

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 829**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2018** **PCT/EP2018/068048**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2019** **WO19008011**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2018** **E 18739811 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.09.2021** **EP 3649127**

54 Título: **Derivados de azaindolina sustituida como inhibidores de NIK**

30 Prioridad:

06.07.2017 EP 17180010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2022

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

HYND, GEORGE;
MACLEOD, CALUM;
MANN, SAMUEL, EDWARD;
KULAGOWSKI, JANUSZ, JOZEF;
STANSFIELD, IAN;
QUEROLLE, OLIVIER, ALEXIS, GEORGES;
PONCELET, VIRGINIE, SOPHIE;
GROSS, GERHARD, MAX;
JACOBY, EDGAR y
MEERPOEL, LIEVEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 901 829 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

Derivados de azaindolina sustituida como inhibidores de NIK

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer (en particular neoplasias de linfocitos B que incluyen leucemias, linfomas y mieloma), trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos que incluyen obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunitarios. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y al uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos que incluyen obesidad y diabetes, y trastornos autoinmunitarios.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a agentes farmacéuticos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14) útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer y trastornos inflamatorios. El factor nuclear kappa B (NF-κB) es un factor de transcripción que regula la expresión de diversos genes implicados en la respuesta inmunitaria, proliferación celular, adhesión, apoptosis y carcinogénesis. La activación transcripcional dependiente de NF-κB es una vía de señalización sumamente controlada mediante eventos secuenciales que incluyen la fosforilación y degradación proteica. La NIK es una serina/treonina cinasa que regula la activación de la vía de NF-κB. Existen dos vías de señalización de NF-κB, la clásica y la alternativa. NIK es imprescindible para la vía de señalización alternativa en la que fosforila IKKα, lo cual conduce a la proteólisis parcial de p100; lo que libera p52 que se heterodimeriza a continuación con RelB, se traslada al núcleo y regula la expresión génica. La vía alternativa se activa únicamente mediante unos pocos ligandos tales como los ligandos CD40, el factor activador de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés), los ligandos del receptor de la linfotóxina β y el inductor débil relacionado con TNF de la apoptosis (TWEAK, por sus siglas en inglés) y se ha demostrado que se requiere NIK para la activación de la vía por parte de estos ligandos. Debido a su función crucial, la expresión de NIK está sumamente regulada. En condiciones no estimuladas normales los niveles de la proteína NIK son muy bajos, esto se debe a su interacción con una serie de factores asociados con el receptor de TNF (TRAF2 y TRAF3), que son ubiquitina ligasas y da como resultado la degradación de NIK. Se cree que cuando los ligandos estimulan la vía alternativa, los receptores activados compiten entonces por los TRAF, se disocian los complejos TRAF-NIK y de esta manera se incrementan los niveles de NIK. (Thu y Richmond, *Cytokine Growth F. R.* **2010**, *21*, 213-226)

La investigación ha mostrado que el bloqueo de la vía de señalización de NF-κB en las células cancerosas puede provocar que las células dejen de proliferar, que mueran y que se vuelvan más sensibles a la acción de otras terapias contra el cáncer. Se ha demostrado una función de NIK en la patogénesis tanto de neoplasias hematológicas como de tumores sólidos.

La vía de NF-κB está desregulada en el mieloma múltiple debido a una serie de diferentes anomalías genéticas que llevan al acoplamiento de las vías clásica y alternativa (Annuziata *et al. Cancer Cell* **2007**, *12*, 115-130; Keats *et al. Cancer Cell* **2007**, *12*, 131-144; Demchenko *et al. Blood* **2010**, *115*, 3541-3552). Las muestras de pacientes con mieloma presentan frecuentemente un incremento en los niveles de la actividad de NIK. Esto puede deberse a la amplificación cromosómica, translocaciones (que generan proteínas NIK que han perdido los dominios de unión a TRAF), mutaciones (en el dominio de unión a TRAF de NIK) o mutaciones amórficas de TRAF. Los investigadores han demostrado que las líneas celulares de mieloma pueden depender de NIK para la proliferación; en estas líneas celulares, si se reduce la actividad de NIK mediante la inhibición por parte de un compuesto o ARNhc, esto provoca el fracaso de la señalización de NF-κB y la inducción de la muerte celular (Annuziata 2007).

De manera similar, las mutaciones en TRAF y el incremento de los niveles de NIK también se han observado en muestras procedentes de pacientes con linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés). Una vez más, la proliferación de las líneas celulares derivadas de pacientes con HL es susceptible a la inhibición de la función de NIK por parte de ARNhc y compuestos (Ranuncolo *et al. Blood* artículo de primera edición, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

Los niveles de NIK también se potencian en células de leucemia de linfocitos T en adultos (ATL) y el hecho de tratar NIK como diana con ARNhc redujo el crecimiento de ATL *in vivo* (Saitoh *et al. Blood* 2008, *111*, 5118-5129). Se ha demostrado que la oncoproteína de fusión API2-MALT1 creada por la translocación recurrente t(11;18)(q21;q21) en el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) induce la escisión proteolítica de la cinasa inductora de NF-κB (NIK) en la arginina 325. La escisión de NIK genera un fragmento de NIK C-terminal que retiene la actividad cinasa y es resistente a la degradación proteosómica (debido a la pérdida de la región de unión a TRAF). La presencia de esta NIK truncada conduce a la señalización de NF-κB alternativa constitutiva, adhesión de linfocitos B mejorada y resistencia a la apoptosis. Por tanto, los inhibidores de NIK podrían representar una nueva estrategia de tratamiento para el linfoma MALT t(11;18)-positivo refractario (Rosebeck *et al. Science* **2011**, *331*, 468-472).

La NIK se acumula de manera anómala en células de linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) debido a la activación constitutiva del factor de activación de linfocitos B (BAFF, por sus siglas en inglés) mediante la interacción con el ligando estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) autóctono. La acumulación de NIK en líneas celulares de DLBCL humanas y en muestras tumorales de pacientes sugirió que es probable que la activación de la cinasa NIK constitutiva sea un mecanismo señalizador clave implicado en la proliferación anómala de las células tumorales del linfoma. Los ensayos de crecimiento mostraron que utilizando ARNhc para inhibir la expresión de la proteína cinasa NIK en células DLBCL de tipo GCB y ABC se reducía el crecimiento de las células de linfoma *in vitro*, lo que implica que la activación de la vía de NF- κ B inducida por NIK tiene una función significativa en la proliferación de DLBCL (Pham *et al. Blood* **2011**, 117, 200-210). Más recientemente, también se han caracterizado mutaciones amórficas en TRAF3 en DLBCL canino y humano (Bushell *et al. Blood* **2015**, 125, 999-1005).

Recientemente, se han encontrado mutaciones similares en la vía de señalización de NF κ B alternativa (TRAF2, TRAF3, NIK, BIRC3) en líneas celulares de linfoma de células del manto refractario a ibrutinib (Rahal *et al. Nat Med* **2014**, 1, 87-92).

Tal como se ha mencionado, la función de NIK en la proliferación de células tumorales no está restringida a células hematológicas, existen informes de que los niveles de proteína NIK se estabilizan en algunas líneas celulares de cáncer pancreático y, como se observa en células sanguíneas, la proliferación de estas líneas celulares de cáncer pancreático es susceptible al tratamiento con ARNip de NIK (Nishina *et al. Biochem. Bioph. Res. Co.* **2009**, 388, 96-101). La activación constitutiva de NF- κ B está implicada preferentemente en la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama de subtipo basal, que incluyen niveles elevados de proteína NIK en líneas específicas (Yamamoto *et al. Cancer Sci.* **2010**, 101, 2391-2397). En los tumores de melanoma, los análisis de micromatriz tisular de la expresión de NIK revelaron que existía una elevación estadísticamente significativa en la expresión de NIK cuando se comparaba con el tejido benigno. Además, se utilizaron técnicas de ARNhc para desactivar NIK, las líneas celulares de melanoma resultantes con NIK reducida exhibieron una disminución en la proliferación, un aumento en la apoptosis, un retraso en la evolución del ciclo celular y una reducción en el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto en ratones (Thu *et al. Oncogene* **2012**, 31(20), 2580-92). Una gran cantidad de pruebas mostraron que NF- κ B está a menudo activado constitutivamente en líneas celulares y muestras tisulares de cáncer de pulmón no microcítico. La reducción de NIK mediante iARN indujo apoptosis y afectó a la eficacia del crecimiento celular del NSCLC independiente del anclaje.

Además, la investigación ha mostrado que NF- κ B controla la expresión de muchos genes que participan en la inflamación y se ha observado que la señalización de NF- κ B es crónicamente activa en muchas enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, septicemia y otras. Por lo tanto, los agentes farmacéuticos capaces de inhibir NIK y, de esta manera, reducir la vía de señalización de NF- κ B pueden tener un beneficio terapéutico para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que se observa una sobreactivación de la señalización de NF- κ B.

La actividad de NF- κ B desregulada se asocia con el cáncer y la inflamación del colon y se ha demostrado que ratones deficientes en Nlrp12 eran muy propensos a la colitis y al cáncer de colon asociado a la colitis. En este contexto, el trabajo mostró que NLRP12 funciona como un regulador negativo de la vía de NF- κ B a través de su interacción y regulación de NIK y TRAF3 y como un punto de control de vías cruciales asociadas con la inflamación y tumorigénesis asociada con la inflamación (Allen *et al. Immunity* **2012**, 36, 742-754).

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α , se secreta como respuesta a estímulos inflamatorios en enfermedades tales como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. En una serie de experimentos en células epiteliales de colon y fibroblastos embrionarios de ratón, TNF- α media tanto la apoptosis como la inflamación, con lo que estimula una cascada inflamatoria a través de la vía alternativa de activación de NF- κ B y provoca un aumento de p52 y RelB nuclear. TNF- α indujo la ubiquitinación de TRAF, que interactúa con NIK, lo que conduce a un aumento de los niveles de fosfo-NIK (Bhattacharyya *et al. J Biol. Chem.* **2011**, 285, 39511-39522).

Las respuestas inflamatorias son un componente clave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como tal, se ha demostrado que NIK desempeña una función clave en el agravamiento de la enfermedad tras la infección con la bacteria gramnegativa no tipificable *Hemophilus influenza* (Shuto *et al. PNAS* **2001**, 98, 8774-8779). Asimismo, el humo de cigarrillo (HC) contiene numerosas especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, aldehídos reactivos y quinonas, que se considera que son algunas de las causas más importantes de la patogénesis de las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas tales como la EPOC y el cáncer de pulmón. Se ha observado un incremento en los niveles de NIK y p-IKK α en las zonas periféricas de los pulmones de fumadores y pacientes con EPOC. Además, se ha demostrado que se recluta NIK endógena a sitios promotores de genes proinflamatorios para inducir la modificación postraducciona de las histonas, con lo que se modifican de este modo los perfiles de expresión génica, como respuesta a CS o TNF α (Chung *et al. PLoS ONE* **2011**, 6(8): e23488. doi:10.1371/journal.pone.0023488). Se utilizó un cribado de ARNhc en un modelo *in vitro* de muerte celular inducida por estrés oxidativo (como modelo de EPOC) para examinar una colección genómica de ARNip fármacoconvertible humana con el fin de identificar genes que modulen la respuesta celular al estrés. NIK fue uno de los genes identificados en este cribado como posible diana

terapéutica nueva para modular la apoptosis epitelial en enfermedades pulmonares crónicas (Wixted *et al. Toxicol. In Vitro* **2010**, *24*, 310-318).

Los individuos diabéticos pueden tener problemas debido a una serie de manifestaciones adicionales asociadas con la inflamación. Una complicación de este tipo es la enfermedad cardiovascular y se ha demostrado que existen niveles elevados de p-NIK, p-IKK- α/β y p-IkB- α en tejidos aórticos diabéticos (Bitar *et al. Life Sci.* **2010**, *86*, 844-853). De manera similar, se ha demostrado que NIK regula las respuestas proinflamatorias de las células epiteliales tubulares proximales renales mediante mecanismos en los que participa TRAF3. Esto sugiere que la activación de la vía alternativa de NF- κ B desempeña una función en la modulación de la inflamación inducida por la diabetes en el epitelio tubular renal (Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* **2011**, 1-9). El mismo grupo que ha mostrado que NIK desempeña una función crucial en la activación de la vía alternativa de NF- κ B, indujo resistencia *in vitro* a la insulina del músculo esquelético, lo cual sugiere que NIK podría ser una diana terapéutica importante para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada con la inflamación en la obesidad y la diabetes de tipo 2 (Choudhary *et al. Endocrinology* **2011**, *152*, 3622-3627).

NF- κ B es un componente importante tanto en la autoinmunidad como en la destrucción ósea en la artritis reumatoide (AR). Los ratones que carecen de una NIK funcional no tienen nódulos linfáticos periféricos, tienen linfocitos B y T defectuosos y una osteoclastogénesis estimulada por el ligando del receptor activador de NF- κ B deficiente. Aya *et al. (J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1848-1854) investigaron el papel de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria utilizando ratones Nik $^{-/-}$. El modelo de artritis debida a la transferencia de suero se inició mediante anticuerpos preformados y requirió únicamente sistemas del complemento y neutrófilos intactos en los receptores. Aunque los ratones Nik $^{-/-}$ presentaron una inflamación equivalente a la de los controles Nik $^{+/+}$, mostraron significativamente menos osteoclastogénesis periarticular y menos erosión ósea. Por el contrario, los ratones Nik $^{-/-}$ fueron totalmente resistentes a la artritis inducida por antígeno (AIA), que requiere una función linfocítica y de presentación del antígeno intacta pero no nódulos linfáticos. Además, la transferencia de linfocitos T o esplenocitos Nik $^{+/+}$ a ratones Rag2 $^{-/-}$ confirió susceptibilidad a la AIA, mientras que la transferencia de células Nik $^{-/-}$ no lo hizo. Los ratones Nik $^{-/-}$ también fueron resistentes a una forma de artritis espontánea y genética generada en ratones que expresan tanto el receptor de linfocitos T KRN como H-2g7. El mismo grupo utilizó ratones transgénicos con una expresión de linaje de OC de NIK que carecía de su dominio de unión a TRAF3 (NT3) para demostrar que la activación constitutiva de NIK da lugar a una estimulación de la osteoclastogénesis y resorción ósea, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorios (Yang *et al. PLoS ONE* **2010**, *5*(11): e15383. doi:10.1371/journal.pone.0015383). Por consiguiente, este grupo concluyó que NIK es importante en los componentes destructores del hueso e inmunitarios de la artritis inflamatoria y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades.

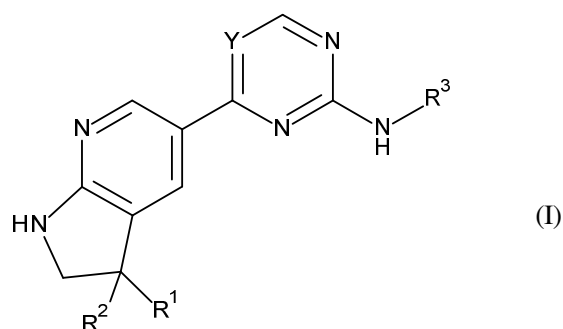
También se ha hipotetizado que la manipulación de los niveles de NIK en los linfocitos T puede tener un valor terapéutico. La disminución de la actividad de NIK en linfocitos T puede mejorar significativamente las alorespuestas y respuestas autoinmunitarias, como la GVHD (siglas en inglés referentes a la enfermedad de injerto contra huésped) y el rechazo de trasplante, sin que ello afecte de forma negativa al sistema inmunitario tan drásticamente como lo hacen los inhibidores de la activación de NF- κ B clásica.

El documento WO2003030909 describe la preparación de 2- y 4-aminopirimidinas N-sustituidas mediante un anillo bíciclico para su uso como inhibidores de cinasas en el tratamiento del cáncer.

El documento WO2002079197 describe 2-pirimidinaminas y 2-piridinaminas sustituidas con 4-arilo, útiles como inhibidores de las cinasas N-terminales c-Jun (JNK) y otras proteína cinasas. El documento WO2010042337 describe derivados de 6-azaindolaminopirimidina como inhibidores de NIK.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (I):



tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde
R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa halo, ciano, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-Het⁴;

-S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -(alquil C₁₋₄)-NR^{1a}R^{1b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-(alquil C₁₋₄)-Ar¹ o -(alquil C₁₋₄)-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂, -COOH y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄); -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-NH-C(=O)-Het¹⁹; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alquenilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquinilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{1a}R^{1b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, donde el 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en el átomo de N con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y

-O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄),

-O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e}, Het¹⁹, Het¹⁴, Het¹⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e}, Het¹⁹, Het¹⁴, Het¹⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y

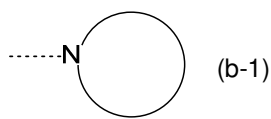
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por

-OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; -(alquil C₁₋₄)-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y

-O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b},

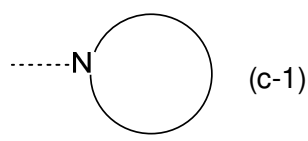
-C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

donde (c-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo,

alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆;

cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

-C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

y los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o en la prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o en la prevención de un tumor sólido o una neoplasia hematológica.

En una realización específica dicha neoplasia hematológica se selecciona del grupo constituido por el mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, leucemia de linfocitos T, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona del grupo constituido por cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón no microcítico.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

Además, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que se caracteriza por que se crea una mezcla íntima entre un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este.

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, y un agente farmacéutico adicional, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento o la prevención del cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad.

Además, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa celular en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en la presente, o una composición o combinación farmacéutica tal como se define en la presente.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser metabolizados para dar una forma más activa *in vivo* (profármacos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término “halo” o “halógeno”, tal como se utiliza en la presente, representa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El prefijo “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros), tal como se utiliza en la presente, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, etc.

La expresión “alquilo C₁₋₄”, tal como se utiliza en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

La expresión “alquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión “alqueno C₂₋₆”, tal como se utiliza en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono tal como, sin carácter limitante, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

La expresión “alquino C₂₋₆”, tal como se utiliza en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

La expresión “cicloalquilo C₃₋₆”, tal como se utiliza en la presente como un grupo o parte de un grupo, representa radicales hidrocarbonados saturados cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En general, se pretende que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, siempre que se utilice el término “sustituido” en la presente invención, indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, más particularmente de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, sobre el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza “sustituido” se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en forma de un agente terapéutico.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos químicamente estables. Se pretende que la expresión “compuesto estable” se refiera a un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y su formulación en forma de un agente terapéutico.

El experto sobreentenderá que la expresión “opcionalmente sustituido” significa que el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza “opcionalmente sustituido” puede estar sustituido o no estarlo (esto significa sustituido o no sustituido, respectivamente).

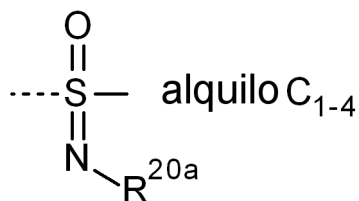
Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un resto pueden remplazar, cuando sea posible y salvo que se indique otra cosa o quede claro por el contexto, hidrógenos en el mismo átomo o pueden remplazar átomos de hidrógeno en diferentes átomos del resto.

Resultará evidente para el experto que, a menos que se indique lo contrario o resulte claro a partir del contexto, un sustituyente en un grupo heterociclilo puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de carbono anular o en un heteroátomo anular (por ejemplo, un hidrógeno en un átomo de nitrógeno puede reemplazarse por un sustituyente), por ejemplo, en grupos heterociclilo saturados o anillos aromáticos de 5 miembros tal como se utiliza en la definición de R¹⁸.

C(O) o C(=O) representa un resto de carbonilo.

S(=O)₂ o SO₂ representa un resto de sulfonilo.

El experto sobreentenderá que -S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄) se corresponde con



Dentro del contexto de esta invención, “saturado” significa “completamente saturado”, si no se especifica otra cosa.

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} pueden estar unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno anular disponible según sea apropiado, si no se especifica otra cosa.

El anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N, como se hace referencia en la definición de R¹⁸, puede estar unido al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno anular disponible según sea apropiado, si no se especifica otra cosa.

Resultará obvio que, en caso de que un resto cíclico saturado esté sustituido en dos átomos de carbono anulares con un sustituyente, en total habrá dos sustituyentes unidos a través de carbono presentes en el resto cíclico saturado (un sustituyente en cada átomo de carbono).

Resultará obvio que, en caso de que un resto cíclico saturado esté sustituido en dos átomos de carbono anulares con dos sustituyentes, en total habrá cuatro sustituyentes unidos a través de carbono presentes en el resto cíclico saturado (dos sustituyentes en cada átomo de carbono).

Resultará obvio que, en caso de que un resto cíclico saturado esté sustituido en tres átomos de carbono anulares con dos sustituyentes, en total habrá seis sustituyentes unidos a través de carbono presentes en el resto cíclico saturado (dos sustituyentes en cada átomo de carbono).

Resultará obvio que, en caso de que un resto cíclico saturado esté sustituido en dos átomos de N anulares con un sustituyente, en total habrá dos sustituyentes unidos a través de N presentes en el resto cíclico saturado (un sustituyente en cada átomo de N).

Resultará obvio que un resto cíclico saturado puede, cuando sea posible, tener sustituyentes en átomos tanto de carbono como de N, a menos que se indique de otro modo o resulte obvio a partir del contexto.

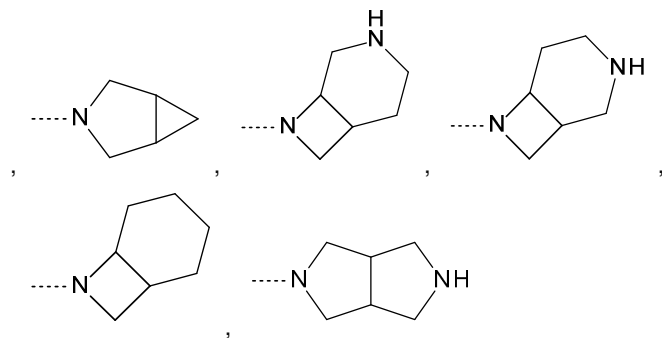
Dentro del contexto de esta invención, los grupos heterociclilo saturados bicíclicos incluyen heterociclos saturados fusionados, espiránicos y con puentes.

Los grupos bicíclicos fusionados son dos ciclos que comparten dos átomos y el enlace entre esos átomos.

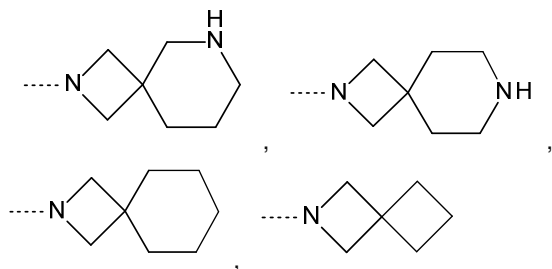
Los grupos bicíclicos espiránicos son dos ciclos que están unidos en un único átomo.

Los grupos bicíclicos con puentes son dos ciclos que comparten más de dos átomos.

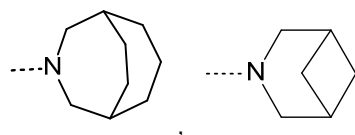
- 5 Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos fusionados de 6 a 11 miembros unidos a través de N incluyen, sin carácter limitante



- 10 y similares. Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos espiránicos de 6 a 11 miembros unidos a través de N incluyen, sin carácter limitante,



- 15 y similares. Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados bicíclicos con puentes de 6 a 11 miembros unidos a través de N incluyen, sin carácter limitante,

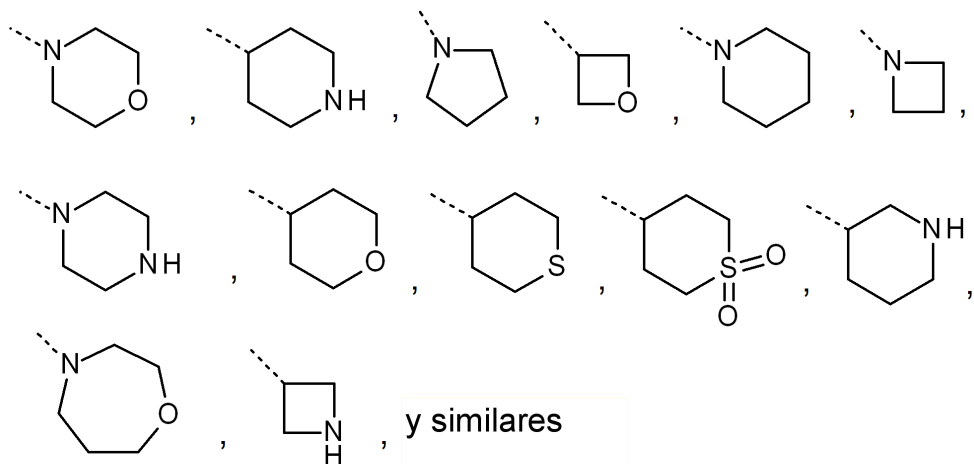


y similares.

- 20 El experto se dará cuenta de que la definición de Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} también incluye bicíclcos unidos a través de C (unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono anular disponible).

Se debe sobreentender que los grupos heterociclilo saturados bicíclicos ilustrativos a los que se ha hecho referencia anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos, cuando sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones.

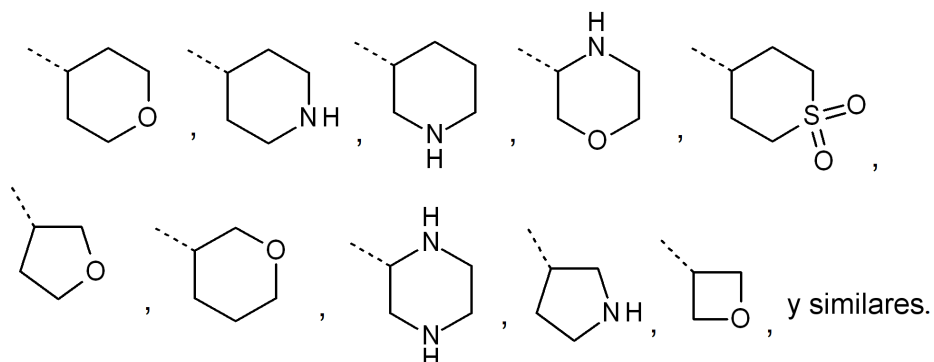
- 25 A continuación se muestran ejemplos no limitantes de restos heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d}) :



Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones.

5

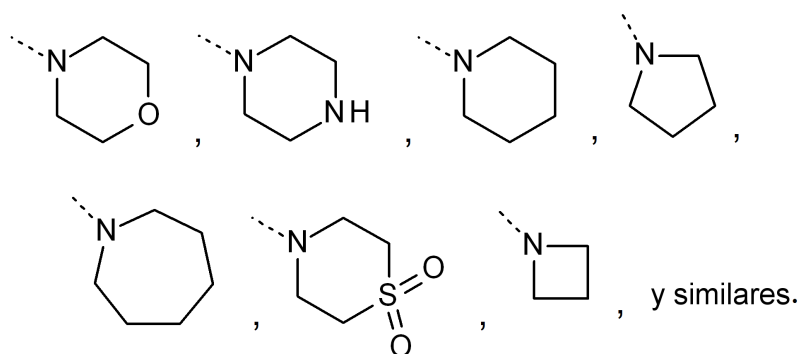
A continuación se muestran ejemplos no limitantes de restos heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros, unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono anular disponible (unidos a través de C) y que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het¹⁷ y Het⁸):



10

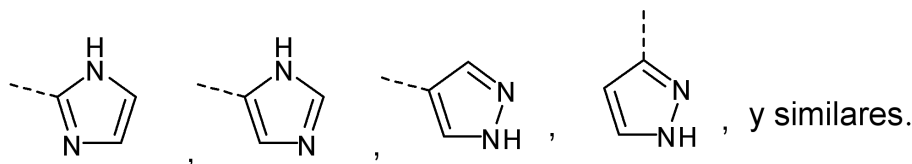
Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones.

15 A continuación se muestran ejemplos no limitantes de restos heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros unidos a través de N que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N (como en la definición de (b-1) y (c-1)):



Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones.

5 A continuación se muestran ejemplos no limitantes de un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N como se hace referencia en la definición de R¹⁸:



10 Cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones.

Siempre que los sustituyentes estén representados por una estructura química, "---" representa el enlace de unión al resto de la molécula de Fórmula (I).

