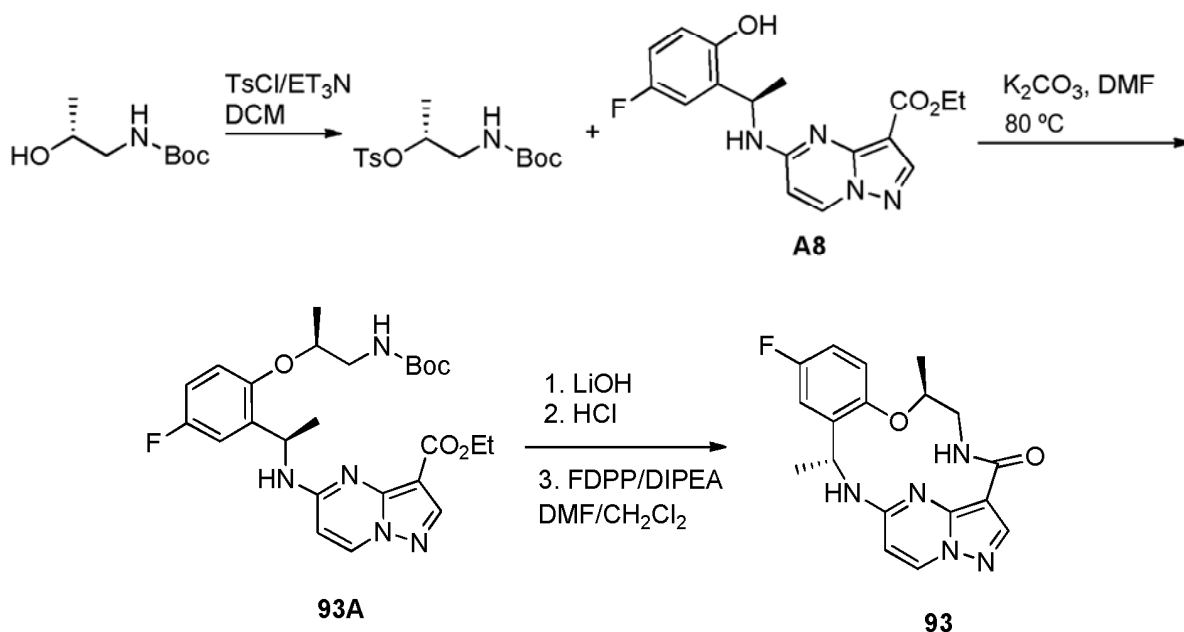


40 El Ejemplo 54 se preparó usando el método mostrado en el siguiente esquema:



A una solución del compuesto 53C (20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante columna de sílice (0-10%, MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (8 mg). CL-EM (IEN+) *m/z* 372,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,85 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,55 - 5,43 (m, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 3H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplo 93.



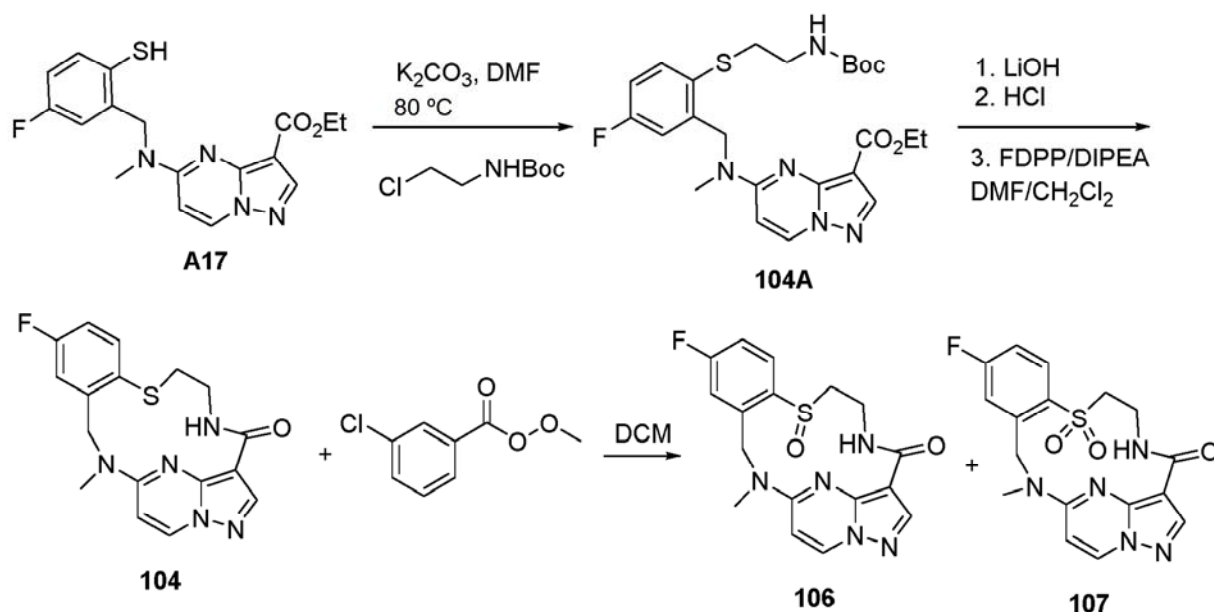
Etapa 1. A una solución de (*R*)-(2-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 5,71 mmol) y cloruro de tosilo (1,14 g, 6,00 mmol) en DCM (29 ml), se le añadió trietilamina (1,44 g, 14,28 mmol) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 48 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (40 g), acetato de etilo al 0-20% en hexano) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-ilo (1,12 g, 3,40 mmol, rendimiento del 59,54%).