15 Las líneas (tales como "---") dibujadas dentro de sistemas anulares indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos anulares adecuados.

20 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier fórmula (por ejemplo, la Fórmula (I)), cada definición es independiente.

25 El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero (por ejemplo, gato, perro, primate o ser humano), más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano, que un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener y que incluye el alivio o anulación de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

35 Se pretende que el término "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiera a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la evolución de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

40 Se pretende que la expresión "compuesto(s) de la (presente) invención" o "compuesto(s) de acuerdo con la (presente) invención", tal como se utiliza en la presente, incluya los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

45 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas sólidas y no como enlaces con cuñas sólidas o con cuñas discontinuas, o que de otro modo se indique que tienen una configuración particular (por ejemplo, *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros.

50 En lo que antecede y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto(s) de Fórmula (I)" incluya los tautómeros de estos y las formas estereoisoméricas de estos.

Los términos y expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" en lo que antecede y en lo sucesivo en la presente se utilizan de manera indistinta.

55 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, que es el resultado de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un gran impedimento estérico. Se pretende que todas las formas atropisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o la configuración *Z*.

10 Los sustituyentes en radicales saturados o parcialmente saturados cíclicos bivalentes pueden tener ya sea la configuración *cis* o *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*.

15 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

20 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos. La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos, cuya configuración absoluta no se conoce, se pueden designar con (+) o

25 (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

30 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferentemente menos de un 20 %, más preferentemente menos de un 10 %, aún más preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y aún más preferentemente menos de un 1 %, de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

35 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indiquen explícitamente en la Fórmula (I) anterior, se incluyan en el alcance de la presente invención. Se deduce que un compuesto individual puede existir tanto en su forma estereoisomérica como tautomérica.

40 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Tales sales pueden formarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o base libre con uno o más equivalentes de un ácido o una base adecuados, opcionalmente en un disolvente o en un medio donde la sal sea insoluble, con la posterior eliminación de dicho disolvente o dicho medio, utilizando técnicas estándar (por ejemplo, al vacío, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal por otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

45 Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácido y base atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) y sus solvatos sean capaces de formar.

50 Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base adecuada.

60 Los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos de estos que contengan un protón ácido también se podrán convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas.

65 Las formas salinas de bases adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina,

propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma salina se puede

convertir en la forma de ácido libre mediante el tratamiento con un ácido.

El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como también las sales de estas, que los compuestos de Fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención, tal como se preparan en los procesos que se describen más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar uno de otro siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) y solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos conlleva la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a aquellos mencionados en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra en la naturaleza de forma más abundante).

Todos los isótopos y mezclas isotópicas de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica en la presente están contemplados en el alcance de los compuestos de la invención, ya sean los que tienen un origen natural como los que se han producido sintéticamente, ya sea con su abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radiactivo se selecciona a partir del grupo constituido por ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferentemente, el isótopo radiactivo es ^2H . En particular, se pretende que los compuestos deuterados estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en el compuesto y para ensayos de distribución del sustrato en los tejidos. Los isótopos de tritio (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles porque pueden prepararse y detectarse fácilmente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) con el fin de examinar la ocupación del receptor del sustrato.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R^1 representa alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;

Y representa CR^4 ;

R^4 representa hidrógeno o halo;

R^5 representa ciano u $-\text{OR}^7$;

R^7 representa hidrógeno;

R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C_{1-6} ;

$-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} ; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$; $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-4} ; $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres átomos halo; $-\text{O}$ -(alquilo C_{1-4})- R^{12} ; cicloalquilo C_{3-6} ; Het^{1a} ; $-\text{O}-\text{Het}^{1b}$; R^{18} ;

$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -(alquilo C_{1-4}); $-\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$; alquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{OH}$; alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{13} ; y alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{18} ;

R^{10} representa $-\text{OH}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ o Het^{2c} ;

R^{18} representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} ;

Het^{1a} , Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con

puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un

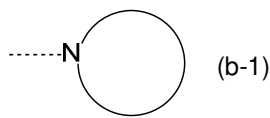
-O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -O-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b} y Het^{1e} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b} y Het^{1e} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{19a}R^{19b} o Het^{1d};

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d} o Het^{1c};

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆;

-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₆ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; o -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 2;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; Het^{1a}; -O-Het^{1b} y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het^{1a} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

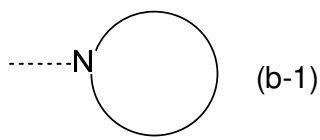
donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con alquilo C₁₋₄;

Het^{1b} y Het^{1e} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular

disponible, conteniendo dichos Het^{1b} y Het^{1e} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N;

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11b} representa Het^{1e};

R¹³ representa -NR^{19a}R^{19b};

R^{11a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno;

R^{19b} representa -C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -(alquil C₁₋₄)-NR^{1a}R^{1b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-(alquil C₁₋₄)-Ar¹ o -(alquil C₁₋₄)-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂, -COOH y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄); -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alquenilo C₂₋₆; y alquenilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, donde el 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en el átomo de N con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

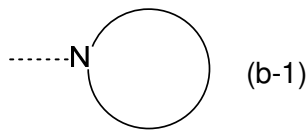
-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular

disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂; Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquilo C₁₋₄)-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

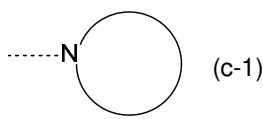
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

en el que en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

donde (c-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

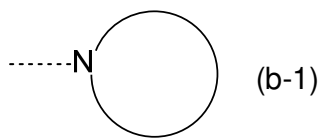
La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R^4 representa hidrógeno o halo;
 R^5 representa halo, Het^{3a} , $-NR^{6a}R^{6b}$ u $-OR^7$;
 R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; $-C(=O)-(alquilo\ C_{1-4})$; $-C(=O)-Het^4$;
 5 $-S(=O)_2-(alquilo\ C_{1-4})$; $-C(=O)-(alquilo\ C_{1-4})$ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-OH$ y $-NR^{16a}R^{16b}$; o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-OH$ y $-S(=O)_2-(alquilo\ C_{1-4})$;
 R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-(alquil\ C_{1-4})-NR^{1a}R^{1b}$, $-C(=O)-R^9$, $-S(=O)_2-OH$,
 10 $-P(=O)_2-OH$, $-(C=O)-CH(NH_2)-(alquil\ C_{1-4})-Ar^1$ o $-(alquil\ C_{1-4})-Het^{3b}$;
 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^9 representa alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-NH_2$, $-COOH$ y Het^6 ;
 R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 15 R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C_{1-6} ;
 $-O-alquilo\ C_{1-4}$; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2-alquilo\ C_{1-4}$; $-S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo\ C_{1-4})$; $-O-alquilo\ C_{1-4}$ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; $-O-(alquilo\ C_{1-4})-R^{12}$; cicloalquilo C_{3-6} ;
 $-O-cicloalquilo\ C_{3-6}$; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$; R^{18} ; R^{21} ; $-P(=O)-(alquilo\ C_{1-4})_2$; $-NH-C(=O)-(alquilo\ C_{1-4})$;
 20 $-NH-C(=O)-Het^{1g}$; $-NR^{17a}R^{17b}$; alquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C_{1-4} sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-OH$; alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{13} ; alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{18} ; alqueno C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} sustituido con un R^{13} ; alqueno C_{2-6} y alqueno C_{2-6} sustituido con un R^{13} ;
 R^{10} representa $-OH$, $-O-alquilo\ C_{1-4}$, $-NR^{11a}R^{11b}$ o Het^2 ;
 R^{18} representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;
 25 R^{21} representa 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, donde el 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en el átomo de N con alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
 Het^{1a} , Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, $S(=O)_p$ y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, $S(=O)_p$ y N;
 30 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-OH$ y
 40 $-O-alquilo\ C_{1-4}$; y
 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por $-OH$, halo, alquilo C_{1-4} , ciano, $-C(=O)-(alquilo\ C_{1-4})$, $-O-alquilo\ C_{1-4}$, $-NH_2$,
 45 $-NH(alquilo\ C_{1-4})$ y $-N(alquilo\ C_{1-4})_2$;
 Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^{14} , Het^{17} y Het^8 representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b} , Het^{1e} , Het^{1g} , Het^{14} , Het^{17} y Het^8 uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, $S(=O)_p$ y N;
 50 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por
 $-OH$ y $-O-alquilo\ C_{1-4}$; y
 55 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por $-OH$, halo, alquilo C_{1-4} , ciano,
 $-C(=O)-(alquilo\ C_{1-4})$, $-O-(alquilo\ C_{1-4})$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_{1-4})$ y $-N(alquilo\ C_{1-4})_2$;
 Het^2 representa un heterociclilo de fórmula (b-1):
 60



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno

independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; -(alquil C₁₋₄)-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

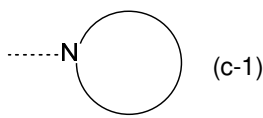
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

donde (c-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2; y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-Het⁴;

-S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -(alquil C₁₋₄)-NR^{1a}R^{1b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-(alquil C₁₋₄)-Ar¹ o -(alquil C₁₋₄)-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂, -COOH y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄); -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, donde el 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en el átomo de N con

alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH

y

-O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂,

-NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y

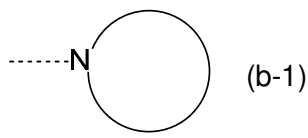
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por

-OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄),

-O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; (alquilo C₁₋₄)-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo,

—OH y —O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa —O-alquilo C₁₋₄, —C(=O)NR^{15a}R^{15b}, —NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o

—C(=O)—Het^{1f};

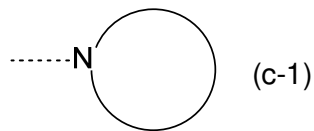
R¹² representa —OH, —O-alquilo C₁₋₄, —NR^{14a}R^{14b}, —C(=O)NR^{14c}R^{14d}, —S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

—S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

en el que en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

donde (c-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de C anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por halo,

alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄;

cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, —OH y —O-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —OH y —O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa halo, —NR^{6a}R^{6b} u —OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; —C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

—S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); —C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —OH y —NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —

OH y —S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, —(alquilo C₁₋₄)-NR^{8a}R^{8b}, —C(=O)-R⁹, —S(=O)₂-OH,

—P(=O)₂-OH o —(C=O)-CH(NH₂)-(alquilo C₁₋₄)-Ar¹;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —NH₂ y —COOH;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

—O-alquilo C₁₋₄; —C(=O)-R¹⁰; —S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; —S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄); —O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; —O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; —O-cicloalquilo C₃₋₆;

—P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; —NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); —NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes —OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquienilo C₂₋₆;

alquienilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquienilo C₂₋₆ y alquienilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa —OH, —O-alquilo C₁₋₄ o —NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, —OH y —O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o

cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, —OH y —O-alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa —O-alquilo C₁₋₄, —C(=O)NR^{15a}R^{15b}, —NR^{19a}R^{19b} o cicloalquilo C₃₋₆;

R¹² representa —OH, —O-alquilo C₁₋₄, —NR^{14a}R^{14b}, —C(=O)NR^{14c}R^{14d}, —S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

—S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ o Ar²;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆;

—C(=O)—(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo,

—OH y —O—alquilo C₁₋₄; —C(=O)—(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido

por halo, —OH y —O—alquilo C₁₋₄; o —S(=O)₂—alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄

sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —OH y —O—alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa —NR^{6a}R^{6b} u —OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; —C(=O)—(alquilo C₁₋₄);

—S(=O)₂—(alquilo C₁₋₄); —C(=O)—(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido

por —OH y —NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —

OH y —S(=O)₂—(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, —(alquil C₁₋₄)—NR^{8a}R^{8b}, —C(=O)—R⁹, —S(=O)₂—OH,

—P(=O)₂—OH o —(C=O)—CH(NH₂)—(alquil C₁₋₄)—Ar¹;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por

—NH₂ y —COOH;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

—O—alquilo C₁₋₄;

—C(=O)—R¹⁰; —S(=O)₂—alquilo C₁₋₄; —S(=O)(=N—R^{20a})—(alquilo C₁₋₄); —O—alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres

átomos halo; —O—(alquilo C₁₋₄)—R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; —O—cicloalquilo C₃₋₆;

—P(=O)—(alquilo C₁₋₄)₂; —NH—C(=O)—(alquilo C₁₋₄); —NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos

halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes —OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alqueno

C₂₋₆ y alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa —OH, —O—alquilo C₁₋₄ o —NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

cada uno independientemente del grupo constituido por halo, —OH y

—O—alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

cada uno independientemente del grupo constituido por halo, —OH y

—O—alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa —O—alquilo C₁₋₄, —C(=O)NR^{15a}R^{15b}, —NR^{19a}R^{19b} o cicloalquilo C₃₋₆;

R¹² representa —OH, —O—alquilo C₁₋₄, —NR^{14a}R^{14b}, —C(=O)NR^{14c}R^{14d}, —S(=O)₂—alquilo C₁₋₄,

—S(=O)(=N—R^{20b})—(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ o Ar²;

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆

o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, —OH y —O—alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄

sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por —OH y —O—alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa halo, —NR^{6a}R^{6b} u —OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa —C(=O)—(alquilo C₁₋₄) o —S(=O)₂—alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, $-(\text{alquil } C_{1-4})-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{alquil } C_{1-4})-\text{Ar}^1$;

R^{8a} representa hidrógeno;

R^{8b} representa cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ y Het⁶;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

$-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-4}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo } C_{1-4}$; $-\text{O}-(\text{alquil } C_{1-4})-\text{R}^{12}$; cicloalquilo C₃₋₆;

$-\text{O}-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$; Het^{1a}; $-\text{O}-\text{Het}^{1b}$; R¹⁸; $-\text{P}(=\text{O})-(\text{alquil } C_{1-4})_2$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquilo } C_{1-4})$;

$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{19}$; $-\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{OH}$; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquienilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³ y alquinilo C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un alquilo C₁₋₄; y

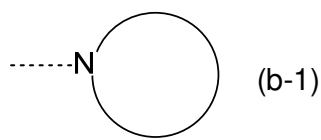
donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por $-\text{OH}$, halo, alquilo C₁₋₄, $-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-4}$ y $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por $-\text{OH}$ y halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por $-\text{OH}$, ciano, alquilo C₁₋₄ y $(\text{alquilo } C_{1-4})-\text{OH}$;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; $-(\text{alquil } C_{1-4})-\text{Het}^5$; $-(\text{alquil } C_{1-4})-\text{Het}^8$, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo y $-\text{OH}$;

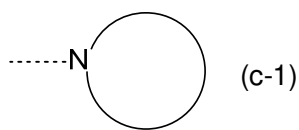
R¹³ representa $-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15a}\text{R}^{15b}$, $-\text{NR}^{19a}\text{R}^{19b}$, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^{1f}$;

R¹² representa $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo } C_{1-4}$, $-\text{NR}^{14a}\text{R}^{14b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14c}\text{R}^{14d}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo } C_{1-4}$, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH

y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno;

R^{6b} representa -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-(alquil C₁₋₄)-Ar¹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂, -COOH y Het⁶;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquil C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

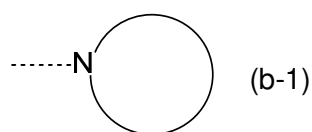
donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes -OH;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a

través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano y (alquil C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo y -OH;

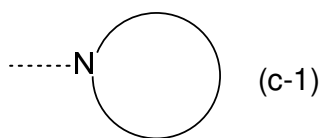
R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);

-NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

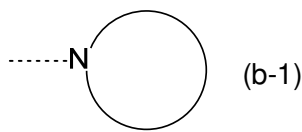
donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes -OH;
Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano y (alquil C₁₋₄)-OH;

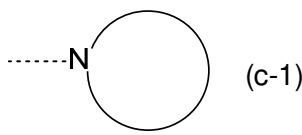
R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo y -OH;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o -C(=O)-Het^{1f};

R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{1f} representa un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c} y R^{15a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d} y R^{15b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -O-Het^{1b}; -NH-C(=O)-Het^{1g} y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

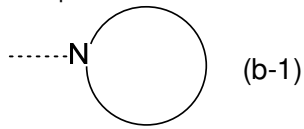
Het^{1g} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dicho Het^{1g} uno o dos átomos de N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente alquilo C₁₋₄;

Het^{1b} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dicho Het^{1b} uno o dos átomos de N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente alquilo C₁₋₄; y donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de C anular con un sustituyente halo;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de C con un sustituyente -OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;

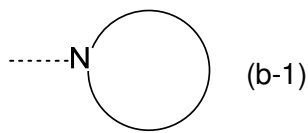
-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -NH-C(=O)-Het^{1g} y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

Het^{1g} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dicho Het^{1g} uno o dos átomos de N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de C con un sustituyente -OH;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;

R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;

R^{11a} representa hidrógeno;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;

R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R^{11a} representa hidrógeno;

5 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

10 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;
 15 R⁹ representa alquilo C₁₋₄;
 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;
 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
 20 R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R^{11a} representa hidrógeno;
 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

25 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

30 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;
 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;
 35 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;
 -O-C₃₋₆cycloalkyl; and -O-Het^{1b};
 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
 Het^{1b} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de
 40 Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dicho Het^{1b} uno o dos átomos de N;
 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente alquilo C₁₋₄; y
 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en
 45 un átomo de C anular con un sustituyente halo;
 R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
 R^{11a} representa hidrógeno;
 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

50 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 55 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno;
 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;
 60 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -O-cicloalquilo C₃₋₆; -O-Het^{1b}; -NH-C(=O)-Het^{1g} y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
 Het^{1b} representa una pirrolidina unida al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, donde el átomo de N está sustituido con metilo y un átomo de C anular está
 65 sustituido con un sustituyente halo;
 Het^{1g} representa 4-piperidinilo donde el átomo de N está sustituido con metilo;

R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R^{11a} representa hidrógeno;

5 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

10 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno;
 15 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆; -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰;
 -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹²; -NH-C(=O)-Het¹⁹ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
 en particular R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;
 20 -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquil C₁₋₄)-R¹² y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;
 R¹⁰ representa -NR^{11a}R^{11b};
 Het¹⁹ representa 4-piperidinilo donde el átomo de N está sustituido con metilo;
 R^{11b} representa alquilo C₁₋₄;
 25 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄;
 R^{11a} representa hidrógeno;
 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

30 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 35 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;
 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂ y -COOH;
 40 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano y alquilo C₁₋₆;
 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

45 R¹ representa alquilo C₁₋₄;
 R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno;
 50 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno;
 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano y alquilo C₁₋₆;
 y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

55 La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa metilo;
 R² representa metilo sustituido con un R⁵;
 60 Y representa CR⁴;
 R⁴ representa hidrógeno;
 R⁵ representa -OR⁷;
 R⁷ representa hidrógeno o -C(=O)-R⁹;
 R⁹ representa alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente -NH₂;
 65 R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por ciano y alquilo C₁₋₆;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, donde

R¹ representa metilo;
R² representa metilo sustituido con un R⁵;
Y representa CR⁴;
R⁴ representa hidrógeno;
R⁵ representa -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;
R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por ciano y alquilo C₁₋₆;

y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde

R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;
R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄);
-S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);
R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -(alquilo C₁₋₄)-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,
-P(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-(alquilo C₁₋₄)-Ar¹.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Y representa CR⁴ o N, en particular donde Y representa CR⁴; y donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(a) R⁵ representa halo, -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷; en particular R⁵ representa -NR^{6a}R^{6b} o -OR⁷;

(b) R^{6a} representa hidrógeno;

(c) R^{6b} representa -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

(d) R⁷ representa hidrógeno, -(alquilo C₁₋₄)-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH o

-(C=O)-CH(NH₂)-(alquilo C₁₋₄)-Ar¹; en particular R⁷ representa hidrógeno, -C(=O)-R⁹,
-S(=O)₂-OH o -(C=O)-CH(NH₂)-(alquilo C₁₋₄)-Ar¹;

(e) R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;
-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;
-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);
-NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

en particular R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;
-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;
-O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄);
-NH-C(=O)-Het^{1g}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³;

(f) R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄;

(g) Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno

independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un alquilo C₁₋₄; y

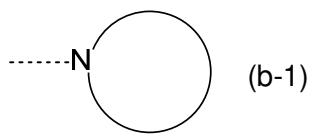
donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

- (h) Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH y halo; en particular Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e} y Het^{1g} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes -OH;

- (i) Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):

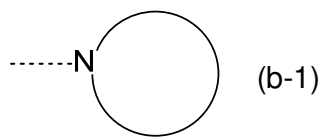


(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano, alquilo C₁₋₄ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

en particular Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un átomo de N adicional, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de N adicionales;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano y (alquil C₁₋₄)-OH;

- (j) R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; -(alquil C₁₋₄)-Het⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo y -OH; en particular R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes OH; o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con

uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo y –OH;

(k)

(l)

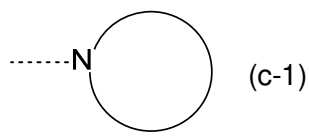
5 (k) R^{13} representa -O-alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, $-NR^{19a}R^{19b}$, cicloalquilo C_{3-6} , Het^{1d} o $-C(=O)-Het^{1f}$;

(l) R^{12} representa –OH, -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^{14a}R^{14b}$, $-C(=O)NR^{14c}R^{14d}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , Ar^2 o Het^{1c} ;

10

(m) Ar^1 representa fenilo;

(n) Het^5 , Het^6 y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



15

(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N;

donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

20

(o) R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} , R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; $-C(=O)$ -(alquilo C_{1-4}); alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por –OH y –O-alquilo C_{1-4} o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ; en particular R^{14b} , R^{14d} , R^{15b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} sustituido con un –O-alquilo C_{1-4} .

25

tra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Y representa CR^4 o N, en particular donde Y representa CR^4 ; y donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

30

(a) R^4 representa hidrógeno;

(b) R^5 representa $-OR^7$;

35

(c) R^7 representa hidrógeno o $-C(=O)-R^9$;

(d) R^9 representa alquilo C_{1-4} ;

40

(e) R^3 representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; -O-alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-R^{10}$; $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ; -O-(alquil C_{1-4})- R^{12} ; $-NH-C(=O)-Het^{1g}$ y alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{13} ;

(f) R^{10} representa $-NR^{11a}R^{11b}$ o Het^2 ;

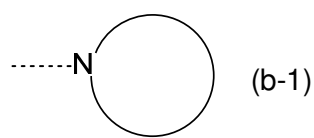
45

(g) Het^{1g} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dicho Het^{1g} uno o dos átomos de N;

50

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente alquilo C_{1-4} ;

(h) Het^2 representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



55

(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de C con un sustituyente –OH;

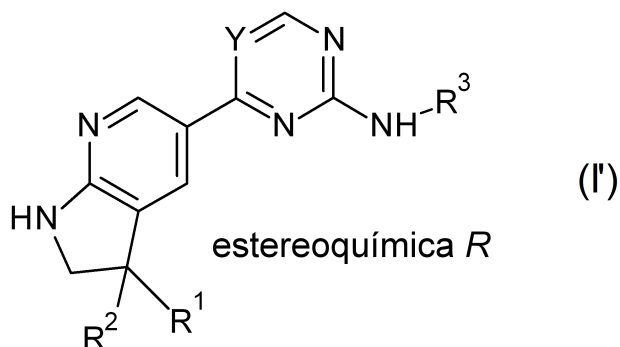
(i) R^{11b} representa alquilo C_{1-4} ;

(j) R^{13} representa -O-alquilo C_{1-4} ;

5 (k) R^{12} representa -O-alquilo C_{1-4} ;

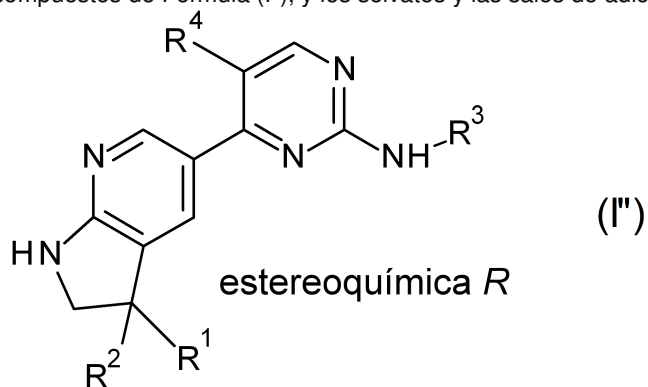
(m) R^{11a} representa hidrógeno.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I'), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos: í



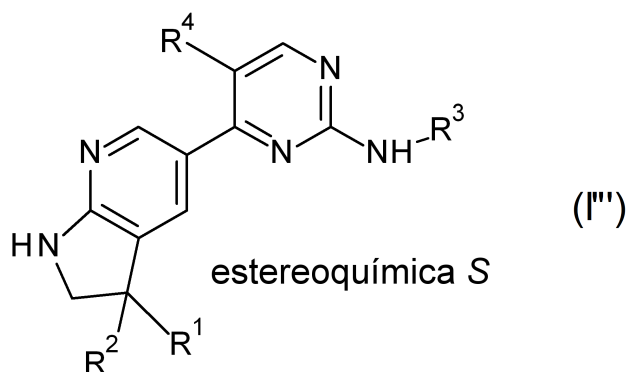
15 donde R^1 representa alquilo C_{1-4} ;
 R^2 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;
 en particular donde R^1 representa alquilo C_{1-4} ;
 R^2 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;
 R^5 representa $-OR^7$;
 más en particular donde R^1 representa alquilo C_{1-4} ;
 20 R^2 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;
 R^5 representa $-OR^7$;
 R^7 representa hidrógeno;
 y donde todas las demás variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I''), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos:



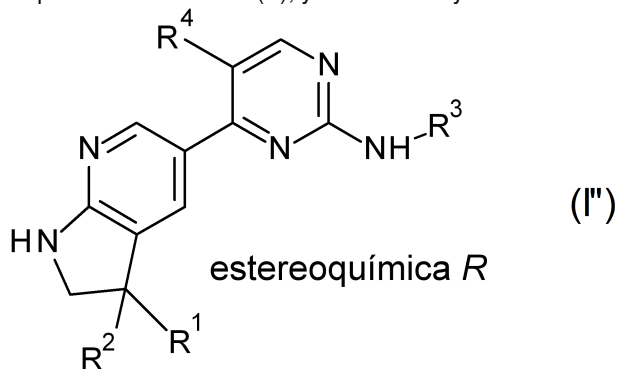
donde todas las variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I'''), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos:



donde todas las variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I''), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos:



- 10 donde R¹ representa alquilo C₁₋₄;
R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
en particular donde R¹ representa alquilo C₁₋₄;
R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
R⁵ representa -OR⁷;
15 más en particular donde R¹ representa alquilo C₁₋₄;
R² representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;
R⁵ representa -OR⁷;
R⁷ representa hidrógeno;

y donde todas las demás variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde
R¹ representa metilo;
R² representa metilo o -CH₂-OH.
25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Y representa CR⁴.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde
R¹ representa metilo; R² representa -CH₂-OH.
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera
35 de las demás realizaciones, donde R³ representa fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes de

acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones, siempre que a pesar de ello los sustituyentes no se seleccionen del grupo constituido por $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ; $-S(=O)(=N-R^{20a})$ -(alquilo C_{1-4}) y $-P(=O)$ -(alquilo $C_{1-4})_2$.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^4 es hidrógeno o fluoro.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^4 es hidrógeno.

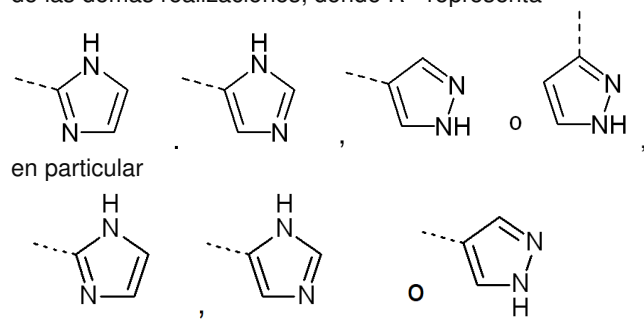
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^7 representa hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^5 representa $-OR^7$; y R^7 representa hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^9 representa alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-NH_2$, $-COOH$ y Het^6 .

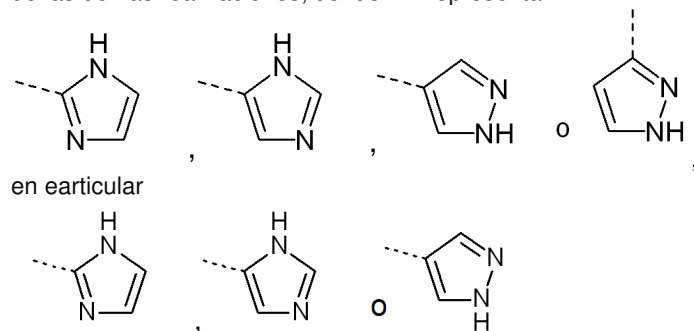
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^{18} está unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante un átomo de carbono.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^{18} representa



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde R^{18} representa



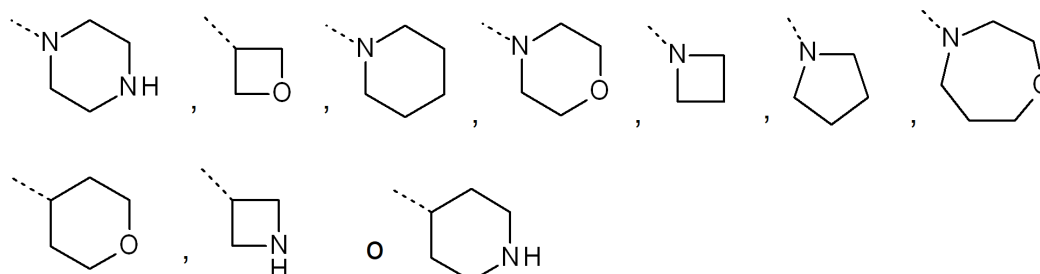
cada uno sustituido en el NH con alquilo C_{1-4} .

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidínilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo,

cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

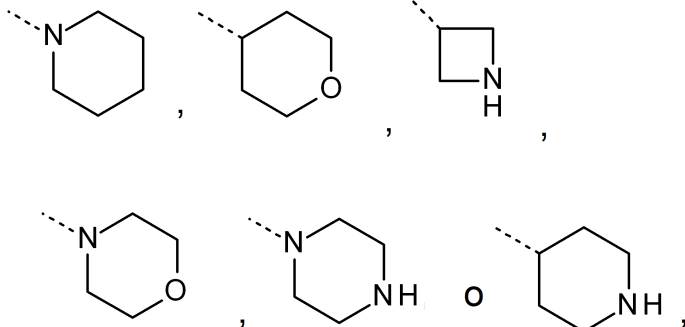
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidínilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo, cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente



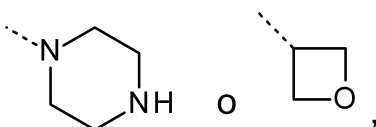
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1a} representa



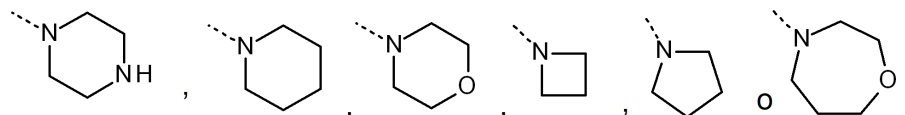
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1c} representa



cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1d} representa

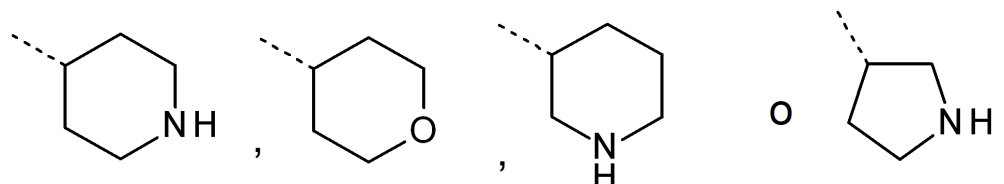


- 10 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ representan cada uno independientemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidino, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo o hexahidro-1,4-oxazepinilo, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

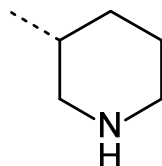
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ representan cada uno independientemente piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo o pirrolidinilo, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g} y Het⁴ representan cada uno independientemente



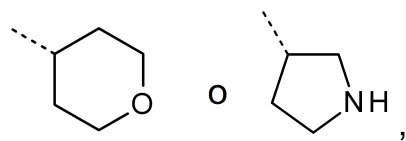
- 35 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1g} representa



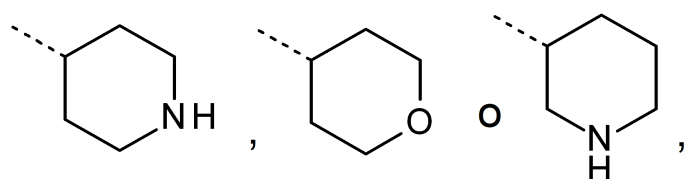
- 40 opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1e} representa



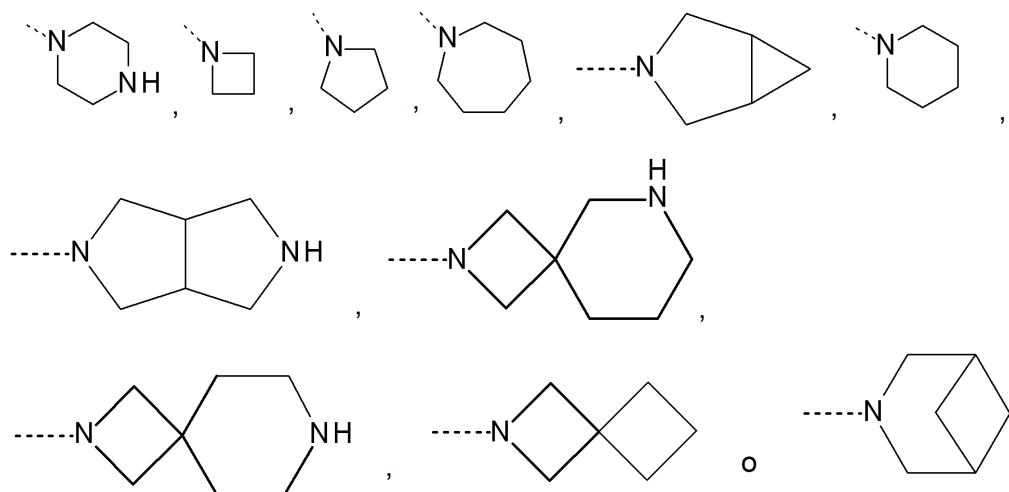
cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1b} representa



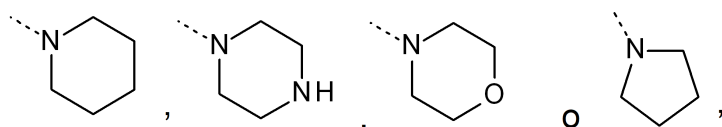
10 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het² representa



20 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente



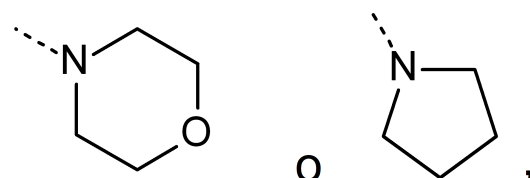
30 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera

de las demás realizaciones, donde Het⁴ representa pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo o 1,1-dióxidoipiranilo;

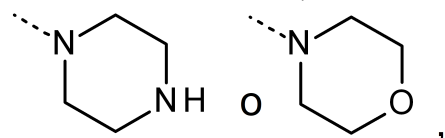
5 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het⁵ representa



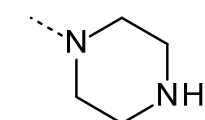
cada uno opcionalmente sustituido de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het⁶ representa



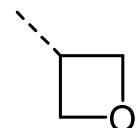
20 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het^{1f} representa



30 cada uno opcionalmente sustituido en átomos de carbono y/o nitrógeno de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente



opcionalmente sustituido en átomos de carbono de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde

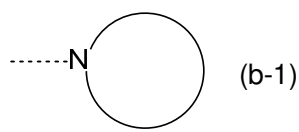
45 Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde

Het^{1a} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

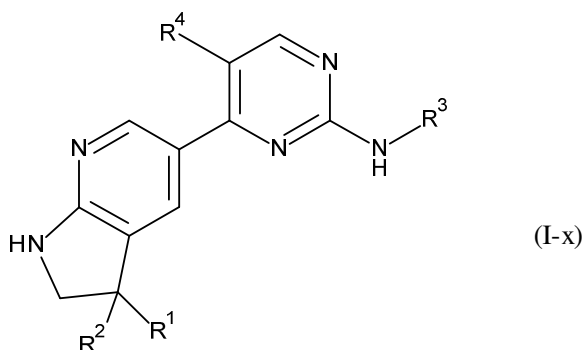
Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; o en caso de que Het^{1c} y Het^{1d} estén unidos al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante un átomo de N, Het^{1c} y Het^{1d} también pueden representar un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Y representa CR⁴; en particular donde Y representa CR⁴ y donde R⁴ representa hidrógeno.

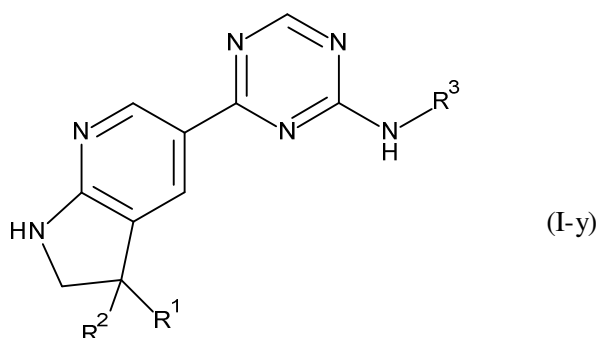
En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I-x), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos:



5 donde todas las variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos o cualquier subgrupo de estos tal como se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde Y representa N.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I), denominado por la presente compuestos de Fórmula (I-y), y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos:



15 donde todas las variables se definen de acuerdo con cualquiera de las demás realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a un subgrupo de Fórmula (I) como se define en los esquemas de reacción generales.

20 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por los compuestos 2, 3S, 6S, 7S, 8, 9, 12, 14, 15 y 16, tautómeros y formas estereoisoméricas de estos.

y las bases libres, los solvatos y cualesquiera sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por los compuestos 2, 3S, 6S, 7S, 8, 9, 12, 14, 15 y 16.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo constituido por cualquiera de los compuestos ilustrados.

tautómeros y formas estereoisoméricas de estos, y las bases libres, los solvatos y cualesquiera sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones indicadas anteriormente quedan incluidas en el alcance de esta invención.

Métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de esta tal como se ha definido en la presente.

La preparación general de algunos ejemplos típicos de los compuestos de Fórmula (I) se describe aquí en lo que sigue y en los ejemplos específicos, y generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o que se preparan por procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes esquemas únicamente representen ejemplos de la invención y no se pretende que limiten la invención de modo alguno.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención también se pueden preparar mediante protocolos de reacción análogos tal como se describe en los esquemas de reacción que figuran más adelante, combinados con procedimientos sintéticos convencionales, comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

El experto apreciará que las reacciones de funcionalización ilustradas en los Esquemas más adelante para los compuestos de Fórmula (I) donde Y es CR⁴ también se pueden llevar a cabo para compuestos donde Y es N. El experto apreciará que esto se aplica, por ejemplo y sin carácter limitante, a los pasos 3 y 4 del esquema 2 y el esquema 18.

El experto apreciará que en las reacciones descritas en los Esquemas, aunque esto no siempre se muestre explícitamente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxilo) cuando se desee que estos estén presentes en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Por ejemplo, en el Esquema 6, el resto NH en el pirimidinilo se puede proteger con un grupo protector de tipo *tert*-butoxicarbonilo. En general, se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Esto se ilustra en los ejemplos específicos.

El experto apreciará que en las reacciones descritas en los Esquemas, puede ser aconsejable o necesario realizar la reacción en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, en una atmósfera de N₂ gaseoso.

Será evidente para el experto que puede ser necesario enfriar la mezcla de reacción antes del tratamiento de la reacción (se refiere a la serie de manipulaciones requeridas para aislar y purificar el producto o los productos de una reacción química tales como, por ejemplo, desactivación, cromatografía en columna, extracción).

El experto apreciará que calentar la mezcla de reacción con agitación puede mejorar el resultado de la reacción. En algunas reacciones se puede utilizar un calentamiento por microondas en lugar del calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

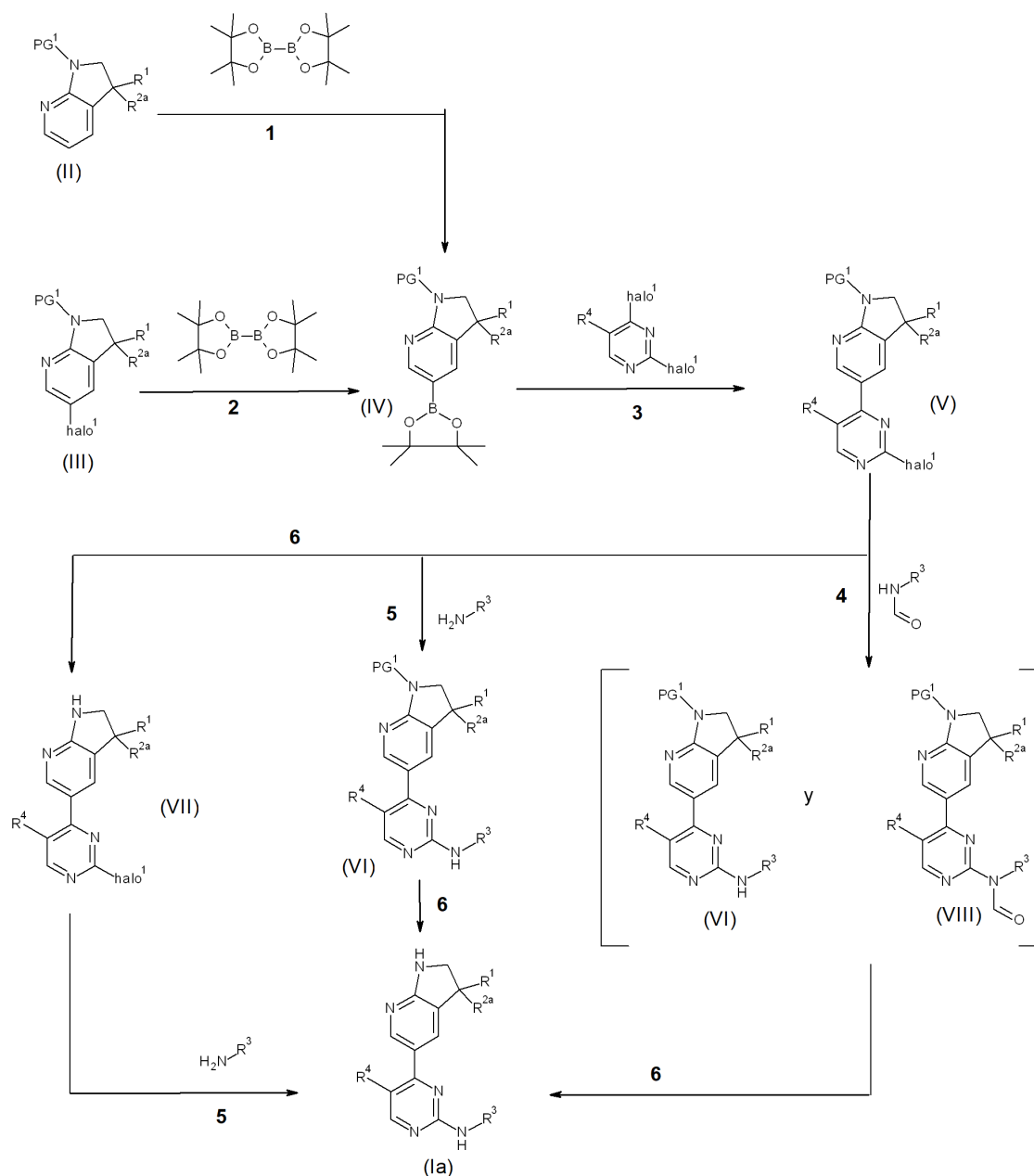
El experto apreciará que otra secuencia de las reacciones químicas mostradas en los Esquemas a continuación también puede dar como resultado el compuesto deseado de fórmula (I).

El experto apreciará que los intermedios y los compuestos finales mostrados en los esquemas que figuran más adelante se pueden funcionalizar adicionalmente de acuerdo con métodos muy conocidos por el experto en la técnica.

Esquema 1

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es R^{2a} que es alquilo C₁₋₆, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ia), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1. En el Esquema 1, halo¹ se define como Cl, Br o I; y PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 1, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como un, por ejemplo, 80 °C, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, bis(1,5-ciclooctadieno)di- μ -metoxidiiridio (I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]₂) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, heptano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio tetrakis (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-

bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

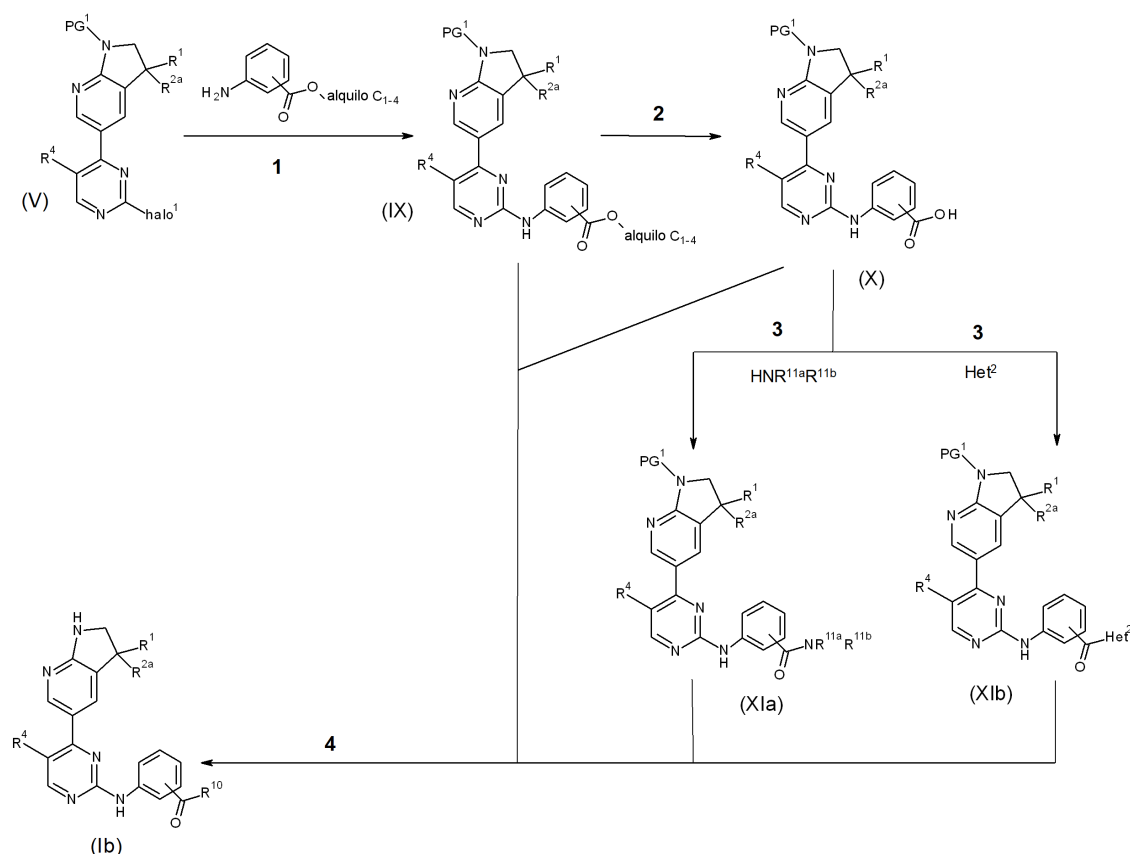
o de manera alternativa a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 95 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 2

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es R^{2a} que es alquilo C₁₋₆, R³ es fenilo sustituido con -C(=O)-R¹⁰ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes de acuerdo con el alcance de la presente invención, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ib), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2. En el Esquema 2, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 2 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 2, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y agua;

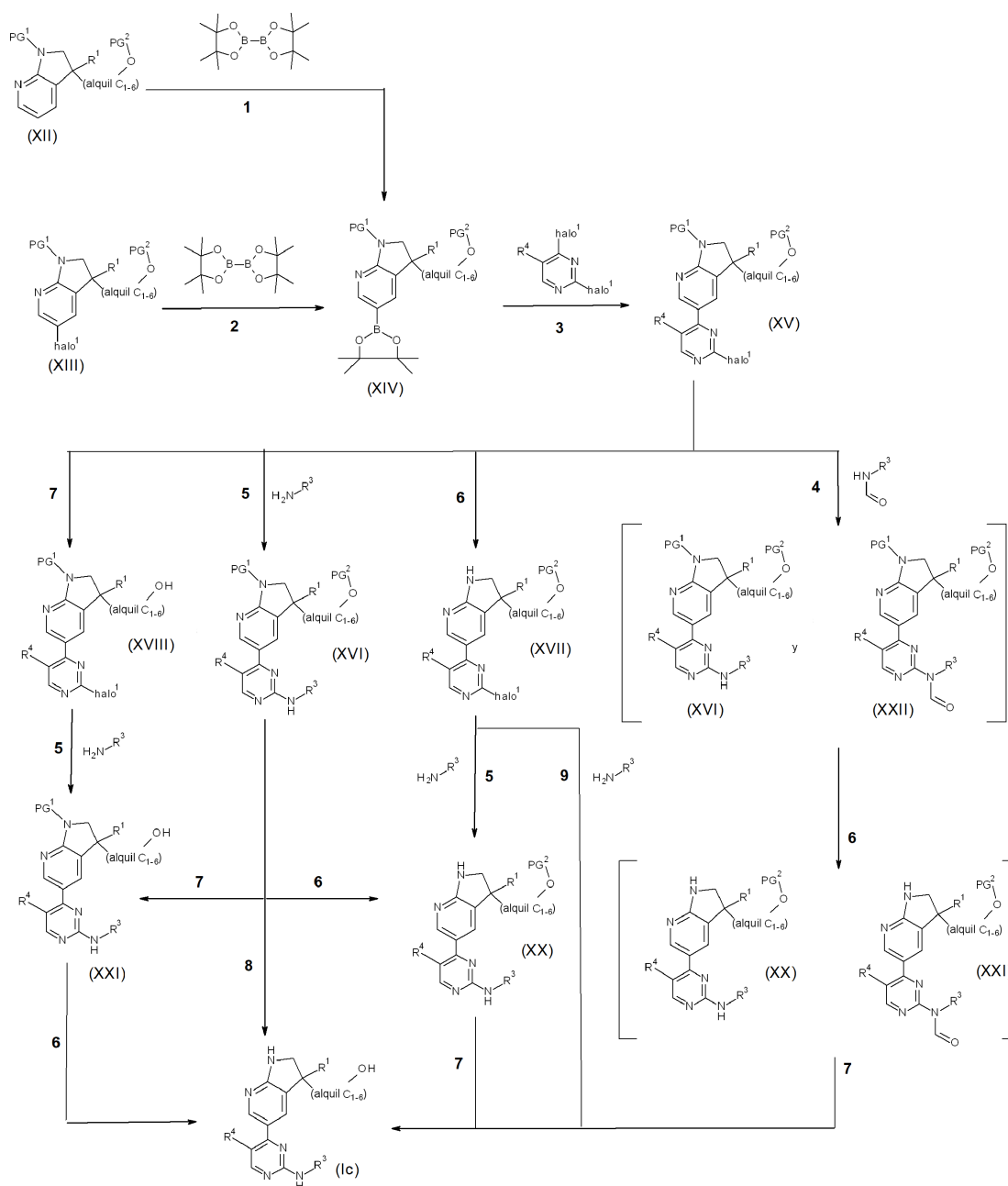
3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 3

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ic), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3. En el Esquema 3, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG² representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo. Todas las demás variables en el Esquema 3 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 3, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como un, por ejemplo, 80 °C, en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio (I) ([Ir(OCH₃)(C₈H₁₂)₂]₂) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, heptano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio tetrakis (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

(BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

5 6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas;

10 7: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente de desililación adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;

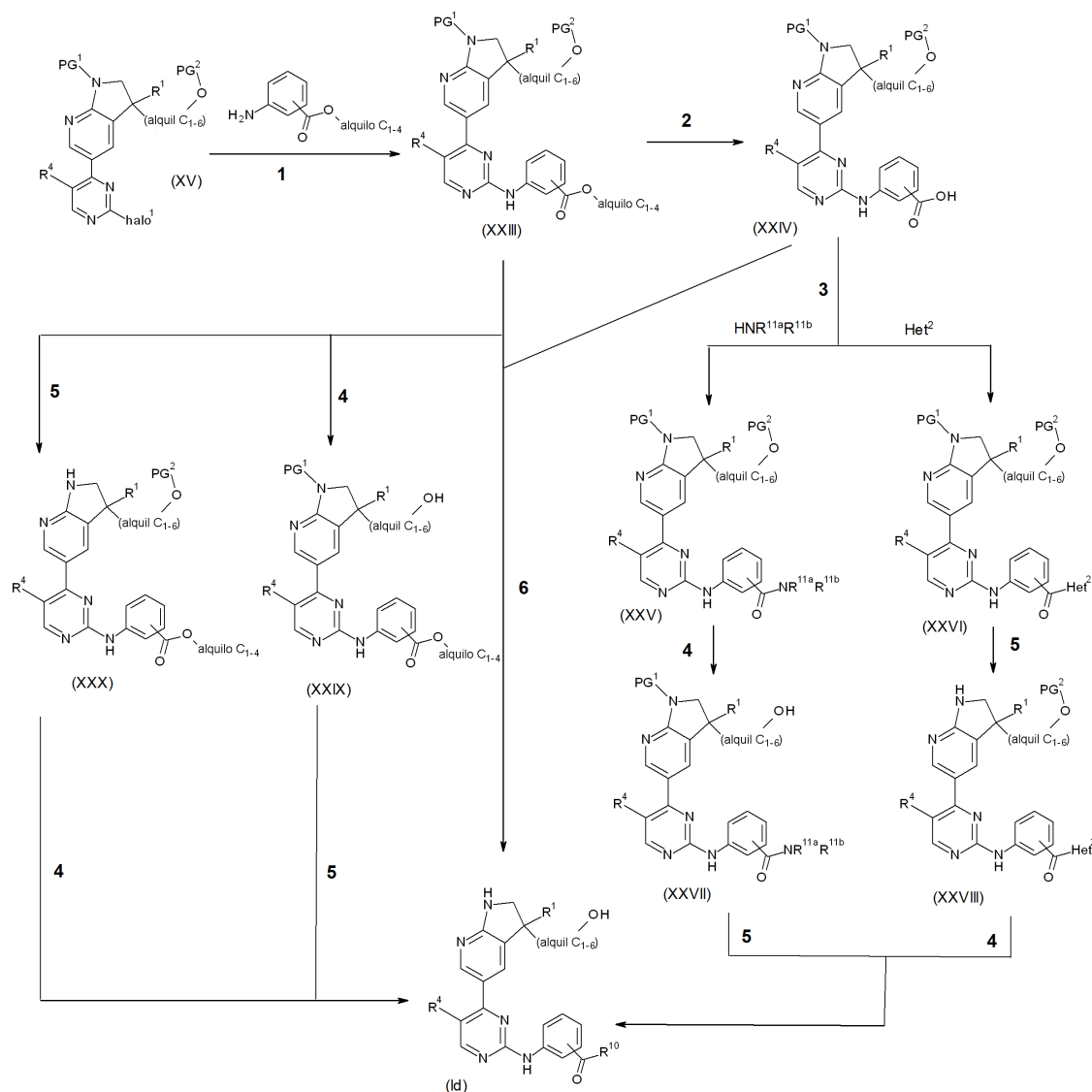
15 8: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 6 horas;

20 9: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 95 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano.