Etapa 2. A una solución de A8 (100,00 mg, 0,290 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-ilo (143,50 mg, 0,436 mmol) en DMF (1,45 ml), se le añadió K₂CO₃ (200,7 mg, 1,45 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 16 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), acetato de etilo al 0-60% en hexano) proporcionó 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol, rendimiento del 22,59%).

Etapa 3. A una solución de 93A (32,90 mg, 0,0656 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (2 ml), se le añadió una solución acuosa de LiOH (2 M, 2 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El matraz de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol y después se inactivó con una solución acuosa de HCl (2 M, 2 ml) a pH <5. La mezcla se extrajo con DCM (3x5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante una noche. A una solución del producto ácido en DCM (4 ml), se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se

concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. A una solución del producto de-Boc y FDPP (27,62 mg, 0,0719 mmol) en DMF (1,6 ml), se le añadió base de Hunig (42,23 mg, 0,327 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2,5 horas, y después, se interrumpió la reacción con una solución 2 M de Na₂CO₃ (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 min, después se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), metanol al 0-10% en diclorometano) para proporcionar 93 (10,1 mg, 0,0284 mmol, rendimiento del 43,49% durante tres etapas).

Ejemplos 104, 106 y 107



Etapla 1. A una solución de A17-HCl (38 mg, 0,096 mmol) y (2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo (12,9 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,5 ml), se le añadió K₂CO₃ (33,1 mg, 0,24 mmol) y se calentó a 80 °C con agitación durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (3 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), acetato de etilo al 0-60% en hexano) proporcionó 104A (20,8 mg, 0,0413 mmol, rendimiento del 86,3 %).

Etapla 2. 104 se preparó de acuerdo con el Método general C a partir del 104A en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 3. A una solución de 104 (4,6 mg, 0,0129 mmol) en DCM (0,3 ml), se le añadió 3-clorobenzoato de metilo (2,2 mg, 0,0129 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos seguido de la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (3 ml) y la extracción con DCM (4 x 4 ml). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (sistema ISCO, sílice (12 g), metanol al 0-12,5% en diclorometano) proporcionó 106 (0,5 mg, rendimiento del 10,4%) y 107 (1,7 mg, rendimiento del 33,9%).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el presente documento, especialmente los Métodos generales A, B y C como se describen en el presente documento.

Ej.	Datos analíticos
11-1	EM: 377,7 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 9,2, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 16,2, 8,7 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
20	EM: 342,2 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,43 (dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 14,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,48 (dt, J = 10,2, 4,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 2 H), 3,81 - 3,87 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,38 - 3,46 (m, 1 H).
39	CL-EM (IEN) m/z 376,5 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,51 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 8,9, 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,31 (ddd, J = 10,9, 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,91 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Datos analíticos
40	EM: 356,5 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 9,0, 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 15,1, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).
41	EM: 343,2 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
42	EM: 342,5 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 15,8, 1,6 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 15,9, 1,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).
43	EM: 356,6 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,96 (ddd, J = 9,0, 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 4,43 (dt, J = 10,0, 4,4 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J = 10,3, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,0, 0,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
44	EM: 370,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,28 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 6,98 - 7,09 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,51 (m, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 2H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 1,58 - 1,81 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
45	EM: 370,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,87 - 8,98 (m, 1H), 8,69 - 8,79 (m, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 3H), 5,09 - 5,18 (m, 1H), 4,61 - 4,69 (m, 1H), 4,50 - 4,56 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 4,16 (d, J = 15,30 Hz, 1H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 1,23 - 1,27 (m, 6H).
46	EM: 368,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,35 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 15,1, 1,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 10,22, 4,25 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,08 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 15,30 Hz, 1H), 4,02 - 4,10 (m, 2H), 3,79 - 3,92 (m, 1H), 1,12 - 1,16 (m, 1H), 1,03 - 1,08 (m, 2H), 0,81 - 0,86 (m, 1H).
47	EM: 372,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,25 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,51 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 10,9, 6,8, 4,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 2H), 3,91 (dt, J = 15,2, 5,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,82 (m, 3H), 3,39 - 3,51 (m, 1H).
48	EM: 356,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,64 - 5,73 (m, 1H), 4,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
49	EM: 324,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,83 - 3,90 (m, 1H), 3,54 - 3,61 (m, 3H), 3,38 - 3,46 (m, 1H).
50	EM: 328,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,80 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 8,89 (t, J = 6,00 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 2H), 6,39 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 5,13 - 5,21 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 3,87 - 4,00 (m, 4H).
51	EM: 342,3 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d con CD ₃ OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 7,6, 3,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,75 (td, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,09 (tdd, J = 9,6, 6,4, 3,9 Hz, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
51-1	EM: 342,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (d a, J = 5,21 Hz, 1H), 8,77 (d a, J = 6,86 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,41 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 6,36 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 5,63 (dd a, J = 6,86, 5,49 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 10,15, 3,98 Hz, 1H), 4,01 (td, J = 9,61, 3,84 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 10,09, 3,74 Hz, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,14 Hz, 3H).
52	EM: 376,5 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,92 (s, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 9,2, 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,26 (m, 1H), 6,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,14 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,74 (d, J = 7,3 Hz, 3H).
55	EM: 385,6 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,24 - 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,31-5,05 (m, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
56	EM: 372,3 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 6,5, 1,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 13,1, 9,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
57	EM: 371,4 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,49 (c, J = 7,3 Hz, 2H).