Esquema 4

25 En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, R³ es fenilo sustituido con -C(=O)-R¹⁰ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes de acuerdo con el alcance de la presente invención, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Id), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4. En el Esquema 4, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG² representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo. Todas las demás variables en el Esquema 4 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 70 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y agua;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente de desililación adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;

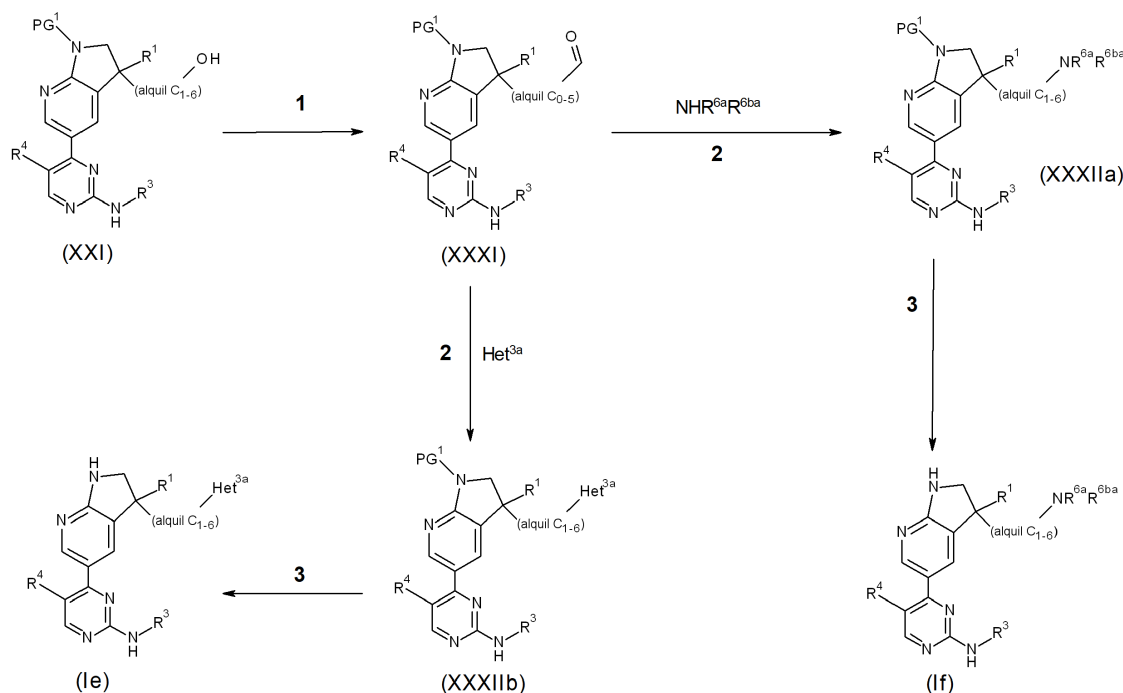
5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 6 horas.

5 Esquema 5

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es R^{2c} que es alquilo C_{1-6} sustituido con un Het^{3a} o $-NR^{6a}R^{6b}$, donde R^{6b} es R^{6ba} que es H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ie) y Fórmula (If), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5. En el Esquema 5, PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 5 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, $-78^\circ C$, en presencia de cloruro de oxalilo y sulfóxido de dimetilo como reactivos, una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano;

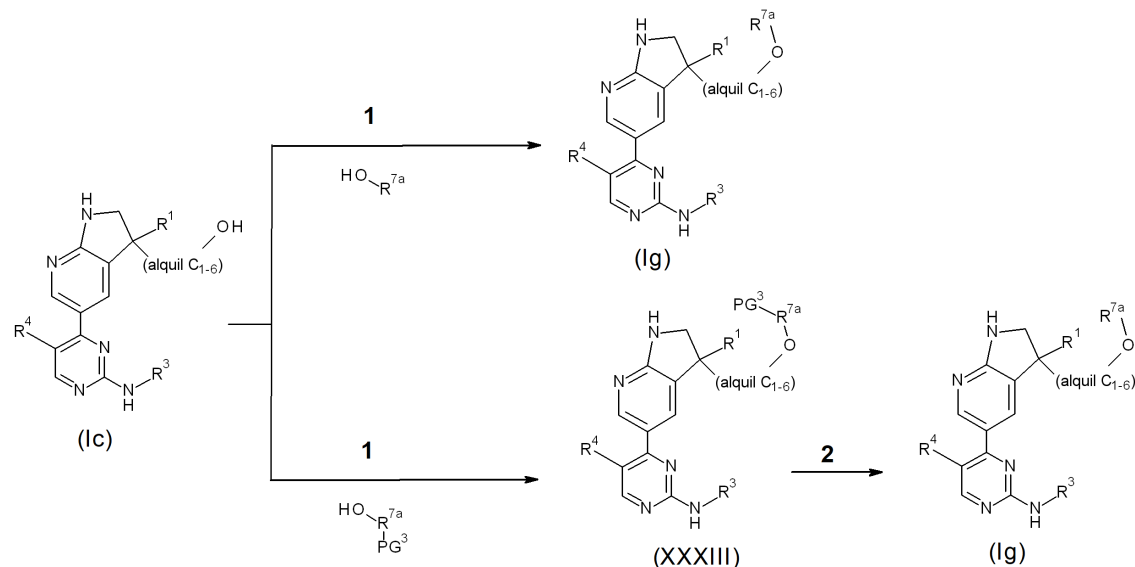
2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético, un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, $0^\circ C$ o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, $125^\circ C$ y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 6

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con un OR^{7a} , siendo R^{7a} $-C(=O)-R^9$ o $-(C=O)-CH(NH_2)-(alquil\ C_{1-4})-Ar^1$, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ig), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6. En el Esquema 6, PG^3 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un *tert*-(butoxicarbonilo), un *tert*-butilo o un bencilo. Todas las demás variables en el Esquema 6 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 6, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



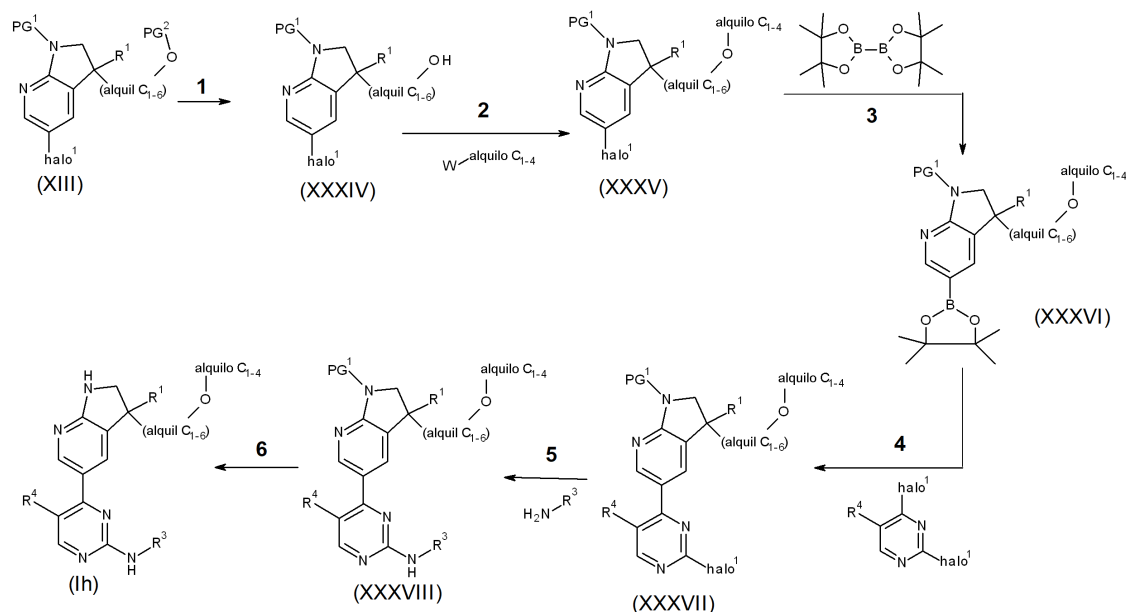
1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y dimetilformamida, y opcionalmente seguido de un paso de desprotección utilizando un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 7

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7b}, siendo R^{7b} alquilo C₁₋₄, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ih), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7. En el Esquema 7, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG² representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo; W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un metanosulfonato o toluenosulfonato o un halógeno (Cl, Br o I). Todas las demás variables en el Esquema 7 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 7, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente de desililación adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio tetrakis (Pd(PPh₃)₄), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

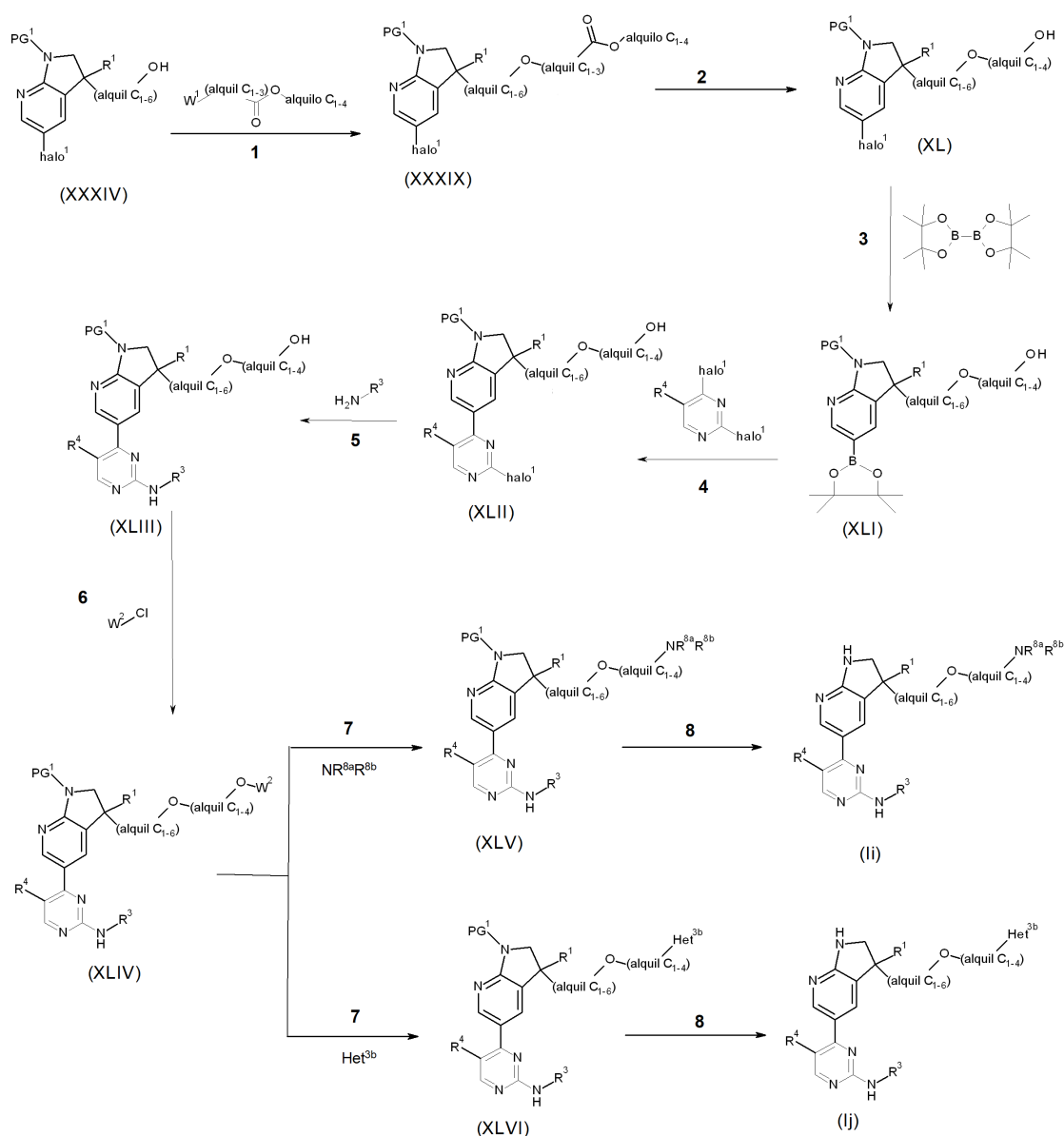
5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 8

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7c}, siendo R^{7c} (alquil C₁₋₄)-NR^{8a}R^{8b} o (alquil C₁₋₄)-Het^{3b}, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ii) y Fórmula (Ij), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 8. En el Esquema 8, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo); W¹ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un metanosulfonato o toluenosulfonato o un halógeno (Cl, Br o I); W² representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un mesilo o un tosilo. Todas las demás variables en el Esquema 8 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 8, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, hidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

5 2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 55 °C, en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y metanol;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio tetrakis ($Pd(PPh_3)_4$), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano;

15 5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 120 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;

20 6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 5 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano;

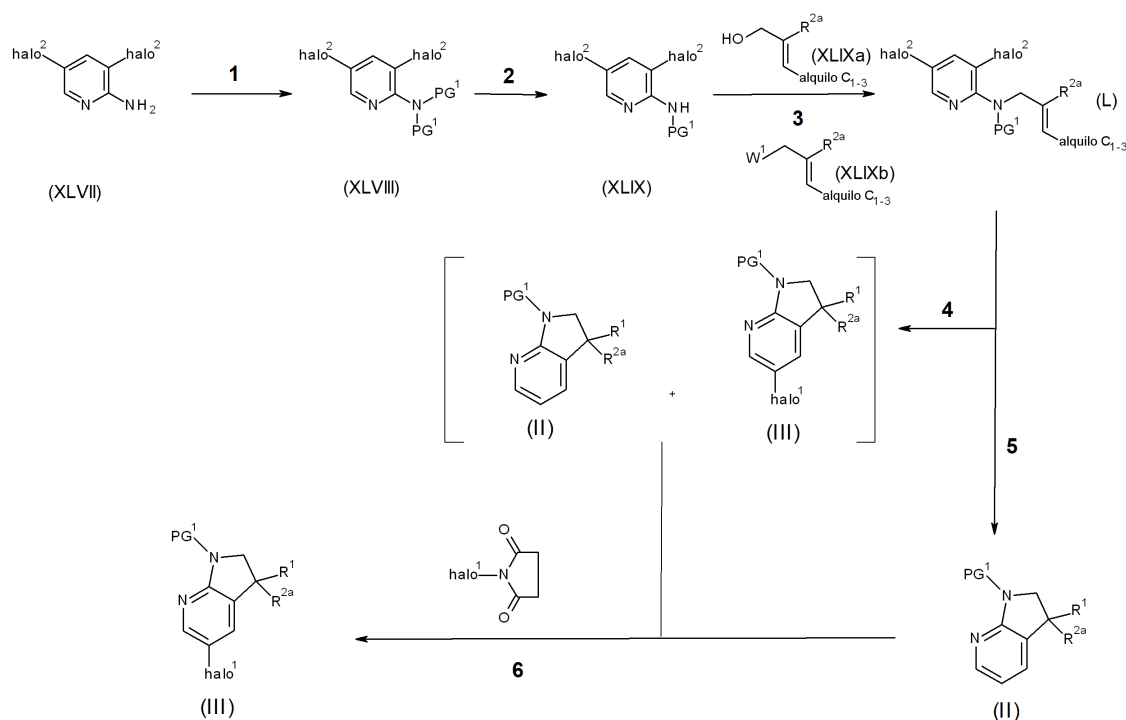
7: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

8: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 9

En general, los intermedios de Fórmula (II) y (III) donde R^2 es R^{2a} que es alquilo C_{1-6} , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (II) y (III), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 9. En el Esquema 9, $halo^1$ se define como Cl, Br, I; $halo^2$ se define como Cl, Br, I; PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo); W^1 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un metanosulfonato o toluenosulfonato o un halógeno (Cl, Br o I). Todas las demás variables en el Esquema 9 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 9, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 45 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 65 °C y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol;

3: en el caso de (XLIXa), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de tri-*n*-butilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil)piperidina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano;

En el caso de (XLIXb), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

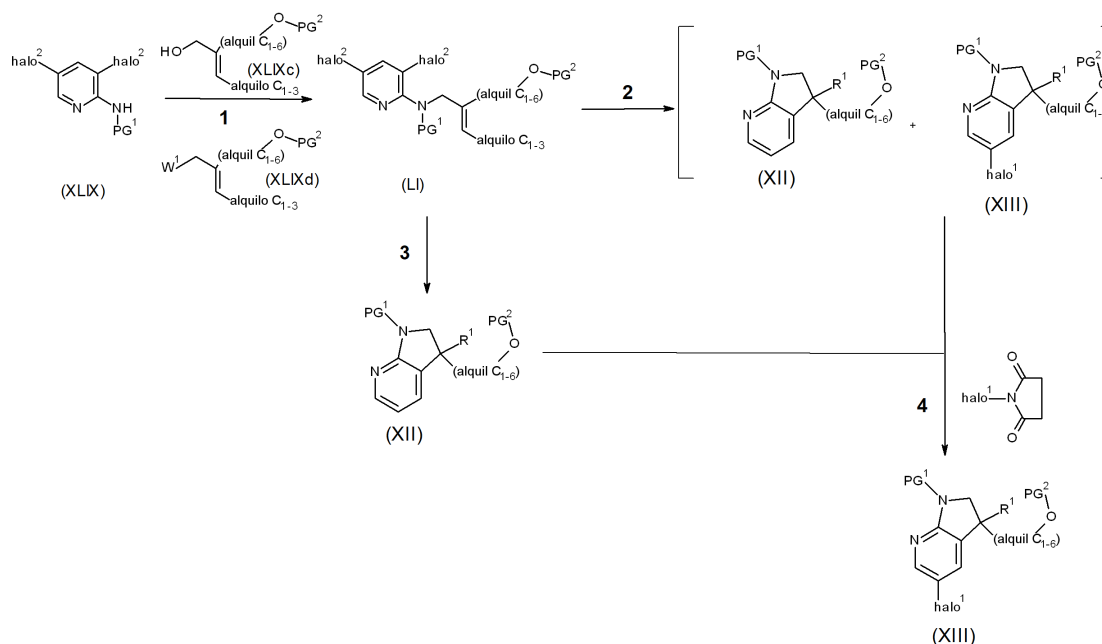
5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 60 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 40 °C, en presencia de *N*-halogenosuccinimida y un disolvente adecuado tal, por ejemplo, acetonitrilo. Como alternativa, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Esquema 10

En general, los intermediarios de Fórmula (XII) y (XIII) donde R^2 es R^{2b} que es alquilo C_{1-6} sustituido con un OH, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (XII) y (XIII), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 10. En el Esquema 10, $halo^1$ se define como Cl, Br, I; $halo^2$ se define como Cl, Br, I; PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG^2 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo. Todas las demás variables en el Esquema 10 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 10, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: en el caso de (XLIXc), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de tri-*n*-butilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil)piperidina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano;

En el caso de (XLIXd), a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 80 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 85 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

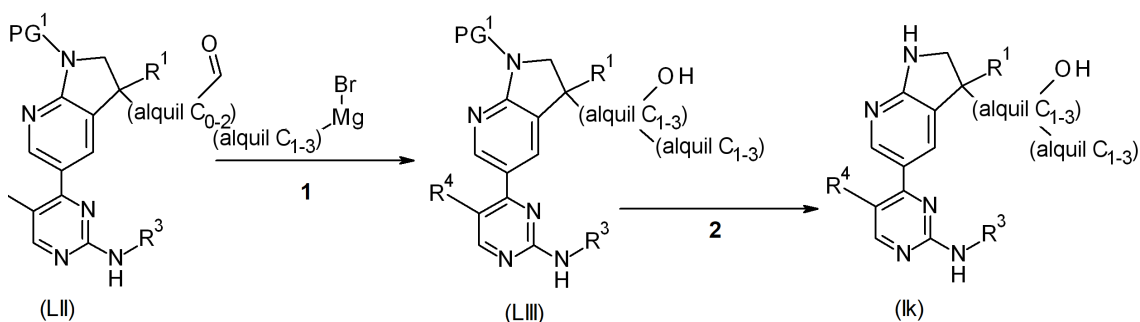
3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 60 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 40 °C, en presencia de *N*-halogenosuccinimida y un disolvente adecuado tal, por ejemplo, acetonitrilo. Como alternativa, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Esquema 11

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es como se muestra en el Esquema 11, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ik), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 11. En el Esquema 11, PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 11 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 11, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



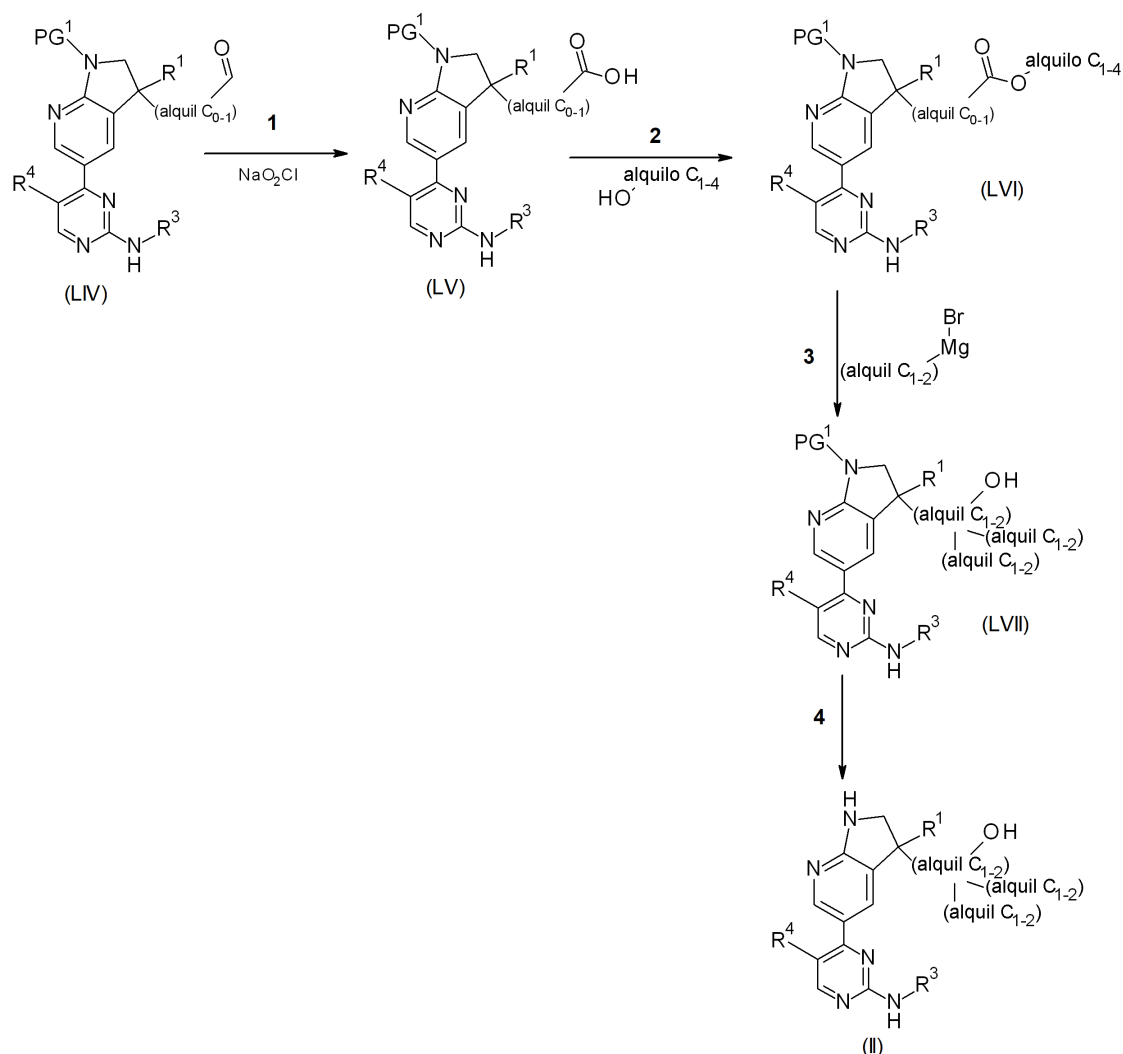
1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 12

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es como se muestra en el Esquema 12, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (II), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 12. En el Esquema 12, PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 12 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 12, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de alcohol *tert*-butílico, 2-metil-2-butenol, dihidrogenofosfato de sodio y agua destilada;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) y dimetilaminopiridina (DMAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

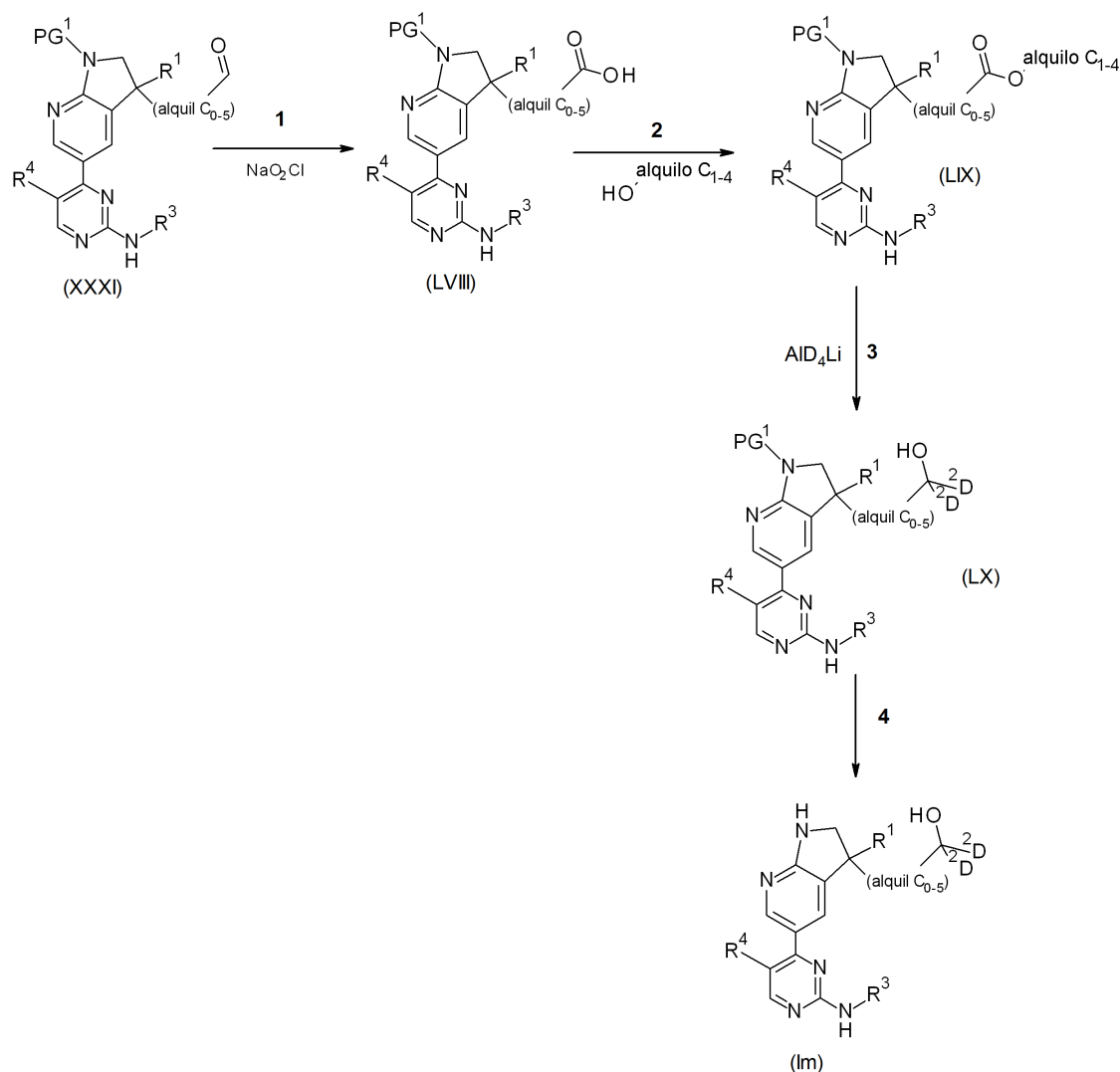
4: a una temperatura adecuada tal como, p

or ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

Esquema 13

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es como se muestra en el Esquema 13, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Im), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 13. En el Esquema 13, PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 13 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 13, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de alcohol *tert*-butílico, 2-metil-2-butenol, dihidrogenofosfato de sodio y agua destilada;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) y dimetilaminopiridina (DMAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a 0 °C y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano ("AlD₄Li" significa hidruro de aluminio y litio deuterado);

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas.