ES 2 933 350 T3

(continuación)

Ej.	Datos analíticos
58	EM: 358,5 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 6,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,11 - 4,85 (m, 3H), 4,20 (dd, J = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 14,0, 9,9 Hz, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 3H), 3,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H).
59	EM: 386,1 (M+H) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,97 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 8,6, 3,2 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 3,90 (t, J = 9,33 Hz, 2H), 3,66 (s, 3 H).
60	EM: 371,1 (MH) ⁺ ; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,98 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,44 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,18 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 6,94 (td, J = 8,5, 3,2 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 2 H).
61	EM: 343,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,22 (dd, J = 6,87, 2,86 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 3,44 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,59, 2,86 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,44 (dd, J = 14,89, 1,72 Hz, 1H), 4,69 (ddd, J = 10,88, 8,59, 4,58 Hz, 1 H), 4,32 - 4,39 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 15,47 Hz, 1 H), 3,80 - 3,88 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,41 - 3,49 (m, 1H).
62	EM: 371,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 - 8,80 (m, 2H), 8,08 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 2,74 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,78, 2,74 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 2 H), 4,57 - 4,68 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 6,59 Hz, 3 H), 1,22 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).
66	EM: 368,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (dd, J = 6,87, 2,86 Hz, 1 H), 9,02 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 9,74, 2,86 Hz, 1H), 6,97 - 7,08 (m, 2 H), 6,41 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 4,68 - 4,80 (m, 1 H), 4,48 (dt, J = 10,60, 4,15 Hz, 1 H), 4,05 (ddd, J = 10,45, 8,45, 4,01 Hz, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 1,26 - 1,38 (m, 1 H). 0,63 (tt, J = 8,74, 4,44 Hz, 1 H), 0,37 - 0,49 (m, 2 H), 0,28 (dc, J = 9,31, 4,53 Hz, 1 H).
67	EM: 370,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,75 (d a, J = 6,30 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H), 7,06 (dt, J = 9,16, 1,43 Hz, 1 H), 6,98 - 7,02 (m, 2 H), 6,39 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,13 (ddd, J = 10,02, 7,73, 1,72 Hz, 1 H), 4,51 (dt, J = 9,88, 3,65 Hz, 1 H) 3,94 (td, J = 9,88, 3,72 Hz, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,39 - 3,43 (m, 1 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,30 Hz, 3 H), 0,68 (d, J = 6,30 Hz, 3 H).
75	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,73 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 4,30 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 6,68 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,75 (d a, J = 14,32 Hz, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 4,22 (d a, J = 6,87 Hz, 1 H), 4,05 (d a, J = 14,89 Hz, 1 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 1 H), 1,98 - 2,17 (m, 2 H).
76-1	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,68 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,96 - 7,00 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,65 - 5,74 (m, 1 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 1,98-2,17 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,45 Hz, 3 H).
84	EM: 358,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (d, J = 6,79 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 2,61 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,85, 2,68 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,85 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 5,62 (quint., J = 6,90 Hz, 1 H), 4,52 (dt, Y=10,15, 3,98 Hz, 1 H), 3,98 - 4,11 (m, 1 H), 3,80 - 3,92 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 7,07 Hz, 3 H).
85	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (d a, J = 5,49 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 7,14 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 2 H), 6,37 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 5,33 - 5,45 (m, 1 H), 4,51 (dt, J = 10,15, 3,43 Hz, 1 H), 3,98 (td, J = 9,88, 3,84 Hz, 1 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 3,39 (td, J = 9,61, 2,74 Hz, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 1,62 - 1,76 (m, 1 H), 0,87 (t, J = 7,14 Hz, 3 H).
86	EM: 382,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (dd, J = 7,16, 2,00 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 7,45 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 3 H), 6,38 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,47 (ddd, J = 10,60, 7,16, 1,15 Hz, 1 H), 4,54 (dt, J = 10,17, 3,79 Hz, 1 H), 4,01 (td, J = 9,59, 3,72 Hz, 1 H), 3,80 - 3,90 (m, 1 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 2,66 - 2,77 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,83 (d a, J = 2,29 Hz, 3 H), 1,55 - 1,73 (m, 2 H).
87	EM: 346,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H), 7,01 - 7,08 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 5,64 (dd, J = 15,09, 1,37 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 14,82 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H).
88	EM: 404,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (dd, J = 6,87, 2,86 Hz, 1 H), 9,26 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 4 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,16, 3,44 Hz, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 4,56 (dt, J = 10,31, 4,01 Hz, 1 H), 4,08 - 4,14 (m, 1 H), 3,87 (ddt, J = 13,75, 7,59, 3,94, 3,94 Hz, 1 H), 3,44 - 3,49 (m, 1 H).

(continuación)

Ej.	Datos analíticos
89	EM: 382,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,76 (dd, J = 7,45, 2,29 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,09 (dt, J = 9,74, 1,72 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 6,30, 1,72 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,56 - 5,63 (m, 1 H), 4,51 (dt, J = 10,17, 3,79 Hz, 1 H), 3,99 (td, J = 9,59, 3,72 Hz, 1 H), 3,86 (ddt, J = 13,75, 7,45, 3,72, 3,72 Hz, 1 H), 3,38 - 3,43 (m, 1 H), 1,94 (ddd, J = 13,89, 7,88, 6,30 Hz, 1 H), 1,44 (dt, J = 14,03, 7,30 Hz, 1 H), 0,63 - 0,73 (m, 1 H), 0,37 - 0,45 (m, 1 H), 0,27 - 0,34 (m, 1 H), 0,18 (dc, J = 9,24, 4,75 Hz, 1H), -0,12 - -0,04 (m, 1H).
90	EM: 372,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- ³ /4) δ ppm 8,68 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,36 (t, J = 4,01 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 9,45, 3,15 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,17, 4,58 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 6,30 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 5,45 (d, J = 4,58 Hz, 1 H), 4,12 - 4,25 (m, 2 H), 4,05 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 3,60 - 3,67 (m, 1 H), 3,28 - 3,31 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,87 Hz, 3 H).
91	EM: 372,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,70 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 8,31, 2,00 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 2 H), 6,34 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,60 (quint., J = 7,02, 7,02, 7,02, 7,02, 1,72 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 4,01 Hz, 1 H), 4,42 (d a, J = 10,88 Hz, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 1,41 (d, J = 7,45 Hz, 3 H).
92	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,41 (dd, J = 6,01, 3,72 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,14 (dd, J = 9,74, 3,44 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 9,17, 4,58 Hz, 1 H), 6,96 (ddd, J = 9,17, 8,02, 3,44 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,63 - 5,74 (m, 1 H), 4,77 - 4,89 (m, 1 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 6,87 Hz, 3 H), 1,19 (d a, J = 6,30 Hz, 3 H).
93	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,82 (dd, J = 8,02, 2,29 Hz, 1 H), 8,81 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,12 (dd, J = 9,45, 3,15 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 6,36 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,53 (quint., J = 6,87, 6,87, 6,87, 6,87, 1,15 Hz, 1 H), 4,45 - 4,52 (m, 1 H), 3,90 (ddd, J = 13,46, 8,31, 4,01 Hz, 1 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 1,46 (d, J = 6,30 Hz, 3 H), 1,44 (d, J = 7,45 Hz, 3 H).
94	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,49 (dd, J = 7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,45, 3,15 Hz, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,54 (dd, J = 14,89, 1,72 Hz, 1 H), 4,55 (ddd, J = 7,59, 5,87, 4,30 Hz, 1 H), 4,08 (d, J = 14,89 Hz, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,16 (ddd, J = 13,60, 7,88, 3,15 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,30 Hz, 3 H).
95	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,25 (dd, J = 9,45, 3,15 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,95 - 7,00 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,68 (dd, J = 14,89, 1,15 Hz, 1 H), 4,34 (dd, J = 9,45, 1,43 Hz, 1 H), 4,24 - 4,30 (m, 1 H), 4,10 (d, J = 14,89 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 9,74, 4,01 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,36 (d, J = 6,87 Hz, 3 H).
96	EM: 372,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 8,27 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,15 (d a, J = 6,59 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 1 H), 6,66 (d, J = 8,23 Hz, 1 H), 5,11 (s a, 1 H), 4,28 (s a, 2 H), 4,15 (s a, 1 H), 4,06 (s a, 1 H), 3,90 (s a, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,29 (s a, 1 H).
97	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,49 (dd, J = 7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 9,74, 2,86 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,54 (dd, J = 14,89, 1,72 Hz, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 4,08 (d, J = 15,47 Hz, 1 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,16 (ddd, J = 13,46, 7,73, 2,86 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,30 Hz, 3 H).
98	EM: 358,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,76 (dd, J = 7,45, 2,29 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 6,99 - 7,04 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 5,57 - 5,66 (m, 1 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 4,52 (dt, J = 10,17, 3,79 Hz, 1 H), 3,99 (td, J = 9,74, 4,01 Hz, 1H), 3,87 (ddt, J = 13,82, 7,52, 3,94, 3,94 Hz, 1 H), 3,71 (ddd, J = 11,17, 8,31, 6,30 Hz, 1 H), 3,59 (dt, J = 11,17, 5,01 Hz, 1 H), 3,36 - 3,45 (m, 1H).
99	EM: 372,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 8,40 (t, J = 4,01 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,09 (dd, J = 9,16, 2,86 Hz, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 6,42 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 5,63 - 5,72 (m, 1 H), 5,16 (t, J = 5,44 Hz, 1 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,65 (ddd, J = 11,17, 8,31, 6,30 Hz, 1 H), 3,53 - 3,61 (m, 2 H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 2,00 - 2,18 (m, 2 H).
100	EM: 356,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,46 (dd, J = 7,16, 2,58 Hz, 1 H), 8,77 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 9,74, 2,29 Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,74 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 6,20 - 6,30 (m, 1 H), 4,50 (dt, J = 10,31, 4,01 Hz, 1 H), 4,05 (ddd, J = 10,31, 9,16, 4,01 Hz, 1 H), 3,85 (ddt, J = 13,68, 7,52, 3,72, 3,72 Hz, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 4 H), 1,53 (d, J = 7,45 Hz, 3 H).
101	EM: 400,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,58 (dd, J = 7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,16, 2,86 Hz, 1 H), 7,00 - 7,14 (m, 2 H), 5,61 (dd, J = 14,61, 1,43 Hz, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 12,60 Hz, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 2 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H).
102	EM: 327,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,58 - 9,70 (m, 1 H), 9,09 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 9,74, 2,86 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,45 Hz, 1 H), 6,84 - 6,97 (m, 2 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 3,90 - 4,06 (m, 3 H), 3,42 - 3,64 (m, 3 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H).
103	EM: 341,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,04 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 8,56 (t, J = 4,01 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 9,74, 2,86 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 6,87 Hz, 1 H), 6,81 - 6,96 (m, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,63 (m, 4 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 2 H).