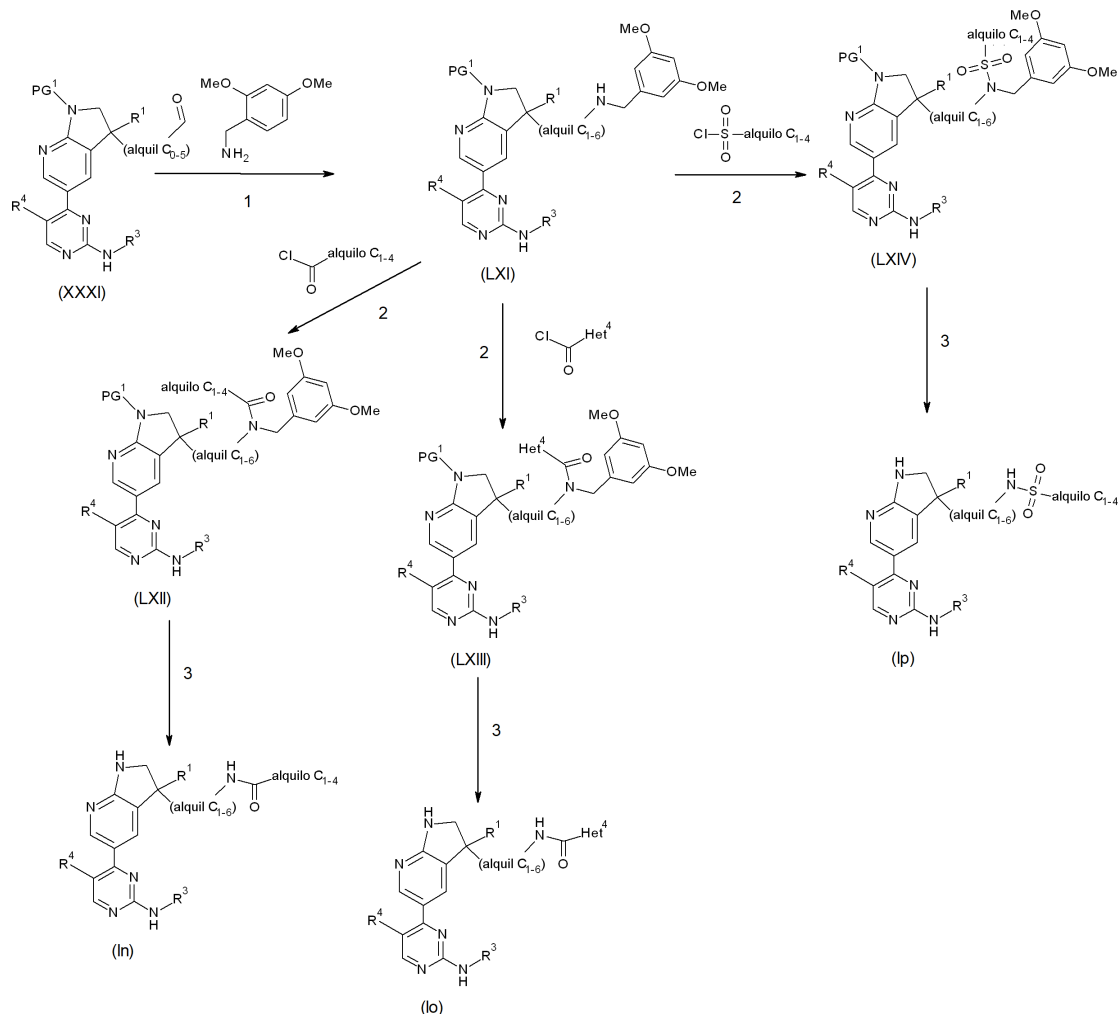
Esquema 14

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con un Het^{3a} o $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, donde R^{6a} es H, R^{6b} es $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

$-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (In), Fórmula (Io) y Fórmula (Ip), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 14. En el Esquema 14, PG^1

representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 14 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 14, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano;

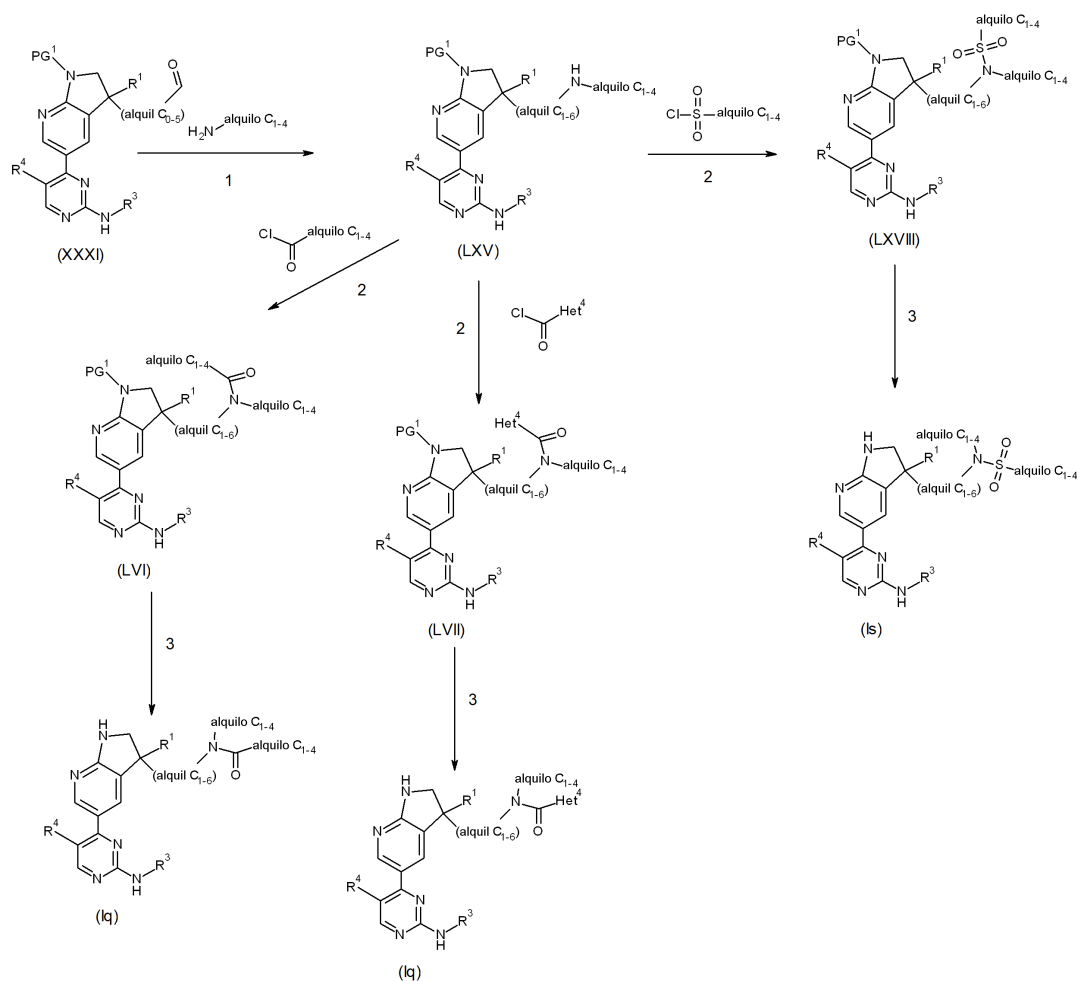
2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

Esquema 15

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con un Het^{3a} o $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, donde R^{6a} es alquilo C_{1-4} , R^{6b} es $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquilo C}_{1-4})$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}^4$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{alquilo C}_{1-4}$, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Iq), Fórmula (Ir) y Fórmula (Is), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 15. En el Esquema 15, PG^1 representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). Todas las demás variables en el Esquema 15 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 15, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano;

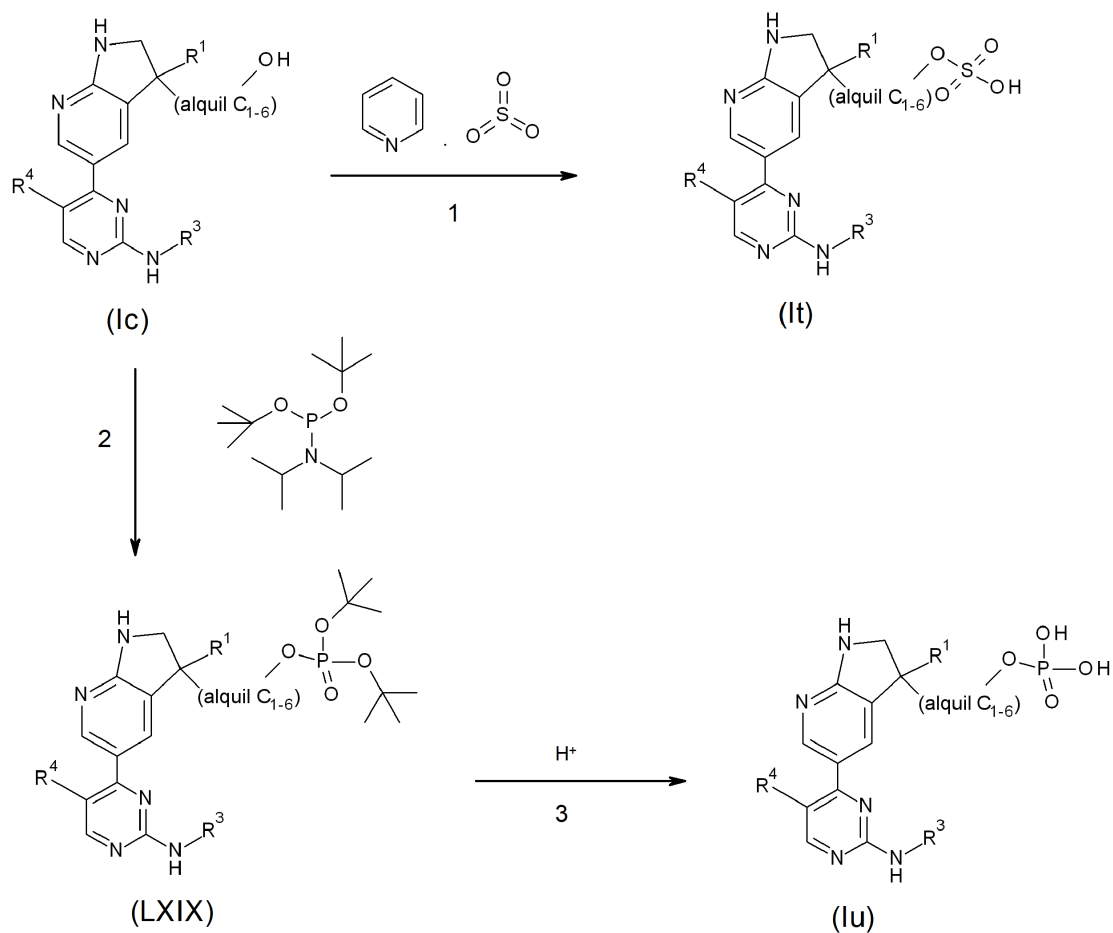
2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

Esquema 16

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OR^{7d}, siendo R^{7d} -S(=O)₂-OH o -P(=O)(OH)₂, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (It) y Fórmula (lu), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 16. Todas las demás variables en el Esquema 16 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 16, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio;

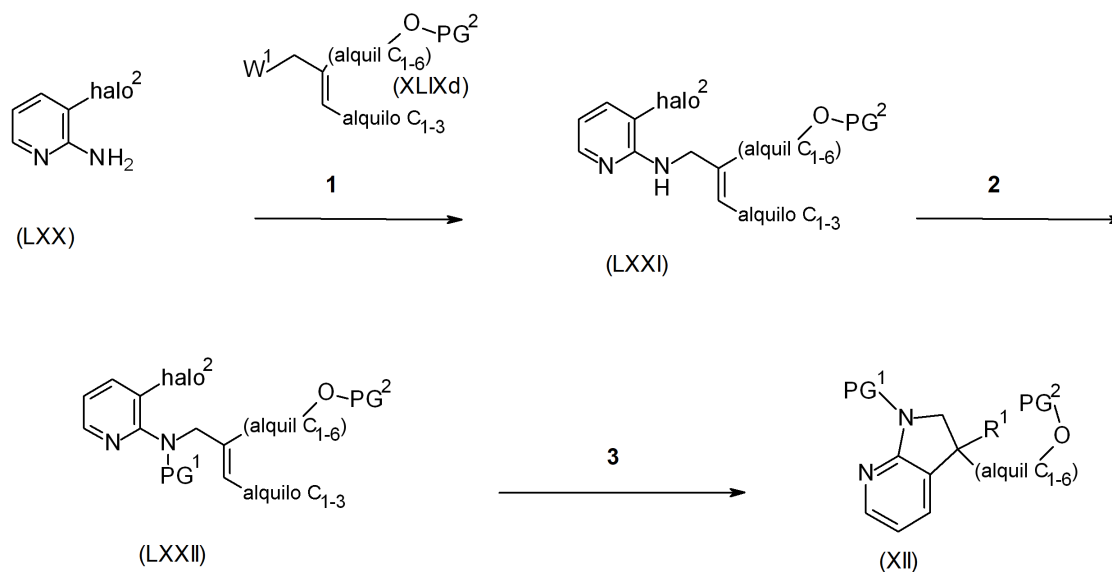
2: en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, tetrazol, en presencia de un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Esquema 17

En general, los intermedios de Fórmula (XII) donde todas las variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 17.

En el Esquema 17, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a un intervalo adecuado de temperaturas entre -5 °C y 5 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

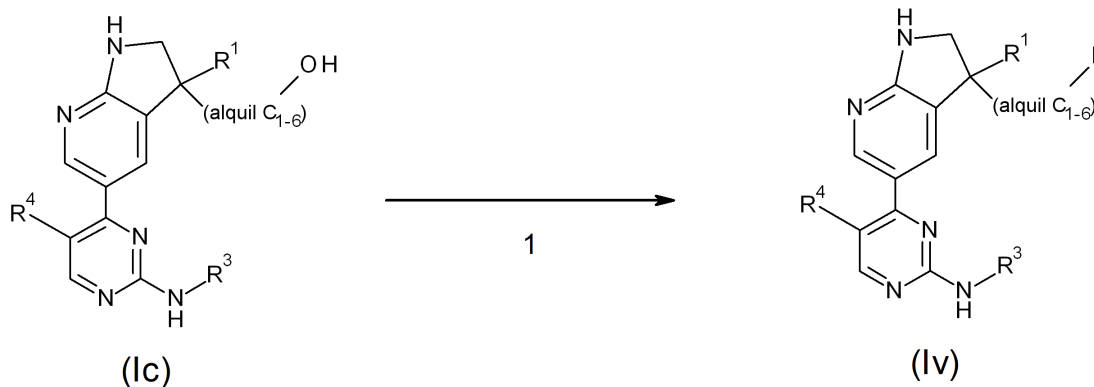
2: a una temperatura adecuada comprendida en un intervalo entre 65 y 70 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano;

3: a una temperatura adecuada comprendida en un intervalo entre 45 y 50 °C, en presencia de acetato de sodio, formiato de sodio deshidratado y cloruro de tetraetilamonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio o cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

Esquema 18

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵, siendo R⁵ un flúor, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Iv), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 18. Todas las demás variables en el Esquema 18 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 18, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

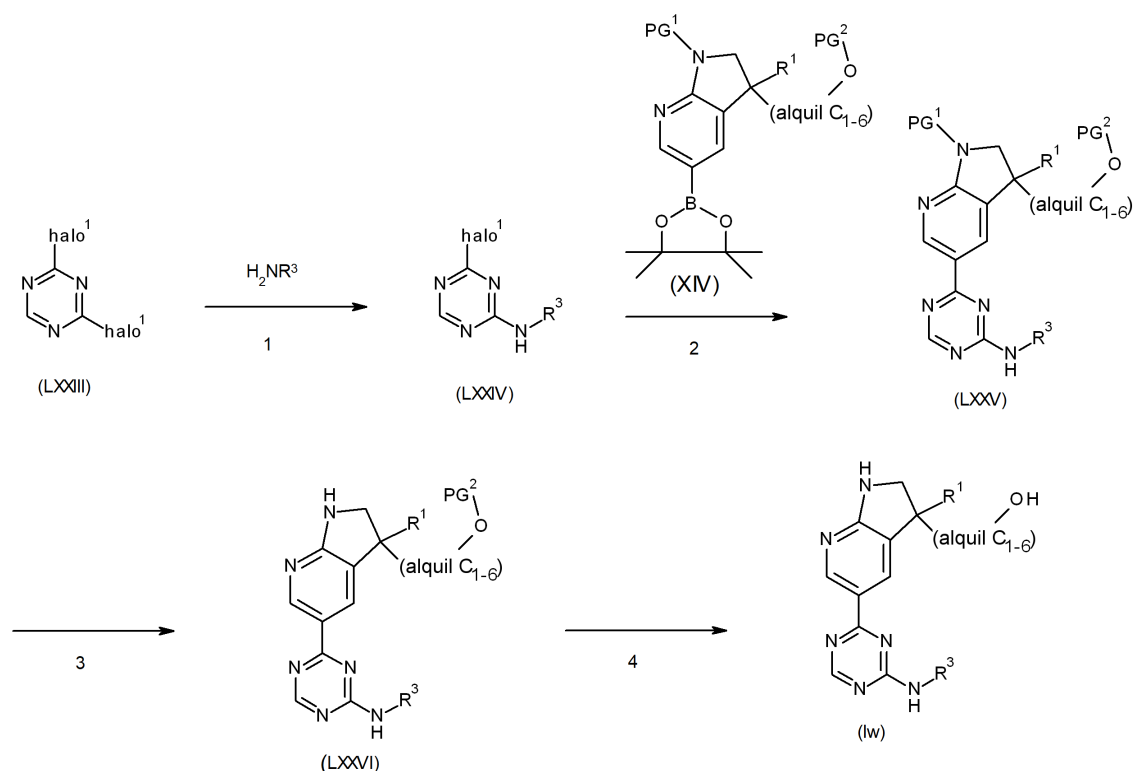


1: en presencia de un reactivo de fluoración adecuado tal como, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

Esquema 19

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es R^{2b} que es alquilo C_{1-6} sustituido con un OH, Y es N, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Iw), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 19. En el Esquema 19, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG² representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo. Todas las demás variables en el Esquema 19 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 19, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo;

2: en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), opcionalmente con un complejo de diclorometano, una base adecuada tal como, por ejemplo, una solución acuosa de hidrogenocarbonato a una temperatura adecuada tal como 80 °C;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C o temperatura ambiente o reflujo, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico acuoso con un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o 1,4-dioxano o, como alternativa, en presencia de sílice en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 125 °C y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 3 horas;

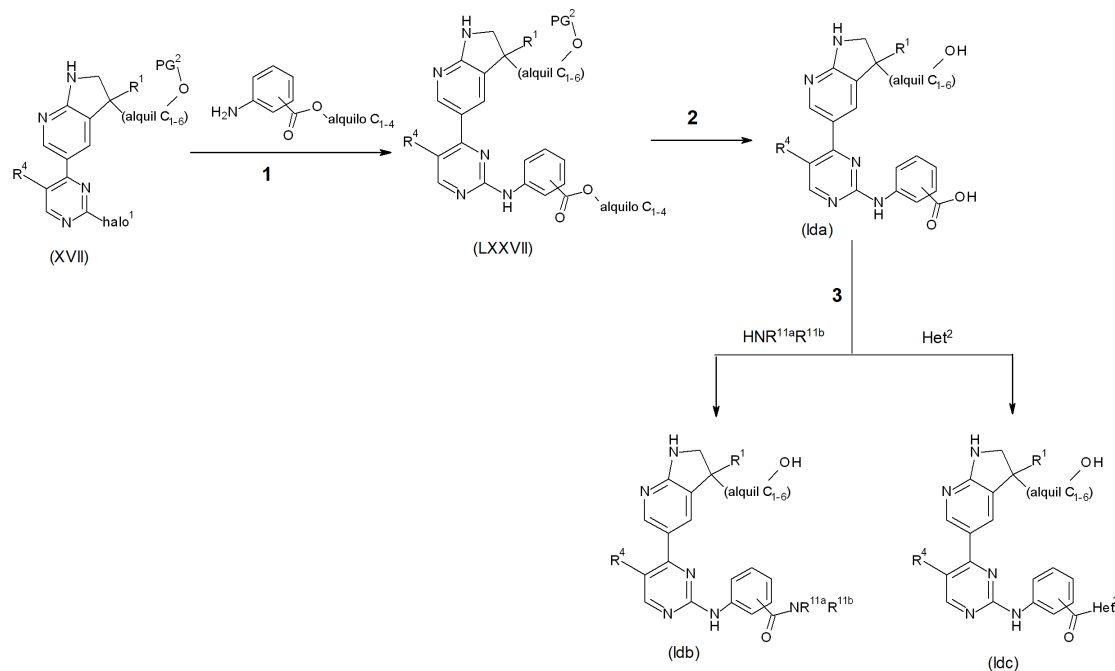
4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un agente de desililación adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro de *tetra-n*-butilamonio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano.

Esquema 20

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R^2 es R^{2b} que es alquilo C_{1-6} sustituido con un OH, R^3 es fenilo sustituido con $-C(=O)-R^{10}$ y opcionalmente sustituido con otros sustituyentes de acuerdo con el alcance de la presente invención, Y es CR^4 , y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ida), (Idb) y (Idc), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 20. En el Esquema 20, halo¹ se define como Cl, Br o I; PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo) y PG² representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo. Todas las demás variables en el Esquema 20 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención.

En el Esquema 20, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



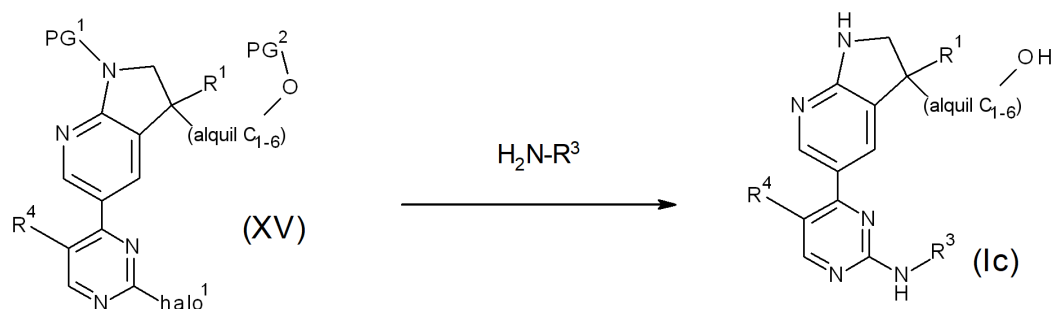
1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 120 °C, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, opcionalmente con activación por microondas;
2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 60 °C, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y agua;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como, por ejemplo, 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetilformamida o diclorometano.

Esquema 21

En general, los compuestos de Fórmula (I) donde R² es R^{2b} que es alquilo C₁₋₆ sustituido con un OH, Y es CR⁴, y donde todas las demás variables son como se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención, que se denominan por la presente compuestos de Fórmula (Ic), se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 21. Todas las demás variables en el Esquema 21 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención o como anteriormente.

En el Esquema 21, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 90 °C, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano.

5

Esquema 22

En general, los intermedios de Fórmula (nXII) donde R^2 es R^x , siendo las opciones las que se ilustran en el Esquema 22, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 22. En el Esquema 22, halo¹ se define como Cl, Br o I; y PG¹ representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-(butoxicarbonilo). El valor de "n" (que indica el número de grupos CH₂) está determinado por los límites del alcance. Todas las demás variables en el Esquema 1 se definen de acuerdo con el alcance de la presente invención o como se han definido anteriormente.

10

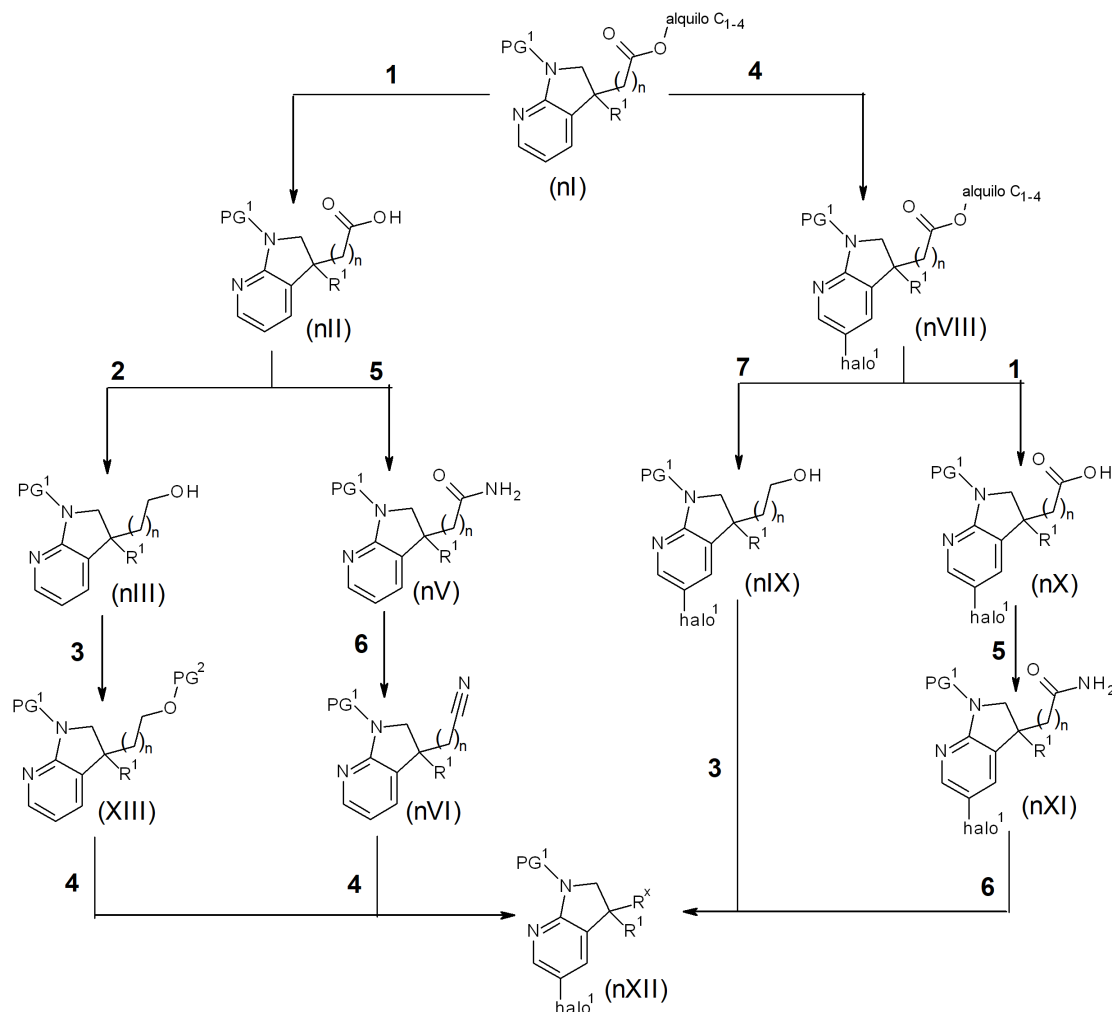
El material de partida (nI) en el Esquema 22 se puede preparar mediante procesos sintéticos convencionales utilizados habitualmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar mediante una metodología análoga a la ilustrada en los Esquemas 10 y 17. Para la preparación de (nI), la alquilación de la anilina previa a la ciclación de Heck se llevó a cabo habitualmente utilizando una base tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente tal como habitualmente DMF, a una temperatura comprendida habitualmente entre 0 °C y temperatura ambiente.

15

Un experto apreciará que los intermedios de Fórmula (nXII) que se obtienen de acuerdo con el Esquema 22 se pueden hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con protocolos de reacción que se describen en otros Esquemas tales como, por ejemplo, el Esquema 1 o el Esquema 3.

20

En el Esquema 22, se aplican las siguientes condiciones de reacción:



1: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidróxido de litio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla 1/1 de THF y agua, y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 90 minutos o 4 horas;

2: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloroformiato de etilo, una base adecuada tal como, por ejemplo, TEA y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, seguido de la adición de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 30 minutos;

3: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de *tert*-butildimetilsililo, bases adecuadas tales como, por ejemplo, trietilamina y DMAP, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, entre 2 y 20 horas;

4: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 40 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, NBS y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 16 horas;

5: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, temperatura ambiente, en presencia de reactivos adecuados tales como, por ejemplo, HATU y una solución de amoníaco en metanol, una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 4 o 16 horas;

6: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, 0 °C, en presencia de reactivos adecuados tales como, por ejemplo, imidazol y POCl₃, una base/disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina, un codisolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, 1 hora;

7: a una temperatura adecuada tal como, por ejemplo, desde temperatura ambiente hasta 50 °C, en presencia de un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla 3/1 de THF y metanol, y un tiempo adecuado tal como, por ejemplo, entre 4 y 24 horas.

Se apreciará que en los casos en los que existan grupos funcionales apropiados, los compuestos de diversas fórmulas o cualesquiera intermedios utilizados en su preparación se pueden derivatizar adicionalmente mediante uno o más métodos sintéticos convencionales empleando reacciones de condensación, sustitución, oxidación, reducción o escisión. Algunas estrategias de sustitución particulares incluyen los procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas por reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización particular fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) conlleva la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para consultar una descripción general de los grupos protectores y su uso, remítase a T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., Wiley, Hoboken, Nueva Jersey, 2007.

Farmacología

Se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la cinasa inductora de NF-κB (NIK - también conocida como MAP3K14). Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser metabolizados para dar una forma más activa *in vivo* (profármacos). Por consiguiente, compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos pueden ser útiles para tratar o prevenir enfermedades tales como el cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos incluídas la obesidad y la diabetes, y trastornos autoinmunitarios. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención y las composiciones farmacéuticas de estos pueden ser útiles en el tratamiento de una neoplasia hematológica o un tumor sólido. En una realización específica, dicha neoplasia hematológica se selecciona del grupo constituido por mieloma múltiple, mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, linfoma hodgkiniano, leucemia de linfocitos T, linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de células del manto, en una realización particular, linfoma de células del manto. En otra realización específica de la presente invención, el tumor sólido se selecciona del grupo constituido por cáncer pancreático, cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón no microcítico.

Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, sin carácter limitante, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, de mama, de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), de riñón, urotelial, de útero, de la epidermis, de hígado, de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer pulmonar microcítico y carcinomas pulmonares no microcíticos, cáncer pulmonar escamoso), de esófago, de la cabeza y el cuello, de la vesícula biliar, de ovario, de páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), de estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores estromáticos gastrointestinales), de cuello del útero, de endometrio, de tiroides, de próstata o de la piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer de la pituitaria, un tumor hematopoyético de linaje linfático, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto), linfoma/leucemia de linfocitos T, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), un trastorno mieloproliferativo, un síndrome mieloproliferativo, un síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimático (por ejemplo, sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratoactantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Los ejemplos particulares de cánceres que se pueden tratar (o inhibir) incluyen neoplasias de linfocitos B tales como mieloma múltiple, linfoma hodgkiniano, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes o leucemia

linfocítica crónica, con mutaciones en la vía de señalización de NF-κB alternativa (por ejemplo, en los genes de NIK (MAP3K14), TRAF3, TRAF2, BIRC2 o BIRC3).

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, y los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la elaboración de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF-κB.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, para la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de padecer trastornos asociados con la disfunción de la cinasa inductora de NF-κB en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la cinasa inductora de NF-κB.

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para su uso para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de estos, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de estos, se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Dicho método comprende la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, a animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es la cantidad suficiente para tener una actividad terapéutica y que esta actividad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto de la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, la cantidad de un compuesto de la presente invención que se va a administrar como agente terapéutico para tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente será determinada en cada caso por el médico responsable.

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrán determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados más adelante en la presente. Una cantidad diaria terapéutica eficaz estaría comprendida entre aproximadamente 0.005 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0.01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más en particular entre 0.01 mg/kg y 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferentemente entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0.05 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Una

cantidad diaria terapéutica eficaz particular podría ser de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal a 40 mg/kg de peso corporal. Una cantidad diaria terapéutica eficaz particular podría ser de 1 mg/kg de peso corporal, 2 mg/kg de peso corporal, 4 mg/kg de peso corporal u 8 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará, en cada caso, por ejemplo, según el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la enfermedad o trastorno particular que se esté tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen que comprenda entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar los trastornos a los que se hace referencia en la presente. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y que no sea nocivo para los receptores de este.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos conocidos en el campo de la farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al. Remington's Pharmaceutical Sciences* (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, remítase especialmente a la Parte 8: *Pharmaceutical preparations and their Manufacture*). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para su administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de estos.

Los compuestos de la presente se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además de ello, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz

se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una única formulación farmacéutica que contenga un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de acuerdo con la presente invención y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la presente invención y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente juntos en una única composición farmacéutica oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones farmacéuticas orales independientes.

Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un producto que contiene como primer principio activo un compuesto de acuerdo con la invención y como principio activo adicional uno o más agentes medicinales, más concretamente, con uno o más adyuvantes o agentes anticancerosos, como un preparado combinado para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

Por consiguiente, para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente en la presente, los compuestos de la invención se pueden emplear convenientemente combinados con uno o más agentes medicinales diferentes (a los que también se hace referencia como agentes terapéuticos), más concretamente, con otros adyuvantes o agentes anticancerosos en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de adyuvantes (agentes de apoyo en la terapia) o agentes anticancerosos incluyen, sin carácter limitante:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino combinado opcionalmente con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de tipo taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas con paclitaxel unido a proteínas (AbraxaneTM) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán-HCl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina-HCl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente combinada con mesna, pipobromán, procarbazina, estreptozocina, temozolomida, uracilo;
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente combinada con dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina-HCl, valrubicina;
- moléculas que tienen como diana el receptor IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo, terocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo, prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alantuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetán, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;

- inhibidores de la ADN-metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo, premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gopipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes de unión a la tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasas de dianas múltiples), inhibidores de mTOR), por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostat, tricoestatina A, vorinostat;
- inhibidores de la vía de la ubiquitina-proteosoma, por ejemplo, PS-341, Velcade (MLN-341) o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat o metastat;
- interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b;
- inhibidores de MAPK;
- retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- trióxido de arsénico;
- asparaginasa;
- esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- talidomida, lenalidomida;
- mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa;
- miméticos de BH3, por ejemplo, ABT-199;
- inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040;
- análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de esta (por ejemplo, darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina;

- un inhibidor del citocromo P450 esteroideo 17-alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, abiraterona, acetato de abiraterona.

El otro o los otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar simultáneamente (por ejemplo, en composiciones unitarias o por separado) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que sea suficiente para garantizar que se logre un efecto conveniente o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración preferidos y las pautas y cantidades posológicas respectivas de cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del compuesto de la presente invención que se estén administrando, sus vía de administración, el tumor particular que se esté tratando y el receptor particular que se esté tratando. El experto en la técnica puede determinar fácilmente el método y orden de administración óptimos y las pautas y cantidades posológicas utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El experto en la técnica puede determinar la relación ponderal del compuesto de acuerdo con la presente invención respecto al otro o a los otros agentes anticancerosos cuando se administran como una combinación. Dicha relación y la dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro o los otros agentes anticancerosos utilizados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el momento de administración y el estado físico general del paciente particular, el modo de administración así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación ponderal particular entre el compuesto de la presente de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede estar comprendida en el intervalo de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg/m², concretamente para el cisplatino con una dosificación de aproximadamente 75 mg/m² y para el carboplatino de aproximadamente 300 mg/m² por periodo de tratamiento.

El compuesto de tipo taxano se administra convenientemente con una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m², concretamente para el paclitaxel con una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para el docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra convenientemente con una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m², concretamente para el irinotecán con una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para el topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado antitumoral podofilotoxina se administra convenientemente con una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m², concretamente para el etopósido con una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para el tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m² por periodo de tratamiento.

El alcaloide de la vinca antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente para la vinblastina con una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para la vincristina con una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para la vinorelbina con una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 700 a 1500 mg/m², concretamente para 5-FU con una dosificación de 200 a 500 mg/m², para la gemcitabina con una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por periodo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran convenientemente con una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg/m², concretamente para la ciclofosfamida con una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para el clorambucilo con una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para la carmustina con una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para la lomustina con una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por periodo de tratamiento.

El derivado de antaciclina antitumoral se administra convenientemente con una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, por ejemplo, de 15 a

60 mg/m², concretamente para la doxorubicina con una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para la daunorrubicina con una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para la idarrubicina con una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por periodo de tratamiento.

- 5 El agente antiestrogénico se administra convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se esté tratando. El tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, y se continúa la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra convenientemente por vía oral con una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

- Los anticuerpos se administran convenientemente con una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, o según se sepa en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra convenientemente con una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial corporal, concretamente de 2 a 4 mg/m² por periodo de tratamiento.

Estas dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más durante el periodo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

- 25 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

- 30 En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

- En lo sucesivo en la presente, los términos: "AIBN" significa azobisisobutironitrilo, "Ar" significa argón, "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "BOC" o "Boc" significa *tert*-butiloxicarbonilo, "Boc₂O" significa dicarbonato de di-*tert*-butilo, "celite®" significa tierra de diatomeas, "VC" significa volúmenes de columna, "DCE" significa 1,2-dicloroetileno, "DCM" o "CH₂Cl₂" significa diclorometano, "DEA" significa dietanolamina, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMAP" significa dimetilaminopiridina, "DMF" significa dimetilformamida, "EDC" significa clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "ee" significa exceso enantiomérico, "eq." significa equivalente(s), "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "h" significa horas(s), "HATU" significa 3-óxido del hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio, "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución, "HOAt" significa hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio, "HOBt" significa 1-hidroxibenzotriazol, "iPrOH" significa alcohol isopropílico, "KHMDs" significa bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, "KMnO₄" significa permanganato de potasio, "KNO₃" significa nitrato de potasio, "KOAc" significa acetato de potasio, "LC/MS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, "mCPBA" significa ácido *meta*-cloroperbenzoico, "MDAP" significa sistema de autopurificación dirigida por la masa, "Me-THF" significa 2-metiltetrahidrofurano, "MeOH" significa metanol, "min" significa minuto(s), "P.F." o "p.f." significa punto de fusión, "MsCl" significa cloruro de metanosulfonilo, "NaOAc" significa acetato de sodio, "NBS" significa *N*-bromosuccinimida, "NCS" significa *N*-clorosuccinimida, "RMN" significa resonancia magnética nuclear, "RO" significa rotación óptica, "Pd/C al 10%" significa paladio sobre carbón con una carga de un 10%, "Pd(dppf)Cl₂" significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), "Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂" significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II), "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), "PtO₂" significa óxido de platino, "we" significa cuantitativo, "ta o temp. ambiente" significa temperatura ambiente, "t_R" significa tiempo de retención, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, "TBDMS" o "SMDBT" significa *tert*-butildimetilsililo, "TEA" significa trietilamina, "TEAC" significa cloruro de tetraetilamonio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "THF" significa tetrahidrofurano, "TLC" significa cromatografía de capa fina, "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetiltixanteno, "PPh₃" significa trifenilfosfina, "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio, "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "H₂SO₄" significa ácido sulfúrico, "H₂" significa hidrógeno, "atm" significa atmósfera, "NH₄Cl" significa cloruro de amonio, "MDAP" significa sistema de autopurificación dirigida por la masa, "TBDMSCl" significa cloro-*tert*-butildimetilsilano, "ACN o CH₃CN" significa acetonitrilo, "temp. de la placa" significa temperatura de la placa, "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato de sodio, "K₂CO₃" significa carbonato de potasio, "columna de SCX" significa columna de intercambio catiónico fuerte, "IMS" significa alcohol desnaturalizado (siglas en inglés correspondientes a *Industrial Methylated Spirit*), "Si-PPC" significa cartucho (o columna) de sílice preempaquetado.

Cuando se indica que un estereocentro es "RS", esto significa que se obtuvo una mezcla racémica.

Los intermedios que contienen un doble enlace con sustituyentes que pueden tener la configuración *E* o *Z* se muestran en una configuración concreta en la siguiente parte experimental. Sin embargo, a menos que se indique explícitamente con (*E*) o (*Z*), se desconoce si estos intermedios se obtuvieron con la configuración *E* o *Z* o como una mezcla de ambas configuraciones. Por ejemplo, los intermedios 175, 176, 177, 185, 186, 187 y 188 pueden tener la configuración *E* o *Z* o pueden ser mezclas de estas.

El experto en la técnica está familiarizado con el hecho de que los grupos protectores tales como TBDMS pueden eliminarse de manera rutinaria con TBAF en una variedad de disolventes tales como, por ejemplo, THF. De manera similar, las condiciones para eliminar grupos protectores de tipo BOC son muy conocidas por el experto en la técnica, que incluyen habitualmente, por ejemplo, TFA en un disolvente tal como, por ejemplo, DCM o HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, dioxano.

El experto apreciará que en algunos casos en los que se obtuvo una fase orgánica al final de un protocolo experimental, fue necesario secar la fase orgánica con un agente de secado habitual tal como, por ejemplo, MgSO₄, o mediante destilación azeotrópica, y evaporar el disolvente antes de utilizar el producto como material de partida en el siguiente paso de reacción.

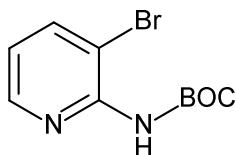
A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

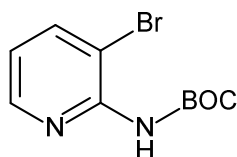
Preparación del intermedio 1:

A una solución de 2-amino-3-bromopiridina (9.00 g, 52.02 mmol) en DCM (200 mL), se añadió Boc₂O (34.06 g, 156.06 mmol) y DMAP (636.00 mg, 5.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 38 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La finalización de la reacción se determinó mediante TLC (30% de EtOAc, 70% de ciclohexano). La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a sonicación con éter dietílico y el sólido formado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener un primer lote de 8.83 g del intermedio 1. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 50 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 30% de EtOAc, 70% de ciclohexano). Las fracciones puras se concentraron al vacío para proporcionar un lote adicional de 5.99 g del intermedio 1 (76% de rendimiento total, sólido blanco).

Preparación del intermedio 2:

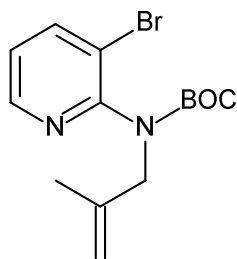


A una solución del intermedio 1 (14.82 g, 39.65 mmol) en MeOH (280 mL), se añadió K₂CO₃ (16.44 g, 118.96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h más a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 100 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 30% de EtOAc, 70% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se juntaron y se concentraron al vacío para obtener 8 g del intermedio 2 (74% de rendimiento, sólido blanco), que se utilizaron directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

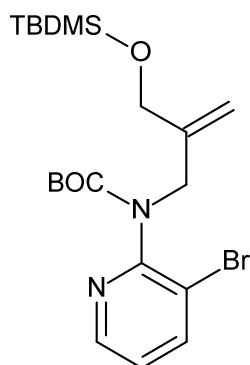
Preparación alternativa del intermedio 2:

Una solución de 2-amino-3-bromopiridina (100 g, 578 mmol) en DCM (700 mL) se trató con TEA (170 mL, 1219.7 mmol) y DMAP (3.50 g, 5.73 mmol) y se añadió una solución de Boc_2O (265 g, 1214.22 mmol) en DCM (100 mL) durante 30 min. La solución se agitó a temp. ambiente durante 2 h. La finalización de la reacción se determinó mediante TLC (30% de EtOAc, 70% de ciclohexano). La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1000 mL), se trató con K_2CO_3 (200 g, 1447.12 mmol) y se calentó hasta 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano etílico y agua, y la fase orgánica se lavó con agua, una solución de ácido cítrico 1 M y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se agitó con gel de sílice flash, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con éter de petróleo de 40 – 60 °C para obtener 99.7 g del intermedio 2 (63% de rendimiento, sólido rosáceo).

Ejemplo A2

Preparación del intermedio 3:

A una solución enfriada (hielo/sal) del intermedio 2 (5.00 g, 18.31 mmol), 2-metil-2-propen-1-ol (3.08 mL, 36.61 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (9.14 mL, 36.61 mmol) en THF (100 mL), se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (10.17 g, 40.30 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con diclorometano y se filtró el sólido formado. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 50 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 20% de EtOAc, 80% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (columna de sílice de 100 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 20% de EtOAc, 80% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 4.74 g del intermedio 3 (79% de rendimiento, aceite de color amarillo pálido).

Preparación del intermedio 10

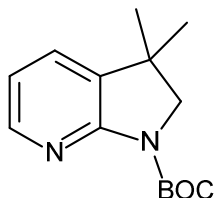
:

Una solución del intermedio 2 (138 g, 505.26 mmol) y el intermedio 9 (138.5 g, 493.84 mmol) en DMF (1250 mL) se trató con Cs_2CO_3 (322 g, 988.28 mmol) y la mezcla se calentó hasta 55 °C y se agitó mecánicamente durante toda la noche. La mezcla se repartió entre éter dietílico y agua, y la fase orgánica se lavó con agua (tres veces) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en éter de petróleo de 40-60 °C y se trató con gel de sílice

flash. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con éter dietílico al 10% en éter de petróleo. El filtrado se evaporó para obtener 166.5 g del intermedio 10 (74% de rendimiento, aceite de color amarillo pálido), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Ejemplo A3

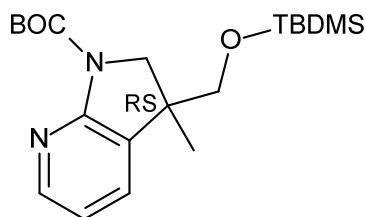
Preparación del intermedio 4:



- 10 Una suspensión del intermedio 3 (4.74 g, 14.49 mmol), NaOAc (3.09 g, 37.66 mmol), formiato de sodio (2.56 g, 37.66 mmol), TEAC (3.00 g, 18.11 mmol) y Pd(OAc)₂ (163.00 mg, 0.72 mmol) en DMF (50 mL) se desgasificó con argón y se agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el lecho se lavó con DCM. Se eliminó el DCM al vacío y la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 100 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 30% de EtOAc, 70% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 2.68 g del intermedio 4 (75% de rendimiento, sólido blanco).

Preparación del intermedio 11:

20

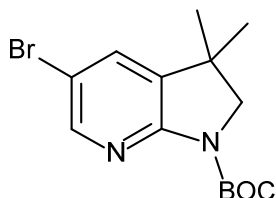


- 25 Una solución del intermedio 10 (166.00 g, 362.86 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (750 mL) se trató con *N,N*-diciclohexilmetilamina (106.30 g, 544.17 mmol), formiato de sodio (61.80 g, 908.73 mmol), TEAC (83.00 g, 500.89 mmol) y finalmente Pd(OAc)₂ (4.00 g, 17.82 mmol) y la mezcla se sometió al vacío y se purgó con nitrógeno (tres veces) y se calentó hasta 100 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h y la mezcla se enfrió hasta ta y se repartió entre acetato de etilo y una solución de ácido cítrico 1 M. La mezcla se filtró a través de celite® y las dos fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó utilizando un lecho de gel de sílice (de un 0% de acetona, 100% de DCM a un 10% de acetona, 90% de DCM) para obtener 119.5 g del intermedio 11 (87% de rendimiento, aceite de color pajizo).

30

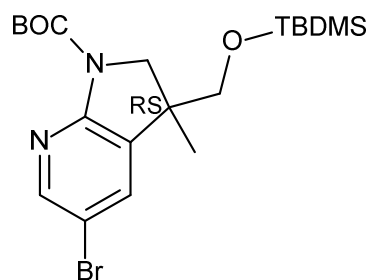
Ejemplo A4

Preparación del intermedio 5:



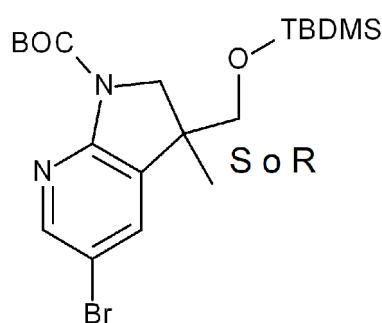
35

- 40 A una solución del intermedio 4 (2.68 g, 10.79 mmol) en CH₃CN (45 mL), se añadió gota a gota NBS (2.11 g, 11.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. Se eliminó el CH₃CN al vacío y la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 50 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 20% de EtOAc, 80% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 3.37 g del intermedio 5 (95% de rendimiento, sólido blanco).

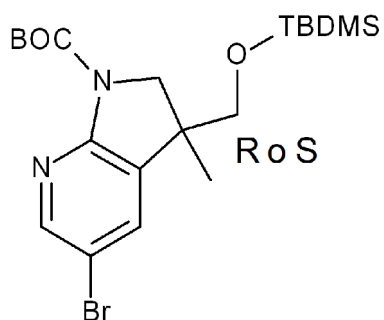
Preparación del intermedio 12:

Una solución del intermedio 11 (119.5 g, 315.65 mmol) en CH₃CN (750 mL) se trató con NBS (67.5 g, 379.25 mmol) y la solución se agitó y se calentó hasta 45 °C (temp. de la placa) durante 4 h. La solución se enfrió y se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de K₂CO₃, agua, una solución de ácido cítrico 0.5 M, agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se agitó con gel de sílice flash y se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se eluyó con CH₂Cl₂ y EtOAc al 10%/CH₂Cl₂ y el filtrado se evaporó para obtener 127.8 g del intermedio 12 (84% de rendimiento, aceite espeso de color marrón).

Ejemplo A5

Preparación del intermedio 12S y el intermedio 12R:

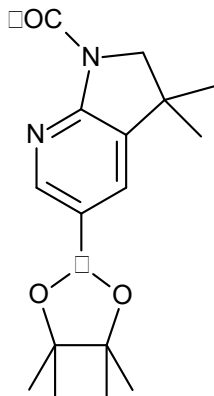
intermedio 12S



intermedio 12R

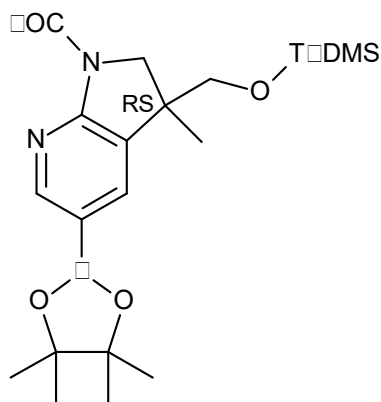
El intermedio 12 (50 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 30 mm, fase móvil: 60% de CO₂, 40% de iPrOH) para obtener 21 g del intermedio 12S (42% de rendimiento) y 20.7 g del intermedio 12R (41% de rendimiento).

Ejemplo A6

Preparación del intermedio 6:

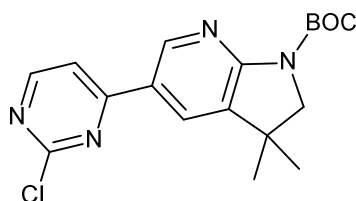
5

A una solución del intermedio 5 (3.37 g, 10.31 mmol), bis(pinacolato)diboro (3.27 g, 12.89 mmol) y KOAc (3.04 g, 30.93 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL), se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (421.00 mg, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 100 g, de un 0% de EtOAc, 100% de ciclohexano a un 35% de EtOAc, 65% de ciclohexano). Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 2.84 g del intermedio 6 (74% de rendimiento, aceite de color marrón claro).

15 Preparación del intermedio 13:

Una solución del intermedio 12 (127.80 g, 388.82 mmol) en 1,4-dioxano (1250 mL) se trató con bis(pinacolato)diboro (107.20 g, 422.15 mmol), acetato de potasio (99.70 g, 1015.9 mmol) y finalmente Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (13.80 g, 16.9 mmol). El matraz se sometió al vacío y se purgó con nitrógeno (tres veces) y la mezcla se calentó hasta 85 °C (temp. de la placa) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener 170.94 g del intermedio 13 (rendimiento cuant., goma de color marrón oscuro), que se utilizó en el siguiente paso sin tratamiento adicional.

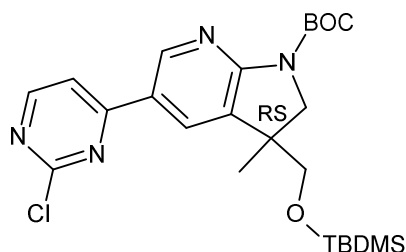
Ejemplo A7

Preparación del intermedio 7:

30

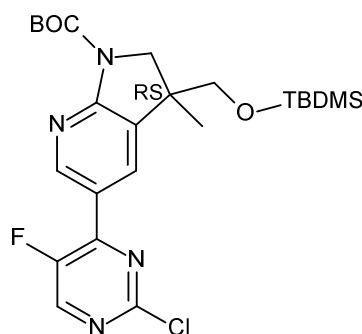
A una solución del intermedio 6 (2.84 g, 7.59 mmol), 2,4-dicloropirimidina (1.24 g, 8.35 mmol) y Na_2CO_3 (3.22 g, 30.35 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (5 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (438 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 5 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc, se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con éter dietílico y el sólido formado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener 1.19 g del intermedio 7 (44% de rendimiento, sólido blanquecino).

Preparación del intermedio 14:



Una solución del intermedio 13 (170.94 g, 338.80 mmol) en 1,4-dioxano (1250 mL) se trató con 2,4-dicloropirimidina (75.30 g, 505.44 mmol) y se añadió una solución de carbonato de sodio (107.90 g, 1018.04 mmol) en agua (420 mL) seguida de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19.50 g, 16.88 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno (tres veces) y a continuación se calentó hasta 85 °C (temp. de la placa) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua, y se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en acetona al 10% en CH_2Cl_2 y se agitó con gel de sílice flash y la mezcla se filtró, lavando exhaustivamente con una solución de acetona/DCM (1/9, v/v). El filtrado se evaporó y el residuo se lavó disgregándolo con éter dietílico al 10% en éter de petróleo y se filtró para obtener 112 g de un primer lote del intermedio 14. Se evaporaron los líquidos y el residuo se purificó a través de un lecho de gel de sílice (20-50% de EtOAc en éter de petróleo 40/60) para obtener una goma de color amarillo pálido, que se lavó disgregándola con éter de petróleo de 40-60 °C para obtener 12.7 g de un segundo lote del intermedio 14. Los dos lotes se mezclaron en un único lote para obtener 124.7 g del intermedio 14 (75% de rendimiento).

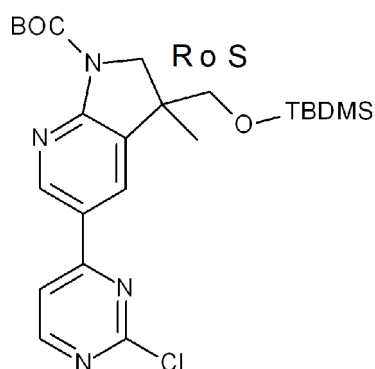
Preparación del intermedio 15:



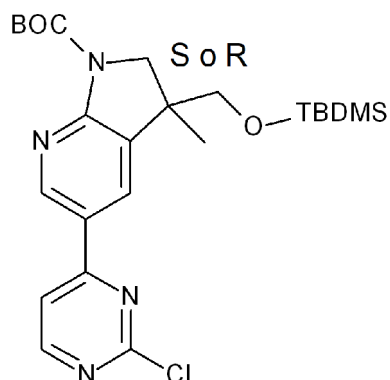
A una solución del intermedio 13 (0.50 g, 0.99 mmol), 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (215.00 mg, 1.29 mmol) y Cs_2CO_3 (0.97 g, 2.97 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.06 g, 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 95 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 50 g, de un 0% a un 5% de metanol en diclorometano). Las fracciones relevantes se juntaron y se concentraron al vacío para proporcionar una espuma amarilla. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (columna de sílice de 25 g, de un 0% a un 5% de metanol en diclorometano). Las fracciones relevantes se juntaron y se concentraron al vacío para obtener 300 g del intermedio 15 (59% de rendimiento, aceite amarillo).

Ejemplo A8

Preparación del intermedio 14R y 14S



intermedio 14R



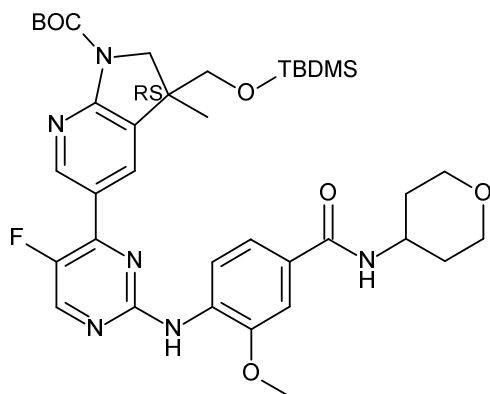
intermedio 14S

El intermedio 14 (50 g) se separó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5 μ m 250*30 mm, fase móvil: 80% de CO₂, 20% de iPrOH) para obtener 23.1 g del intermedio 14R (46% de rendimiento) y 23.4 g del intermedio 14S (47% de rendimiento).