(continuación)

Ej.	Datos analíticos
104	EM: 358,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,79 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 8,70 (dd, J=7,45, 2,86 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,59 (dd, J=8,59, 5,73 Hz, 1 H), 7,10 (td, J=8,59, 2,86 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=10,02, 2,58 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J=15,75, 1,43 Hz, 1 H), 4,17 (d, J=16,04 Hz, 1 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,18 - 3,23 (m, 1 H).
105	EM: 411,2 (M+H) ⁺ .
106	EM: 374,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,84 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 8,09 - 8,19 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,35 (td, J=8,45, 2,58 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J=10,31, 2,29 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 5,75 (d, J=16,61 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=16,61 Hz, 1 H), 4,11 - 4,15 (m, 1 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H).
107	EM: 390,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,83 (d, J=8,02 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=9,16, 5,73 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,82 (t a, J=5,16 Hz, 1 H), 7,39 (td, J=8,59, 2,86 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,84 (d, J=7,45 Hz, 1 H), 5,37 - 5,54 (m, 1 H), 4,61 - 4,76 (m, 1 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 5H), 3,46 - 3,54 (m, 1H).
108	EM: 371,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (d a, J=6,87 Hz, 1 H) 9,09 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=9,74, 2,86 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J=9,16, 4,58 Hz, 1 H) 6,78 - 6,88 (m, 1 H) 4,44 (ddd, J=8,88, 5,44, 4,01 Hz, 1 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,47 - 3,53 (m, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 1,43 (d, J=6,30 Hz, 3 H).
109	EM: 371,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,43 (d, J=2,29 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=9,17, 2,86 Hz, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 2 H) 6,34 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 5,61 - 5,73 (m, 1 H) 4,37 (dd, J=10,31, 4,01 Hz, 1 H) 4,00 (ddt, J=8,45, 4,30, 2,22, 2,22 Hz, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 1,48 (d, J=6,87 Hz, 3 H) 1,42 (d, J=7,45 Hz, 3 H).
110	EM: 371,2 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,95 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=6,87 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,16 (dd, J=9,45, 3,15 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 1 H) 6,34 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 5,67 (quint., J=7,02, 7,02, 7,02, 7,02, 1,72 Hz, 1 H) 4,35 (dd, J=9,45, 1,43 Hz, 1 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 3,93 (dd, J=9,74, 4,01 Hz, 1 H) 1,47 (d, J=7,45 Hz, 3 H) 1,37 (d, J=6,87 Hz, 3 H).
111	EM: 371,2 (M+H) ⁺ .
112	EM: 345,2 (M+H) ⁺ .

Se preparan ejemplos adicionales usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo biológico 1: Ensayos bioquímicos de quinasa.

5

La inhibición de la enzima MET/ALK/AXL/TRK puede medirse mediante el ensayo fluorométrico continuo Omnia (Invitrogen Inc.). Las reacciones se llevan a cabo en volúmenes de 50 µl en placas de 96 pocillos a 30 °C. Las mezclas contienen dominio quinasa diana recombinante humana 1 nM, péptido fosfoaceptor 2 µM, compuesto de prueba (11 dosis, diluciones en serie de 3 veces, DMSO final al 2 %) o solo DMSO, DTT 0,2 mM y MgCl₂ 10 mM en Hepes 20 mM, pH 7,5 y las reacciones se inician mediante la adición de ATP (concentración final de 100 µM) después de una preincubación de 20 min. Las velocidades iniciales de formación de fosfopéptidos se miden durante 20 min usando un lector de microplacas Tecan Safire con configuraciones de longitud de onda de 360 nm para excitación y 485 nm para emisión. Los valores de K_i se calculan ajustando los datos a la ecuación para la inhibición competitiva utilizando el método de regresión no lineal (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA).

15

Ejemplo biológico 2: Ensayos ELISA de fosforilación de quinasa celular

Los experimentos se realizan basándose en los procedimientos descritos en la publicación (Christensen, J. *et al.*, "Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma", Mol. Cancer Ther. 2007, 6 (12): 3314-3322.) Todos los experimentos se realizan en condiciones estándar (37 °C y CO₂ al 5 %). Los valores de CI₅₀ se calculan ajustando la curva de concentración/respuesta usando un método de cuatro parámetros basado en Microsoft Excel. Las células se siembran en placas de 96 pocillos en medio suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 % y se transfieren a medio sin suero [con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,04 %] después de 24 h. En experimentos que investigan la fosforilación RTK dependiente de ligando, se añaden los factores de crecimiento correspondientes durante un máximo de 20 min. Después de la incubación de las células con un inhibidor durante 1 h y/o ligandos apropiados durante los tiempos designados, las células se lavan una vez con HBSS suplementado con 1 mmol/l de Na₃VO₄, y se generan lisados de proteínas a partir de células. Posteriormente, la fosforilación de proteína quinasas seleccionadas se evalúa mediante un método ELISA de tipo sándwich usando anticuerpos de captura específicos para recubrir placas de 96 pocillos y un anticuerpo de detección específico para restos de tirosina fosforilados. Las placas recubiertas con anticuerpos (a) se incuban en presencia de lisados de proteínas a 4 °C durante la noche, (b) se lavan siete veces en Tween 20 al 1 % en PBS, (c) se incuban en un anticuerpo anti-fosfotirosina total (PY-20) conjugado con peroxidasa de rábano picante (1:500) durante 30 min, (d) se lavan siete veces de nuevo, (e) se incuban en sustrato de peroxidasa de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (Bio-Rad) para iniciar una reacción colorimétrica que se detiene añadiendo H₂SO₄ 0,09 N y (f) se midió la absorbancia en 450 nm usando un espectrofotómetro. Las líneas celulares que se usan para

35

quinasas individuales incluyen A549 para MET, Karpas 299 para ALK, 293-AXL para AXL, PAET RKA para TRKA y PAE-TRKB para TRKB.

Ejemplo biológico 3: Ensayos de unión a quinasa.

Los ensayos de unión a quinasa se realizaron en DiscoverRx usando el protocolo KINOMEScan K_d general (Fabian, M. A. *et al.*, "A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors", Nat. Biotechnol. 2005, 23(3):329-36). Para la mayoría de los ensayos, se prepararon cepas del fago T7 de quinasa marcada en un hospedador *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivó *E. coli* hasta la fase logarítmica y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32 °C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los desechos celulares. Las quinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección mediante qPCR. Se trataron microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos biotinilados de molécula pequeña durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de unión. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1 %, Tween 20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y reducir la unión de fagos inespecífica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando quinasas, perlas de afinidad con ligando y compuestos de prueba en tampón de unión 1x (SeaBlock al 20 %, PBS 0,17x, Tween 20 al 0,05 %, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, Tween 20 al 0,05 %). Las perlas después se volvieron a suspender en tampón de elución (PBS 1x, Tween 20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 μ M) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en las fracciones eluidas se midió mediante qPCR. Los resultados de los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 2. Con este método, el Ejemplo 20 también tuvo una afinidad de unión con la quinasa PLK4 (K_d 2,9 nM).

Tabla 2.

Ej.	TRKA K_d (nM)	TRKB K_d (nM)	TRKC K_d (nM)	JAK1 K_d (nM)	JAK2 K_d (nM)	JAK3 K_d (nM)	ALK K_d (nM)	ROS1 K_d (nM)
11-1	1900						>30000	1900
20	0,031	0,18	0,30	>1000	4,8	120	80	21
39	0,23				27		180	4,7
40							600	410
41	6,00			280	2,6	33	200	
42	0,088							
43	0,086				3,7			
45	0,082				7,8			
49	0,14				24			
50	0,20				0,57			
51	0,065			65	0,15	4,3		
51-1	0,051			37	0,048	1,8	6,8	0,73
52	6,5						270	62
75	0,015				6,5			
92					0,12		8,2	
93					0,082		5,7	
98					0,74		14	
103					1,9		28	

Ejemplo biológico 4: Ensayo de proliferación celular Ba/F3.

Los ensayos de proliferación celular TRKA Ba/F3 se realizaron mediante ACD (Advanced Cellular Dynamics). Las líneas celulares Ba/F3 se mantuvieron en medios de cultivo RPMI-1640 que contenían suero bovino fetal al 10 % y antibióticos. Se recogieron las células en fase de crecimiento logarítmico y se distribuyeron 5.000 células en cada pocillo de una placa de 384 pocillos en 50 μ l de medio de crecimiento. Se añadieron cincuenta nanolitros del compuesto diluido a los pocillos apropiados, por duplicado, y las células se cultivaron durante 48 horas a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. La viabilidad se determinó añadiendo 15 μ l de CellTiter-Glo y midiendo la luminiscencia, que se informa como unidades relativas de luz (RLU) medidas en recuentos por segundo. Los datos (RLU) para cada compuesto se normalizaron a la respuesta máxima promedio obtenida en presencia de vehículo (DMSO) solo. Estos datos se usaron para derivar el porcentaje de inhibición (100 - % de respuesta máxima) y el promedio de dos puntos de datos/concentración se usó para calcular el valor de Cl_{50} (concentración que provoca una inhibición de la mitad de la máxima de la supervivencia celular) a través de un análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este método, el Ejemplo 20 inhibió la proliferación celular de células TRKA Ba/F3 con una Cl_{50} de 3,0 nM. Los datos de los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 5: Ensayo de proliferación celular y creación de líneas celulares estables EML4-ALK Ba/F3.

El gen EML4-ALK de tipo silvestre (variante 1) se sintetizó en GenScript y se clonó en el plásmido pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences, Inc). La línea celular de tipo silvestre Ba/F3-EML4-ALK se generó infectando células Ba/F3 con lentivirus que contenían EML4-ALK de tipo silvestre. Las líneas celulares estables se seleccionaron mediante tratamiento con puomicina, seguido de la retirada de IL-3. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante la noche antes del tratamiento con el compuesto. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo de los fabricantes después de 48 horas de incubación de diversas concentraciones de compuesto. Las determinaciones de CI_{50} se realizaron usando el programa informático Graph-Pad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA.). Los datos de los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 6: Ensayos de proliferación celular.

Las células de las líneas celulares colorrectales KM 12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) se cultivaron en medio DMEM, suplementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomycin. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo de los fabricantes después de 72 horas de incubación. Las determinaciones de CI_{50} se realizaron usando el programa informático GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Como alternativa: Las células de la línea celular colorrectal KM12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) se cultivaron en medio DMEM, suplementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomycin. Se cultivaron células de la línea celular de trombocitemia esencial SET-2 (que albergan la mutación puntual JAK2 V618F endógena) o la línea celular de linfoma de células T Karpas-299 (que albergan el gen de fusión NPM-ALK endógeno) en medio RPMI, suplementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomycin. Se sembraron 5000 células en una placa blanca de 384 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. La proliferación celular se midió usando el ensayo de detección de ATP basado en luciferasa CellTiter-Glo (Promega) siguiendo el protocolo de los fabricantes después de 72 horas de incubación. Las determinaciones de CI_{50} se realizaron usando el programa informático GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA).

Los datos de los compuestos probados en estos ensayos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Ej.	Prolif. celular KM 12. CI_{50} (nM)	Prolif. celular SET2. CI_{50} (nM)	Prolif. celular Karpas 299. CI_{50} (nM)	Prolif. celular EML4-ALK Ba/F3. CI_{50} (nM)
11-1	>10000	>10000	>10000	
20	0,86	2000	1000	
39	3,8	8800	3800	
40	204	>10000	>10000	
41	118	1500	3900	
42	4,0	2000	3400	
43	2,6	1700	2800	
44	9,9	2030	4100	
45	0,35	8000	>10000	
46	1,5	7000	7100	
47	31	>10000	>10000	
48	62	6000	6000	
49	6,7	7000	3900	
50	74	6000	4100	
51	3,2	425	832	
51-1	1,3	234	289	248
52	52	3600	7800	
59	>1000			
60	>1000			
61	0,6	3747	3900	
62	0,9		4000	
66	17,5	1543	1900	
67	2,8	1231	1200	
75	0,6	4436	3900	
76-1	5,8	1003	3800	