Ejemplo A9

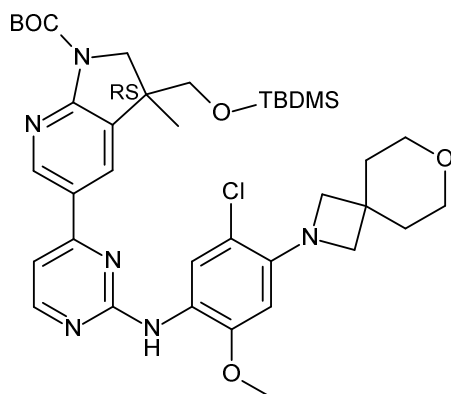
Método A1:

Preparación del intermedio 18:



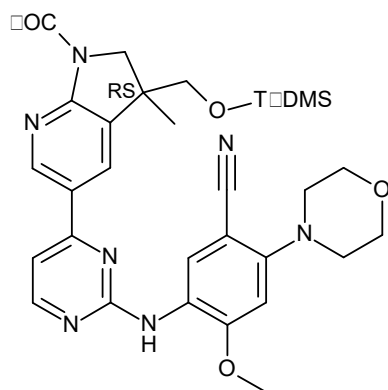
A una solución del intermedio 15 (100 mg, 0.20 mmol), el intermedio 17 (54.80 mg, 0.22 mmol), BINAP (11.80 mg, 0.019 mmol) y Cs₂CO₃ (179.00 mg, 0.55 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió Pd(OAc)₂ (4.27 mg, 0.019 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 0.5 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 142 mg del intermedio 18 (aceite amarillo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 21:



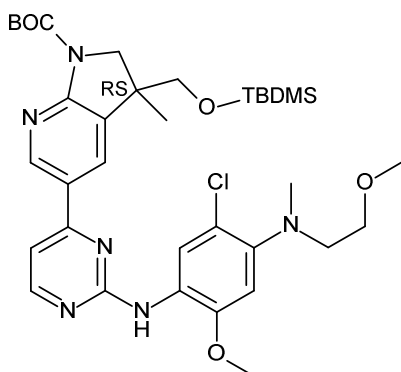
5 A una solución del intermedio 14 (150 mg, 0.31 mmol), el intermedio 20 (99.30 mg, 0.35 mmol), BINAP (193 mg, 0.031 mmol) y Cs_2CO_3 (298 mg, 0.91 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.96 mg, 0.031 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 255 mg del intermedio 21 (aceite naranja), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10 Preparación del intermedio 25:



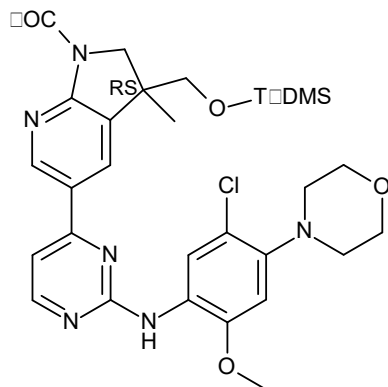
15 A una solución del intermedio 14 (150 mg, 0.31 mmol), el intermedio 24 (86.20 mg, 0.36 mmol basados en una pureza de un 95% determinada por LC/MS), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.96 mg, 0.031 mmol) y Cs_2CO_3 (298 mg, 0.92 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió BINAP (19.30 mg, 0.031 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 0.5 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 289 mg del intermedio 25 (aceite naranja), el cual se utilizó como tal en el siguiente paso.

20 Preparación del intermedio 28:



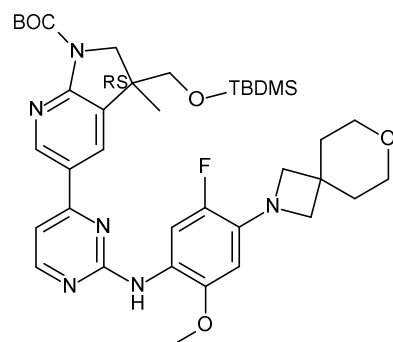
A una solución del intermedio 14 (150 mg, 0.31 mmol), el intermedio 27 (85.90 mg, 0.36 mmol basados en una pureza de un 95% determinada por LC/MS), Pd(OAc)₂ (6.96 mg, 0.031 mmol) y Cs₂CO₃ (298 mg, 0.92 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió BINAP (19.30 mg, 0.031 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 240 mg del intermedio 28 (aceite oscuro), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 31:



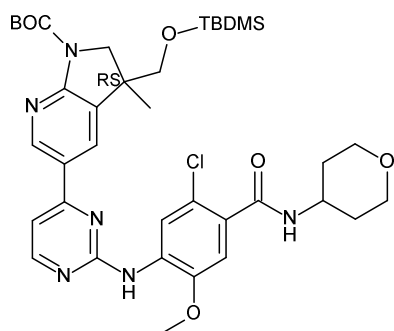
A una solución del intermedio 14 (150 mg, 0.31 mmol), el intermedio 30 (85.20 mg, 0.36 mmol basados en una pureza de un 95% determinada por LC/MS), Pd(OAc)₂ (6.96 mg, 0.031 mmol) y Cs₂CO₃ (298 mg, 0.92 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió BINAP (19.30 mg, 0.031 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 259 mg del intermedio 31 (aceite naranja), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 34:



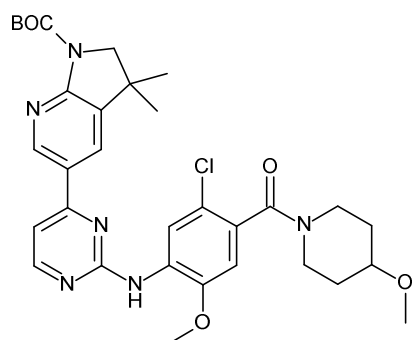
Una suspensión desgasificada del intermedio 14 (638.43 mg, 1.30 mmol), el intermedio 33 (382 mg, 1.43 mmol), Pd(OAc)₂ (29.18 mg, 0.13 mmol), BINAP (80.95 mg, 0.13 mmol) y Cs₂CO₃ (1.27 g, 3.90 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se calentó a 75 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 937 mg del intermedio 34, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 39:



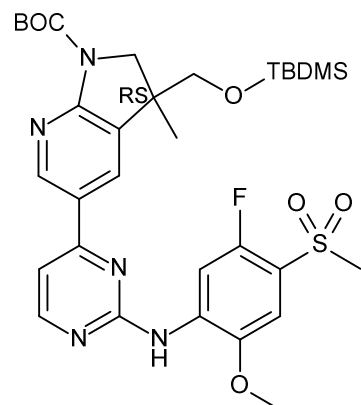
Una suspensión desgasificada del intermedio 14 (100.18 mg, 0.20 mmol), el intermedio 38 (64 mg, 0.23 mmol), Pd(OAc)₂ (4.49 mg, 0.02 mmol), BINAP (12.45 mg, 0.02 mmol) y Cs₂CO₃ (231.98 mg, 0.71 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 148 mg del intermedio 39, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 42:



Una suspensión desgasificada del intermedio 7 (131.71 mg, 0.36 mmol), el intermedio 41 (120 mg, 0.40 mmol), Pd(OAc)₂ (8.31 mg, 0.04 mmol), BINAP (23.04 mg, 0.04 mmol) y Cs₂CO₃ (356.77 mg, 1.10 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se calentó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener 231 mg del intermedio 42, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

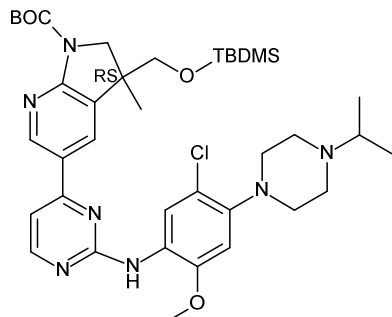
Preparación del intermedio 49:



El intermedio 14 (386.99 mg, 0.79 mmol), el intermedio 48 (198.62 mg, 0.91 mmol), Pd(OAc)₂ (17.69 mg, 0.08 mmol), BINAP (49.19 mg, 0.08 mmol) y Cs₂CO₃ (770.24 mg, 2.36 mmol) se añadieron conjuntamente en 1,4-dioxano (7.9 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1.5 h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente: de un 100% de pentano, 0% de EtOAc a un 0% de pentano, 100% de EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se

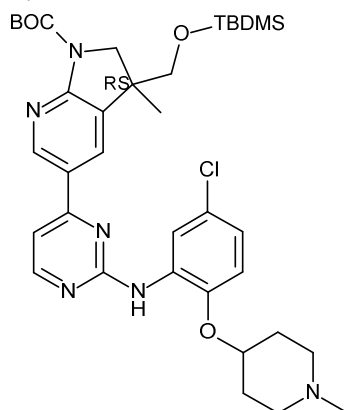
evaporaron a presión reducida para obtener 203 mg del intermedio 49 (38% de rendimiento, aceite amarillo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Preparación del intermedio 56:



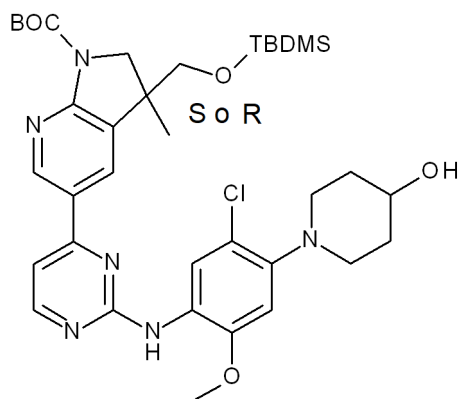
El intermedio 14 (337.38 mg, 0.69 mmol), el intermedio 55 (195.00 mg, 0.69 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.42 mg, 0.069 mmol), BINAP (42.78 mg, 0.069 mmol) y Cs_2CO_3 (671.52 mg, 2.06 mmol) se añadieron conjuntamente en 1,4-dioxano (6.0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se dejó enfriar la reacción hasta que se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (columna de sílice de 12 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 92% de DCM, 8% de NH_3 2 M en MeOH) para obtener 328 mg del intermedio 56 (65% de rendimiento, sólido naranja).

Preparación del intermedio 59:



Una suspensión desgasificada del intermedio 14 (245.55 mg, 0.50 mmol), el intermedio 58 (132.40 mg, 0.55 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.23 mg, 0.05 mmol), BINAP (31.13 mg, 0.05 mmol) y Cs_2CO_3 (488.73 mg, 1.50 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó hasta 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución de NaHCO_3 y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 348 mg del intermedio 59 (rendimiento cuant.), el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

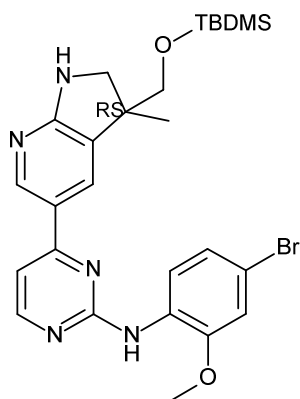
Preparación del intermedio 62:



Una suspensión agitada del intermedio 14S (150.00 mg, 0.31 mmol), el intermedio 61 (80.25 mg, 0.31 mmol), Pd(OAc)₂ (6.40 mg, 0.029 mmol), BINAP (18.40 mg, 0.030 mmol) y Cs₂CO₃ (279.00 mg, 0.86 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) en un matraz de fondo redondo sellado se desgasificó, se purgó con argón y se calentó a 85 ± 5 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de sílice, gradiente de la fase móvil: de un 100% de pentano, 0% de EtOAc a un 0% de pentano, 100% de EtOAc). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron para obtener 133 mg del intermedio 62 (60% de rendimiento, sólido amarillo).

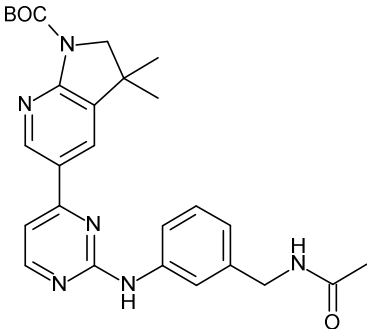
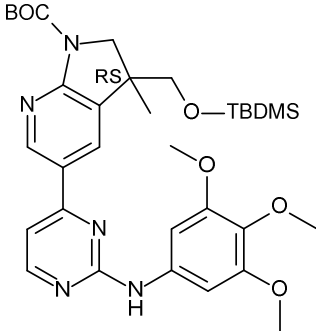
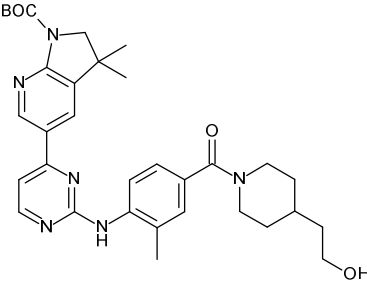
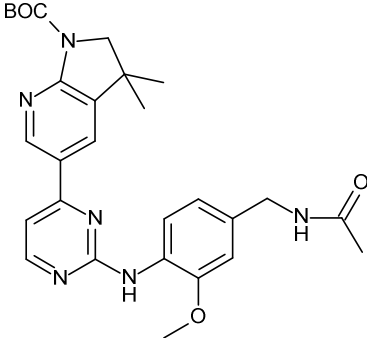
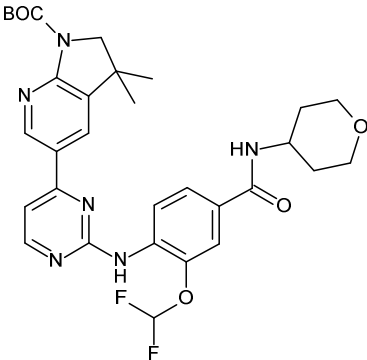
Método A2:

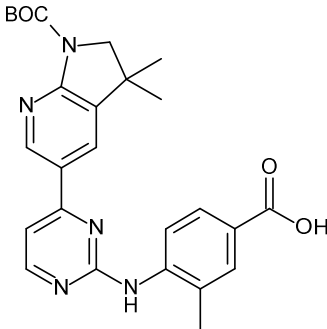
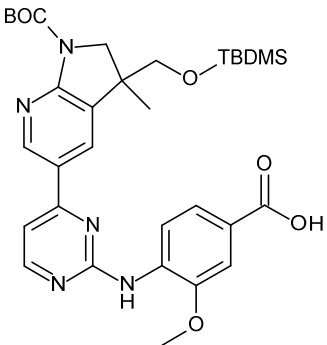
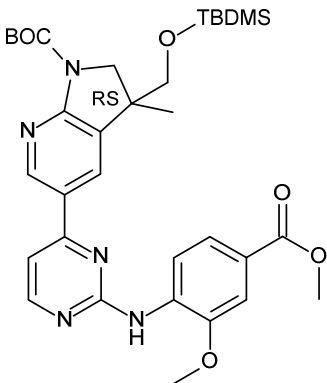
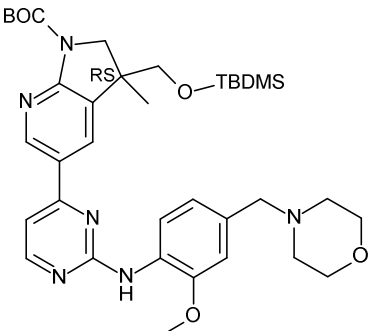
Preparación del intermedio 123

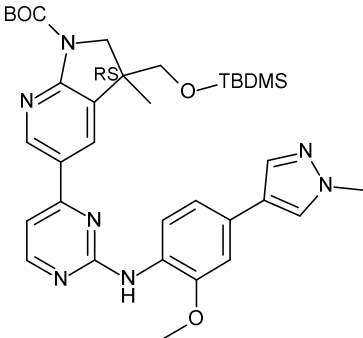
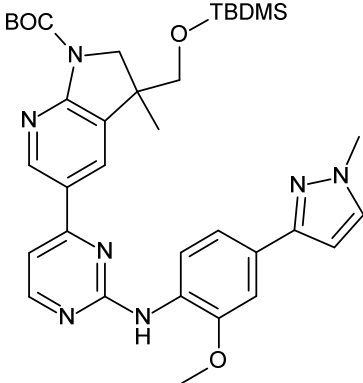
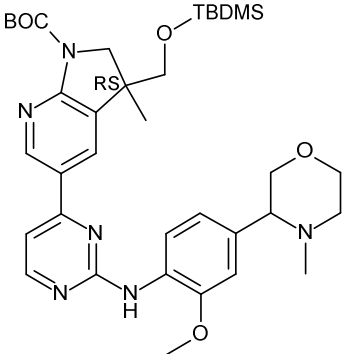
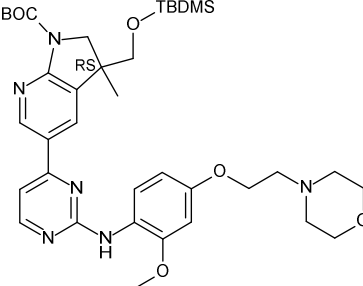
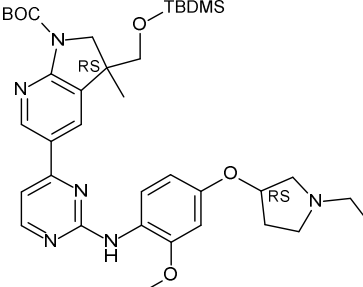


El intermedio 14 (2 g, 4.07 mmol), 4-bromo-2-metoxianilina (906 mg, 4.48 mmol), APTS (39 mg, 0.23 mmol) e isopropanol (15 mL) se combinaron en un tubo para microondas y se calentaron a 140 °C durante 3 horas. La reacción se calentó durante 90 min más a 150 °C. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna utilizando ciclohexano:EtOAc (0-100%) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para obtener 395 mg del intermedio 123 (17% de rendimiento).

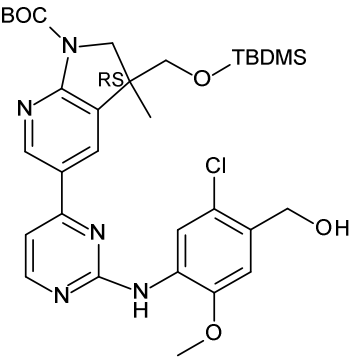
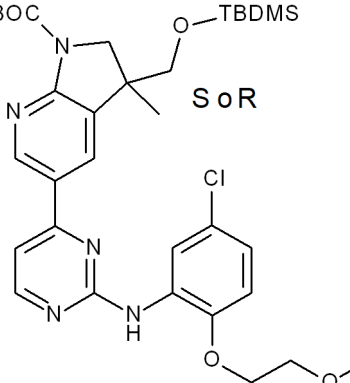
Los intermedios de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en el método A1, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Intermedio n.º	Estructura	Método
Intermedio 65 (a partir de los intermedios 7 y 64)		A1
Intermedio 74 (a partir del intermedio 14 y 3,4,5-trimetoxianilina)		A1
Intermedio 78 (a partir de los intermedios 7 y 77)		A1
Intermedio 91 (a partir de los intermedios 7 y 90)		A1
Intermedio 100 (a partir de los intermedios 7 y 99)		A1

Intermedio n.º	Estructura	Método
Intermedio 102 (a partir de los intermedios 7 y 101)		A1
Intermedio 114 (a partir del intermedio 14 y el ácido 4-amino-3-metoxibenzoico)		A1
Intermedio 119 (a partir del intermedio 14 y 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo)		A1
Intermedio 128 (a partir de los intermedios 14 y 127)		A1

Intermedio n.º	Estructura	Método
Intermedio 131 (a partir de los intermedios 14 y 130)		A1
Intermedio 135 (a partir de los intermedios 14 y 134)		A1
Intermedio 138 (a partir de los intermedios 14 y 137)		A1
Intermedio 141 (a partir de los intermedios 14 y 140)		A1
Intermedio 146 (a partir de los intermedios 14 y 145)		A1

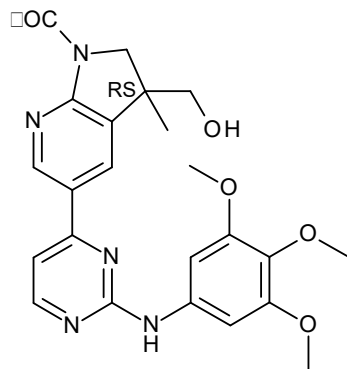
Intermedio n.º	Estructura	Método
Intermedio 149 (a partir de los intermedios 14 y 148)		A1
Intermedio 156 (a partir de los intermedios 14 y 155)		A1
Intermedio 159 (a partir de los intermedios 14 y 158)		A1
Intermedio 162 (a partir de los intermedios 14 y 161)		A1

Intermedio n.º	Estructura	Método
Intermedio 166 (a partir de los intermedios 14 y 165)		A1
Intermedio 172 (a partir de los intermedios 14S y 171)		A1

Ejemplo A11

Preparación del intermedio 75:

5



10

El intermedio 74 (252 mg, 0.40 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y se añadió TBAF (1.0 M en THF) (0.80 mL, 0.80 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se desactivó añadiendo agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para obtener un aceite de color naranja-marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (24 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron para obtener 130 mg del intermedio 75 (63% de rendimiento, sólido de color beige).

15

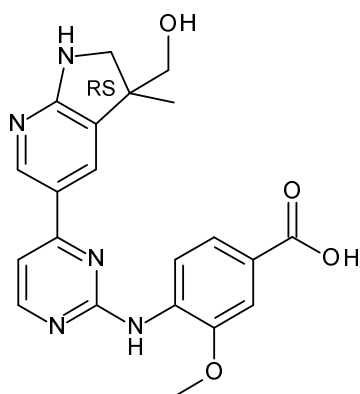
El intermedio de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 120 (a partir del intermedio 119)	

Ejemplo A12

Preparación del intermedio 121:

5

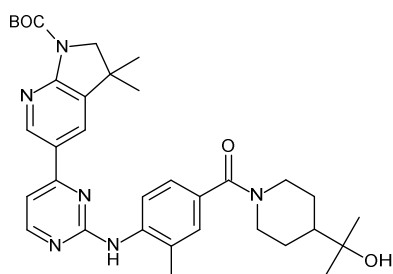


10 A una solución agitada del intermedio 120 (274 mg; 0.525 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (4 mL) y la reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, la reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas más. El metanol se eliminó al vacío y el pH de la solución se ajustó hasta 6.0. La reacción se extrajo con una mezcla 3:1 de DCM:MeOH pero el producto permaneció en la fase acuosa. La fase acuosa se concentró al vacío y a continuación se agitó en metanol (10 mL) durante 5 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 214 mg del intermedio 121, que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15

Ejemplo A13

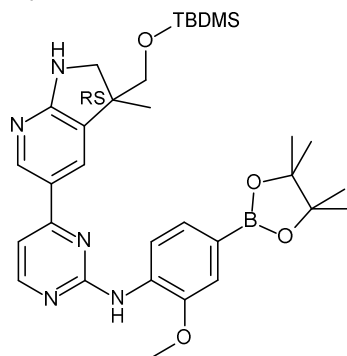
Preparación del intermedio 103:



20

25 A una solución del intermedio 102 (75 mg, 0.16 mmol) y HATU (77.90 mg, 0.21 mmol) en DIPEA (82.40 µL, 0.082 mmol) y DMF (3 mL), se añadió 2-(4-piperidil)-2-propanol (24.90 mg, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se diluyó a continuación con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 92 mg del intermedio 103 (aceite incoloro).

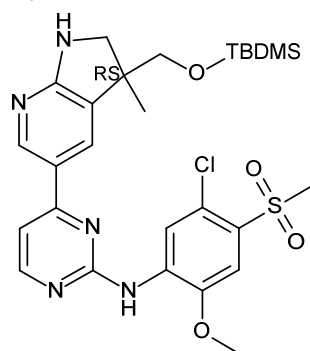
Ejemplo A14

Preparación del intermedio 124:

5 Una solución agitada del intermedio 123 (289 mg, 0.52 mmol) en DME (4 mL) se desgasificó con argón durante 5 minutos antes de añadir bis(pinacolato)diboro (198.00 mg, 0.78 mmol), KOAc (153 mg, 1.56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0.026 mmol) y se tapó el vial. La reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando ciclohexano:EtOAc (0-50%) como eluyente para obtener 300 mg del intermedio 124 (89% de rendimiento, goma amarilla).

10

Ejemplo A15

Preparación del intermedio 163:

15

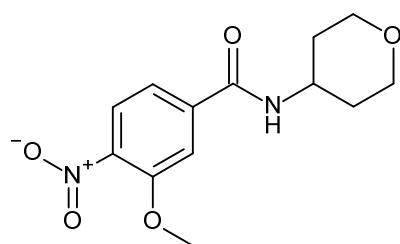
Una solución del intermedio 162 (0.30 g, 0.43 mmol) en TFA (5.0 mL) en atmósfera de nitrógeno a ta se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con tolueno y se concentró al vacío para proporcionar 252 mg del intermedio 163 (aceite amarillo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20

Ejemplo A16

Método A3:Preparación del intermedio 16:

25

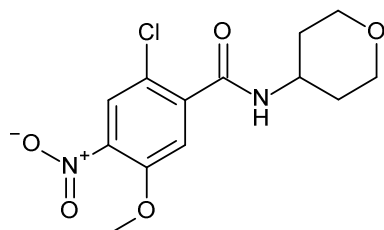


30

A una solución del ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (500 mg, 2.54 mmol) y HATU (1.25 g, 3.30 mmol) en DIPEA (1.32 mL, 7.61 mmol) y DCM (10 mL), se añadió 4-aminotetrahidropirano (257 mg, 2.54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se lavó disgregándolo en la cantidad

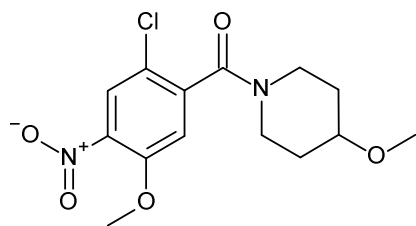
mínima de DCM y el sólido formado se recuperó mediante filtración y se secó al vacío para obtener 352 mg del intermedio 16 (50% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

Preparación del intermedio 37:



Se añadió HATU (621.30 mg, 1.63 mmol) a una solución del intermedio 36 (291 mg, 1.26 mmol), 4-aminotetrahidropirano (139.89 mg, 1.38 mmol) y DIPEA (656.9 µL, 3.77 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 40 g, DCM/EtOAc, 0-70%) para obtener 370 mg del intermedio 37 (94% de rendimiento, espuma blanca).

Preparación del intermedio 40:



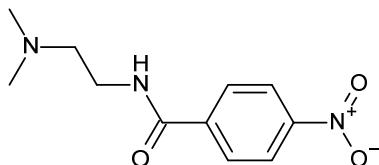
Se añadió HATU (621.30 mg, 1.63 mmol) a una solución del intermedio 36 (291 mg, 1.26 mmol), 4-metoxipiperidina (159.29 mg, 1.38 mmol) y DIPEA (656.88 µL, 3.77 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa diluida de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 40 g, DCM/EtOAc, 0-70%) para obtener 356 mg del intermedio 40 (86% de rendimiento, sólido blanco).

Los intermedios de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en el método A3, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura	Método
Intermedio 98 (a partir del intermedio 97)		A3

Método A4:

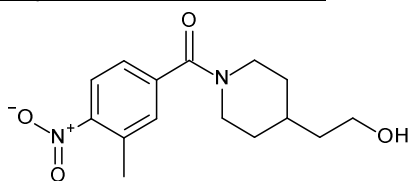
Preparación del intermedio 66:



Una mezcla del ácido 4-nitrobenzoico (2.00 g, 11.97 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (1.45 mL, 13.16 mmol), EDC (2.52 g, 13.16 mmol) y HOBT (1.78 g, 13.16 mmol) en DCM (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente para obtener 1.5 g del intermedio 66 (53% de rendimiento).