(continuación)

Ej.	Prolif. celular KM 12. Cl ₅₀ (nM)	Prolif. celular SET2. Cl ₅₀ (nM)	Prolif. celular Karpas 299. Cl ₅₀ (nM)	Prolif. celular EML4-ALK Ba/F3. Cl ₅₀ (nM)
84	0,8	3146	4200	
85	0,9	928	1080	
86		1998	1000	
87	0,3	2734	1591	
88	50,4	1900	3129	
89	0,2	859	1398	
90	1,8	5911	1653	
91	1,8	1536	961	
92	0,3	142	88,7	78,6
93	0,5	242	23,7	21,1
94	0,2	>10000	>10000	
95	0,4	2673	4107	
96	0,6	6000	5000	
97	0,3	6500	1419	
98	7,4	808	281	
99	6,3	6848	506	
100	0,6	5834	5364	
101	>1000	6000	>10000	
102	1,2	2450	2304	
103	15	>10000	1956	
104	0,3	2353	5747	
105	500	>10000	>5000	
106	176	>10000	>10000	
107	75,6	3000	>10000	
108	3,6	870	619	
109	0,86	398	225	
110	0,7	219	163	
111	76	1996	329	

Ejemplo biológico 7: Estudios de mecanismo de acción celular-TRKA y ensayos de fosforilación de dianas de señal posterior.

- 5 Las células de las líneas celulares colorrectales KM 12 (que albergan el gen de fusión TPM3-TRKA endógeno) se cultivaron en medio DMEM, suplementado con suero fetal bovino al 10 % y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina. Se sembró un millón de células en una placa de 6 pocillos durante 24 horas antes del tratamiento con los compuestos. Las células se lavaron con 1xPBS y se recogieron después de 5 horas de tratamiento y se lisaron en tampón RIPA (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %, desoxicolato al 0,5 %, SDS al 0,1 %) suplementado con EDTA
- 10 10 mM, inhibidores de proteasa y fosfatasa Halt (Thermo Scientific). Los lisados de proteínas (20 µg) se resolvieron en geles prefabricados Bolt Bis-Tris al 4-12 % con tampón de ejecución MES (Life Technologies), se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad) y se detectaron con anticuerpos dirigidos a TRK A fosforilado (Cell Signaling Technology), Y496, Y680, Y681, clon C50F3; dilución 1:1000), TRK A total (Santa Cruz Biotechnology, sc-11; clon C-14, dilución 1:2000), AKT fosforilada (Cell signaling, S473, D9E, N.º 9271; dilución 1:5000), AKT total (Cell Signaling Technology, 40D4; dilución 1:2000), ERK fosforilado (Cell Signaling Technology, Thr 202/204, D13.14.4E, N.º 4370; dilución 1:2000), ERK total (Cell Signaling Technology; dilución 1:1000) y tubulina (Sigma, T4026, dilución 1:5000). Los anticuerpos se incubaron normalmente durante la noche a 4 °C con agitación suave, seguido de lavados e incubación con los anticuerpos secundarios conjugados con HRP apropiados. Las membranas se expusieron a sustrato quimioluminiscente durante 5 min a temperatura ambiente
- 20 (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Las imágenes se obtuvieron con un C-Digit Imaging System (LI-COR Biosciences). La densidad relativa de las bandas se obtuvo directamente a través de Image Studio Digits de LICOR. Los valores de concentración semiinhibidora (Cl₅₀) se calcularon usando un análisis de regresión no lineal a través del programa informático GraphPad Prism (GraphPad, Inc., San Diego, CA). Con este método, el Ejemplo 20 inhibió la autofosforilación de TPM3-TRKA con una Cl₅₀ de 1,07 nM y la fosforilación de sus objetivos de señalización aguas
- 25 abajo AKT y ERK con Cl₅₀ de 2,80 nM y 2,00 nM, respectivamente, en células KM12.

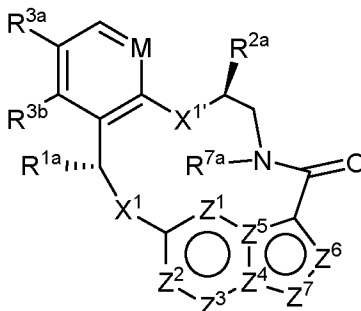
Ejemplo biológico 8: Ensayos de actividad caspasa.

- 30 Las células KM12 se mantuvieron en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % y antibióticos. Se sembraron 500.000 células en una placa de 12 pocillos y se introdujeron diversas concentraciones de compuestos durante 72 horas. Para el tratamiento con estaurosporina, Se añadieron 500 nM de STS en un tiempo de 60 horas y una incubación de 12 horas como control positivo. Todas las células se recogieron y se lavaron con 1xPBS dos veces y después se lisaron en un tampón de lisis (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, KCl 10 mM, EDTA 5 mM, NP40 al 1 %)

5 suplementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa Halt (Thermo Scientific). Para ensayos de caspasa, se incubaron aproximadamente 20 μ l (20 μ g) de lisado celular con 20 μ l de reactivo caspase3 glo (Promega), midiendo la actividad enzimática por la liberación de luminiscencia después de 20 min de incubación a 37 °C. Para la transferencia western, los lisados celulares se hirvieron y se analizaron mediante SDS-PAGE/inmunotransferencia usando PARP o anticuerpos de actina. Con este método, El Ejemplo 20 indujo la apoptosis de las células KM 12.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



VII

en donde

M es CH o N;

X¹ y X^{1'} son independientemente -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- o -N(R^k)-;

cada R^{1a} y R^{2a} es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^a u -OR^a en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, -NHC(O)Nalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Nalquilo C₁₋₄, -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)Oalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)C(O)Oalquilo C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -Salquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -CN o -CF₃;

R^{7a} es H, alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está de manera independiente opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo o heterocicloalquilo monocicloalquilo;

cada R^k es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico; donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo mono o bicíclico en R^k está de manera independiente opcionalmente sustituido con deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u -OR^a;

en donde cada R^a y R^b es independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo; y

cada Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es independientemente N, NH o C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es independientemente H, deuterio, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fenilo), -NH(heteroarilo), CN o -CF₃, con la condición de que al menos uno de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ o Z⁷ es N o NH; y

m' es 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N y Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H y X¹ es -N(R^k)-.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -N(R^k)- y X^{1'} es -O-.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde M es CH, Z¹, Z⁴ y Z⁷ son N, Z², Z³, Z⁵ y Z⁶ son C(R^x), en donde cada R^x cuando está presente es H, X¹ es -C(R^{1a})(R^{2a})- y X^{1'} es -O-.

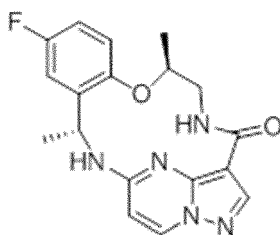
7. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{k'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroximetil-propilo y N-metil-pirrol-3-ilo.

5 8. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{k'}$ es H o metilo.

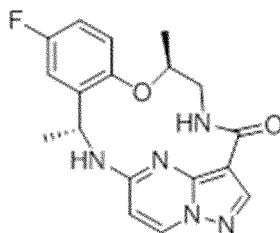
9. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H.

10 10. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3a} es flúor.

15 11. El compuesto una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula



20 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que tiene la fórmula



13. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de cáncer, dolor, enfermedades neurológicas, enfermedades autoinmunitarias o inflamación en un sujeto que necesita tal tratamiento.

FIG. 1

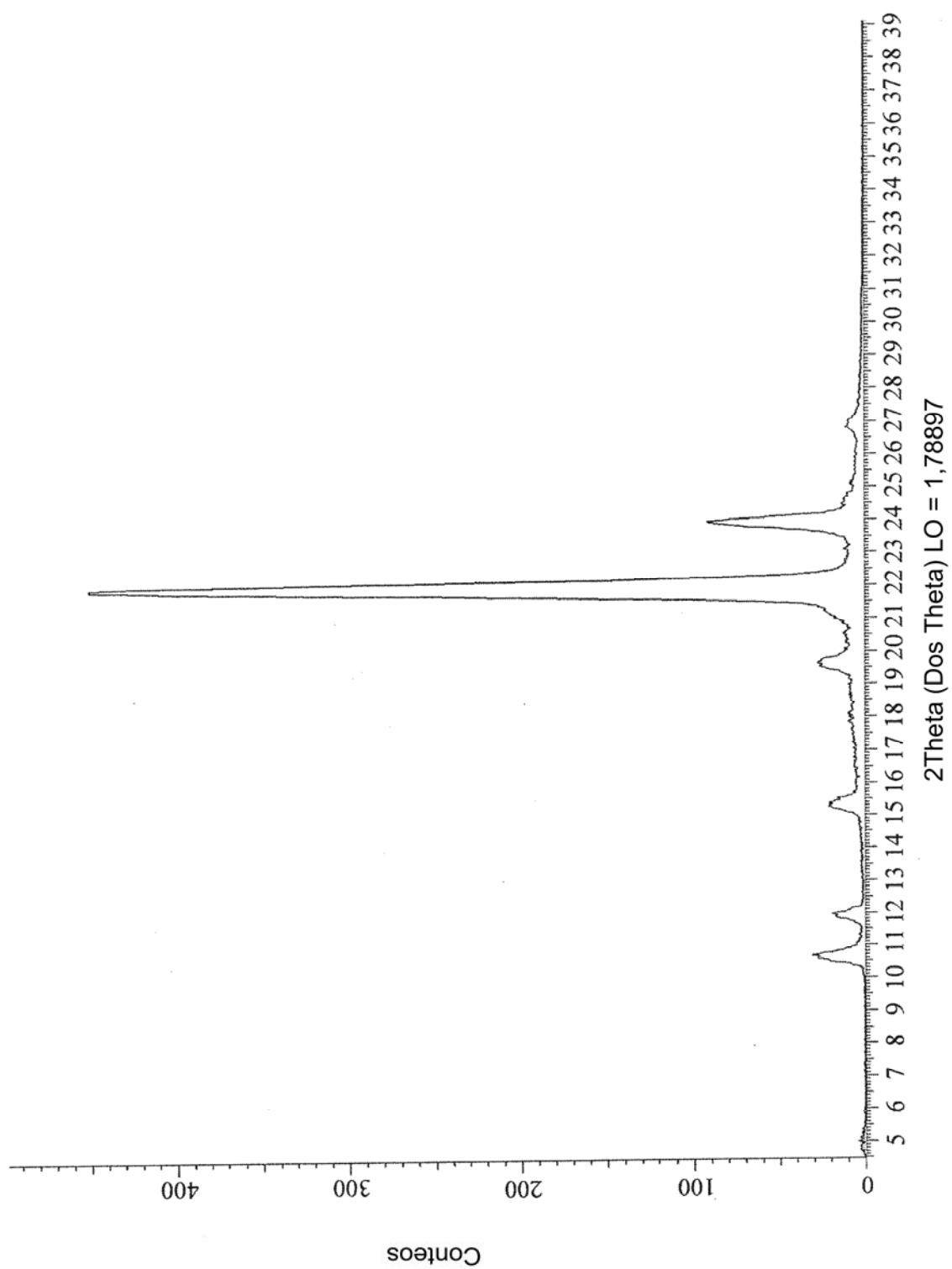


FIG. 2