Método A5:

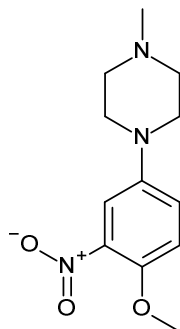
Preparación del intermedio 76:



Una solución agitada del ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (1 g, 5.52 mmol) en DMF (15 mL) se trató sucesivamente con EDC (1.27 g, 6.62 mmol), HOAt (902.00 mg, 6.62 mmol) y finalmente 4-piperidinetanol (1.07 g, 8.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a sonicación con éter dietílico y el sólido blanco formado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener 1.17 g del intermedio 76 (72% de rendimiento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método A6:

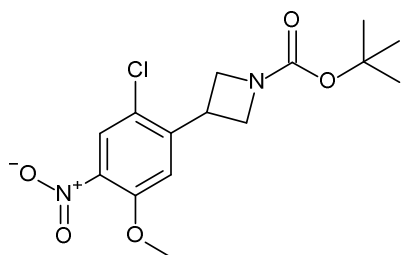
Preparación del intermedio 147:



A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenceno (1 g, 4.31 mmol), *N*-metilpiperazina (956 µL, 8.62 mmol), Xantphos (748 mg, 1.29 mmol) y Cs₂CO₃ (2.81 g, 8.62 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se añadió Pd₂(dba)₃ (788.00 mg, 0.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 638 mg del intermedio 147 (59% de rendimiento, aceite naranja), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método A7:

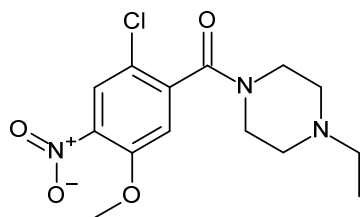
Preparación del intermedio 152:



Se añadió TMSCl (129 μ L, 1.01 mmol) a una suspensión de zinc en polvo (530 mg, 8.11 mmol) en acetamida dimetílica (4 mL) a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 1,2-bromoetano (86 μ L, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min. A continuación, se añadió 3-yodo-*N*-boc-azetidina (1.43 g, 5.06 mmol) en acetamida dimetílica (2 mL) gota a gota durante 1 min y la mezcla se agitó durante 30 min a 65 °C. A continuación, se añadió 5-bromo-4-cloro-2-nitroanisol (1.00 g, 3.75 mmol) en acetamida dimetílica (4 mL) seguido de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (91 mg, 0.11 mmol) y CuI (44 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1.5 h. La mezcla enfriada se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de la fase móvil: de un 100% de pentano a un 50% de pentano, 50% de EtOAc) para obtener 1.14 g del intermedio 152 (89% de rendimiento, goma de color amarillo pálido).

Método A8:

Preparación del intermedio 157:

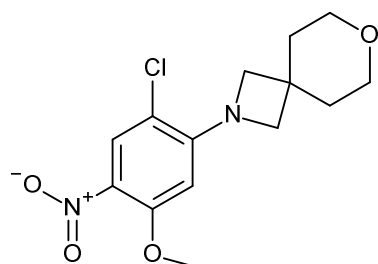


Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-5-metoxinitrobenzo (0.35 g, 1.31 mmol), *N*-etilpiperazina (0.22 mL, 1.75 mmol), Mo(CO)₆ (0.17 g, 0.66 mmol), catalizador de Herrmann (0.12 g, 0.131 mmol), DBU (0.13 mL, 0.88 mmol), tetrafluoroborato de tris(*tert*-butil)fosfonio (0.095 g, 0.327 mmol) y THF anhidro (5.2 mL) en un vial de 20 mL en atmósfera de argón se calentó mediante irradiación de microondas a 125 °C durante 6 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con una mezcla de DCM y amoníaco 2 M en MeOH (de 1:0 a 19:1)) para obtener 221 mg del intermedio 157 (51% de rendimiento, espuma de color amarillo pálido).

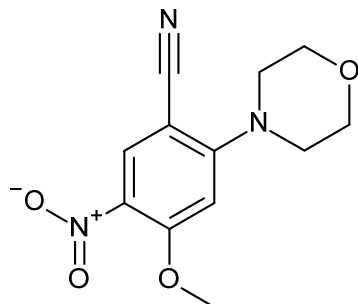
Ejemplo A17

Método A9:

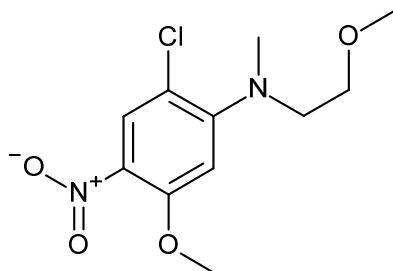
Preparación del intermedio 19:



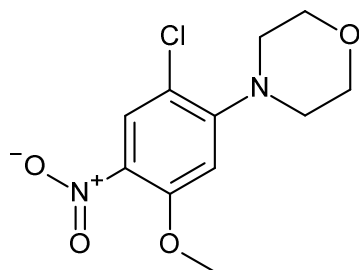
Una suspensión de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzo (250 mg, 0.94 mmol), oxalato de 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano (224 mg, 1.03 mmol) y K₂CO₃ (389 mg, 2.81 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con éter dietílico y el sólido amarillo formado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener 136.5 mg del intermedio 19 (46% de rendimiento, sólido amarillo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 23:

- 5 Una solución del intermedio 22 (1.19 g, 5.76 mmol), morfolina (577 μ L, 6.67 mmol) y K_2CO_3 (1.68 g, 12.12 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 1.24 g del intermedio 23 (78% de rendimiento, 95% de pureza basado en LC/MS, sólido amarillo).

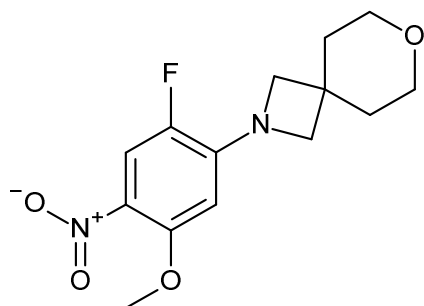
10 Preparación del intermedio 26:

- 15 Una solución de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenceno (250 mg, 0.94 mmol), *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamina (112 μ L, 1.03 mmol) y K_2CO_3 (259 mg, 1.88 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 258 mg del intermedio 26 (rendimiento cuant., sólido naranja), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Preparación del intermedio 29:

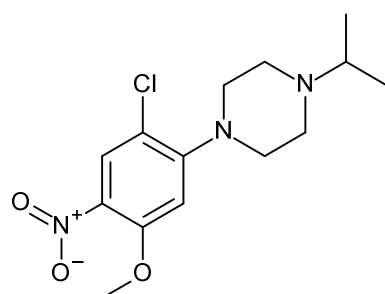
- 25 Una solución de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenceno (200 mg, 0.75 mmol), morfolina (71.50 μ L, 0.83 mmol) y K_2CO_3 (208 mg, 1.50 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 143 mg del intermedio 29 (70% de rendimiento, sólido lila).

Método 10:30 Preparación del intermedio 32:



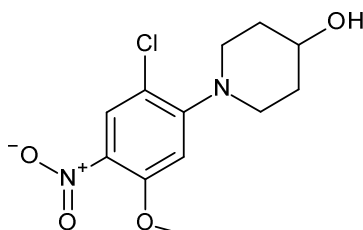
5 Una suspensión de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenzono (300 mg, 1.59 mmol), oxalato de 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano (361.67 mg, 1.67 mmol) y Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.77 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío para obtener 435 mg del intermedio 32 (93% de rendimiento, sólido amarillo).

Preparación del intermedio 54:

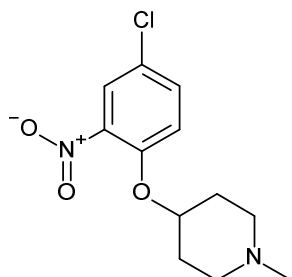


10 Se añadió 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzono (375.00 mg, 1.41 mmol), *N*-isopropilpiperazina (198.73 mg, 1.55 mmol) y Cs_2CO_3 (1.37 g, 4.22 mmol) conjuntamente en DMF (7 mL) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (12 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 90% de DCM, 10% de MeOH) para obtener 160 mg del intermedio 54 (36% de rendimiento, sólido amarillo).

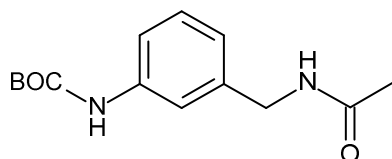
Preparación del intermedio 60:



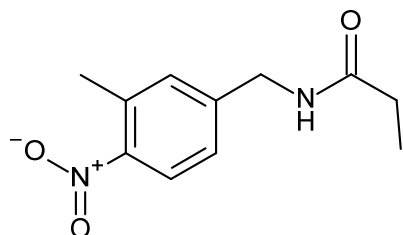
25 Una suspensión de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzono (1.50 g, 5.63 mmol), 4-hidroxipiperidina (507 mg, 5.63 mmol) y Cs_2CO_3 (5.50 g, 16.89 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió otro equivalente de 4-hidroxipiperidina (507.00 mg, 5.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y se añadió ciclohexano hasta que se formó precipitado. El sólido se recuperó mediante filtración, se lavó con ciclohexano y se secó al vacío para obtener 1 g del intermedio 60 (62% de rendimiento, sólido amarillo), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método A11:Preparación del intermedio 57:

Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (407.60 mg, 10.19 mmol) a una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1.08 g, 9.34 mmol) en DMF (9 mL) a 0 °C y la mezcla se calentó hasta ta durante 15 min. Se añadió 5-cloro-2-fluoronitrobenceno (1.49 g, 8.49 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h más. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 40 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 90% de DCM, 10% de amoníaco 2 M en MeOH) para obtener 1.69 g del intermedio 57 (74% de rendimiento, aceite amarillo).

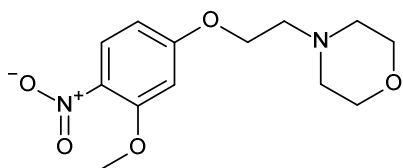
Método A12:Preparación del intermedio 63:

A una solución de 3-(aminometil)-1-*N*-Boc-anilina (1 g, 4.50 mmol) en TEA (911 mg, 9 mmol) y DCM (10 mL), se añadió cloruro de acetilo (424.00 mg, 5.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1.19 g del intermedio 63 (aceite naranja).

Método A13:Preparación del intermedio 94:

A una solución del intermedio 93 (350.00 mg, 2.1 mmol) en piridina (4 mL), se añadió cloruro de propionilo (0.7 mL, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó hasta 20 mL con DCM y se lavó 3 veces con agua. Los extractos acuosos combinados se lavaron con 5 mL de DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa de CuSO₄. La fase orgánica se aisló y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de Si de 25 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 60% de DCM, 40% de EtOAc) para obtener 500 mg del intermedio 94 (sólido amarillo).

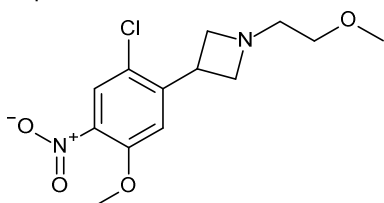
Método A14:Preparación del intermedio 139:



Una mezcla de 4-fluoro-2-metoxinitrobenzoceno (1.00 g, 5.84 mmol), 2-morfolinoetanol (1.50 g, 11.4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (375.00 mg, 1.16 mmol) en KOH (5 M en agua) (5 mL) y tolueno (5 mL) se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla amarilla resultante se vertió sobre agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se filtró a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante una columna de cromatografía flash en sílice (100 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 80% de DCM, 20% de MeOH, durante 30 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente para obtener 1.62 g del intermedio 139 (98% de rendimiento, aceite amarillo).

Método A15:

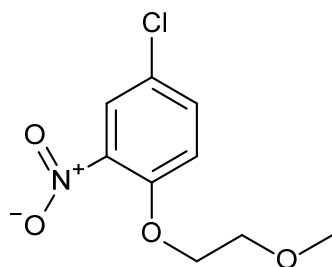
Preparación del intermedio 154:



Una mezcla del intermedio 153 (300 mg, 1.24 mmol), 2-bromometoxietano (233 µL, 2.48 mmol) y DIPEA (883 µL, 4.96 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla se purificó mediante SCX-2 (elución con metanol seguido de amoníaco metanólico (2 M)) para obtener tras la evaporación una goma incolora. El residuo crudo se purificó adicionalmente mediante una columna de cromatografía flash (gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 100% de una mezcla de DCM-amoníaco metanólico (2 M, 20:1)) para obtener 118 mg del intermedio 154 (32% de rendimiento, goma de color amarillo pálido).

Método A16:

Preparación del intermedio 170:



Se disolvió 5-cloro-2-fluoronitrobenzoceno (335 µL, 2.85 mmol) y 2-metoxietanol (0.25 mL, 3.14 mmol) en THF destilado (3.48 mL) (para obtener una solución 0.1-0.2 M) en atmósfera de Ar y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota KHMDS (3.14 mL, 3.14 mmol) disuelto en THF destilado (3.14 mL) (para obtener una solución 0.5 M), lo cual dio como resultado un cambio de color de incoloro a naranja oscuro. Esta solución se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo una vez con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó en gel de sílice (SiOH irregular, 24 g; gradiente de la fase móvil: de un 0% de EtOAc, 100% de heptano a un 30% de EtOAc, 70% de heptano). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se evaporaron a sequedad para obtener 711 mg del intermedio 170 (rendimiento cuant., aceite naranja).

Los intermedios de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en los métodos A13 a A20, partiendo de los materiales de partida respectivos.

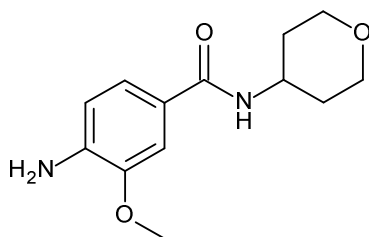
Número del intermedio	Estructura	Método
Intermedio 89 (a partir del intermedio 88 y cloruro de acetilo)		A12
Intermedio 117 (a partir del intermedio 116 y cloruro de acetilo)		A12
Intermedio 126 (a partir del intermedio 125 y morfolina)		A12
Intermedio 142 (a partir de 4-fluoro-2-metoxinitrobenzén y 1-Boc-3-pirrolidinol)		A14
Intermedio 150 (a partir de 1-bromo-2-cloro-5-metoxi-4-nitrobenzén y azetidín-3-ildimetilamina. HCl)		A9

Ejemplo A18

Método A17:

5

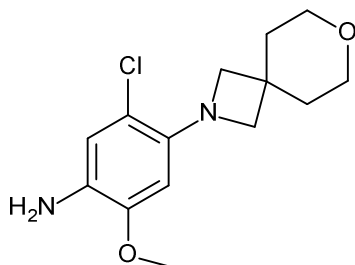
Preparación del intermedio 17:



Una suspensión del intermedio 16 (352 mg, 1.26 mmol), Pd/C (al 10% p, 150 mg) y formiato de amonio (792.00 mg, 12.56 mmol) en EtOH (30 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y la solución se concentró al vacío. El residuo se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, que se lavó con metanol y a continuación se eluyó el producto con NH₃ 2 M en metanol. La solución de NH₃ 2 M en metanol se concentró al vacío para obtener 293 mg del intermedio 17 (93% de rendimiento, sólido blanquecino).

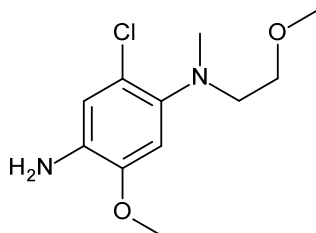
Método A18:

Preparación del intermedio 20:



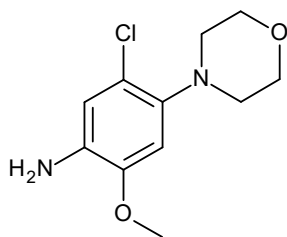
Una suspensión del intermedio 19 (136 mg, 0.44 mmol), NH₄Cl (93 mg, 1.74 mmol) y hierro en polvo (121 mg, 2.17 mmol) en EtOH (1 mL) y agua (1.5 mL) se calentó hasta 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 109 mg del intermedio 20 (89% de rendimiento, sólido gris).

Preparación del intermedio 27:



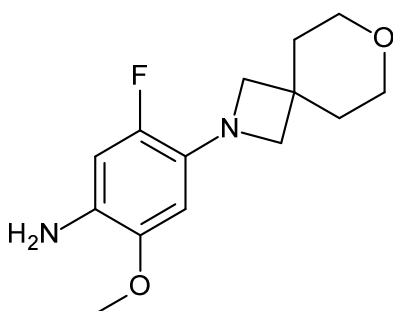
Una suspensión del intermedio 26 (258 mg, 0.94 mmol), NH₄Cl (201 mg, 3.75 mmol) y hierro en polvo (262 mg, 4.69 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (3 mL) se calentó hasta 80 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 124 mg del intermedio 27 (50% de rendimiento, 92% de pureza basado en LC/MS, aceite oscuro), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 30:



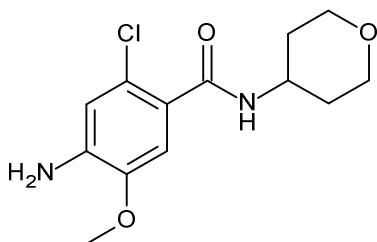
Una suspensión del intermedio 29 (175 mg, 0.64 mmol), NH_4Cl (137 mg, 2.57 mmol) y hierro en polvo (179 mg, 3.21 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (3 mL) se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 153 mg del intermedio 30 (rendimiento cuant., sólido de color lila oscuro), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 33:



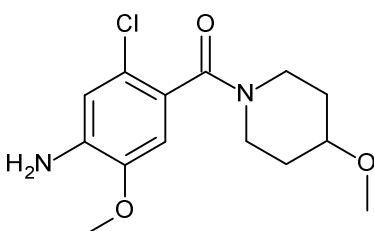
Una suspensión del intermedio 32 (435 mg, 1.47 mmol), NH_4Cl (314.52 mg, 5.88 mmol) y hierro en polvo (410.46 mg, 7.35 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (10 mL) se calentó a 75 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 382 mg del intermedio 33 (97% de rendimiento, sólido lila), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 38:



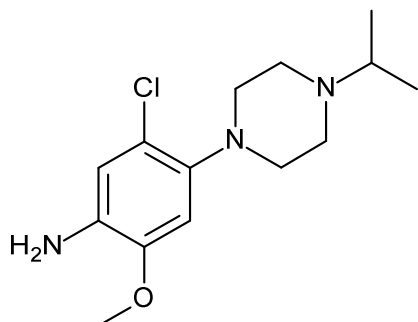
Una suspensión del intermedio 37 (370 mg, 1.18 mmol), NH_4Cl (251.40 mg, 4.70 mmol) y hierro en polvo (328.37 mg, 5.88 mmol) en EtOH (8 mL) y agua (8 mL) se calentó a 80 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 96 mg del intermedio 38 (29% de rendimiento, sólido blanco), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 41:



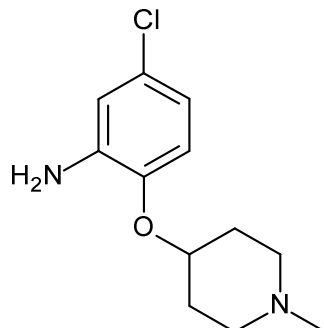
Una suspensión del intermedio 40 (356 mg, 1.08 mmol), NH_4Cl (231.61 mg, 4.33 mmol) y hierro en polvo (302.68 mg, 5.42 mmol) en EtOH (8 mL) y agua (8 mL) se calentó a 80 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 323 mg del intermedio 41 (sólido blanco), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 55:



El intermedio 54 (240 mg, 0.76 mmol), NH_4Cl (163.68 mg, 3.06 mmol) y hierro en polvo (213.35 mg, 3.82 mmol) se añadieron conjuntamente en EtOH (1.2 mL) y agua (3.6 mL) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1.5 horas. La mezcla reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 195 mg del intermedio 55 (90% de rendimiento), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

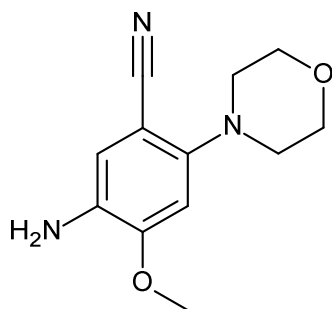
Preparación del intermedio 58:



Una suspensión del intermedio 57 (1.69 g, 6.24 mmol), NH_4Cl (1.33 g, 24.96 mmol) y hierro en polvo (1.74 g, 31.2 mmol) en EtOH (18 mL) y agua (18 mL) se calentó hasta 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 1.28 g del intermedio 58 (85% de rendimiento, sólido blanquecino), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método A19:

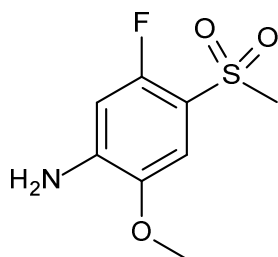
Preparación del intermedio 24:



Una suspensión del intermedio 23 (1.24 g, 4.71 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (7.44 g, 32.97 mmol) en EtOH (50 mL) se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano, y la fase orgánica se aisló, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 573 mg del intermedio 24 (50% de rendimiento, 95% de pureza basado en LC/MS).

Método A20:

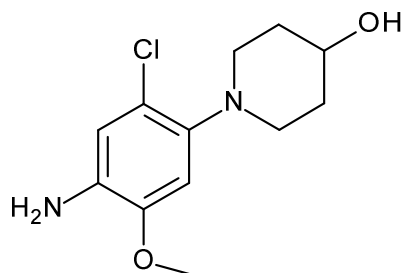
Preparación del intermedio 48:



A una solución del intermedio 47 (492 mg, 1.97 mmol) en EtOH (50 mL), se añadió Pd/C (al 10% p, 50 mg) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25 g de sílice, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 30% de ciclohexano, 70% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener 412 mg del intermedio 48 (95% de rendimiento, aceite de color amarillo pálido).

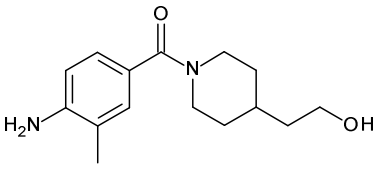
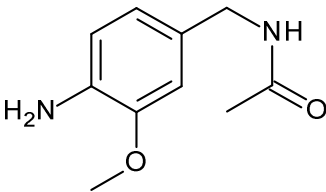
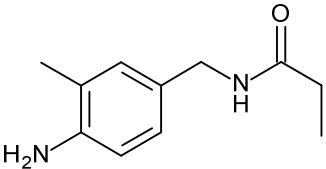
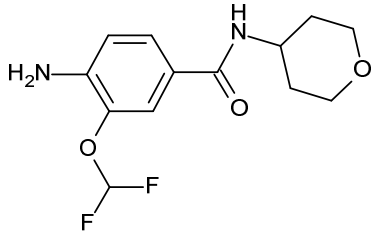
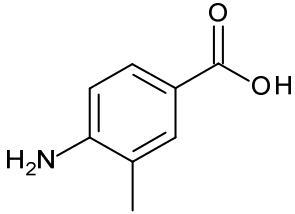
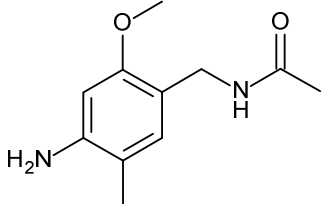
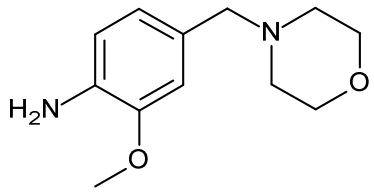
Método A21:

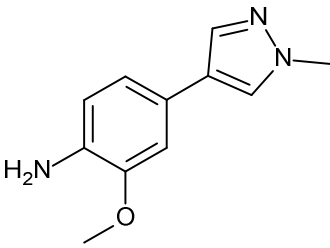
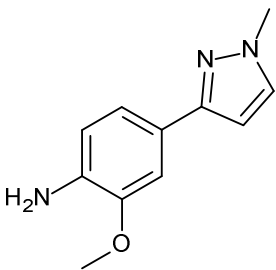
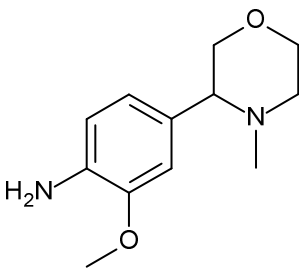
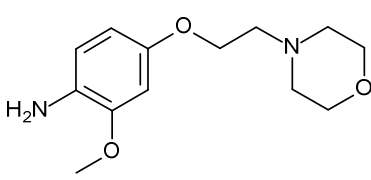
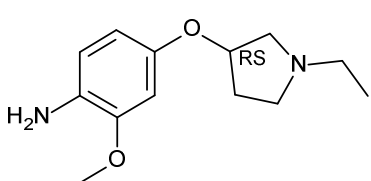
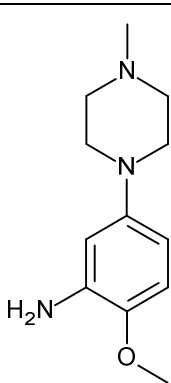
Preparación del intermedio 61:

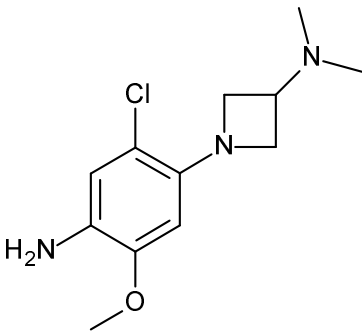
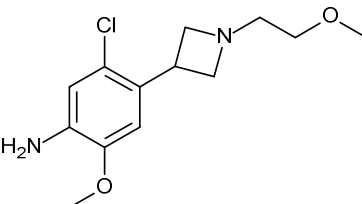
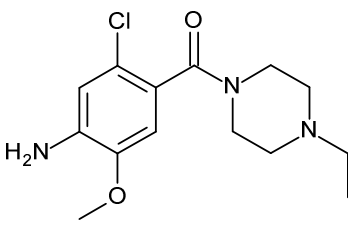
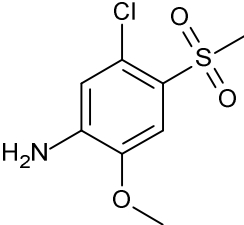
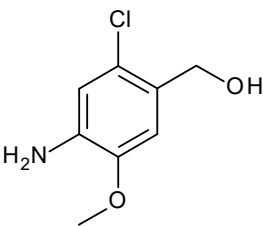
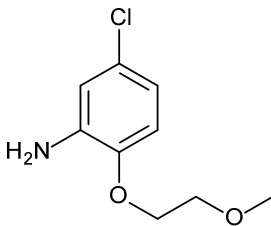


A una solución del intermedio 60 (1 g, 3.49 mmol) en EtOH (40 mL), se añadió en atmósfera de nitrógeno PtO₂ (79.50 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se sometió a 1 atm de hidrógeno y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de PtO₂ (79.50 mg, 0.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y el filtrado se concentró al vacío para obtener 809 mg del intermedio 61 (90% de rendimiento, aceite lila).

Los intermedios de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en los métodos A17 a A21, partiendo de los materiales de partida respectivos.

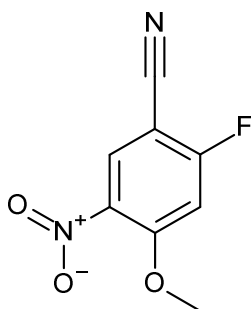
Número del intermedio	Estructura	Método
Intermedio 77 (a partir del intermedio 76)		A17
Intermedio 90 (a partir del intermedio 89)		A17
Intermedio 95 (a partir del intermedio 94)		A17
Intermedio 99 (a partir del intermedio 98)		A17
Intermedio 101 (a partir del ácido 3-metil-4-nitrobenzoico)		A17
Intermedio 118 (a partir del intermedio 117)		A17
Intermedio 127 (a partir del intermedio 126)		A18

Número del intermedio	Estructura	Método
Intermedio 130 (a partir del intermedio 129)		A20
Intermedio 134 (a partir del intermedio 133)		A18
Intermedio 137 (a partir del intermedio 136)		A18
Intermedio 140 (a partir del intermedio 139)		A20
Intermedio 145 (a partir del intermedio 144)		A20
Intermedio 148 (a partir del intermedio 147)		A20

Número del intermedio	Estructura	Método
Intermedio 151 (a partir del intermedio 150)		A18
Intermedio 155 (a partir del intermedio 154)		A21
Intermedio 158 (a partir del intermedio 157)		A18
Intermedio 161 (a partir del intermedio 160)		A18
Intermedio 165 (a partir del intermedio 164)		A18
Intermedio 171 (a partir del intermedio 170)		A18

Ejemplo A19

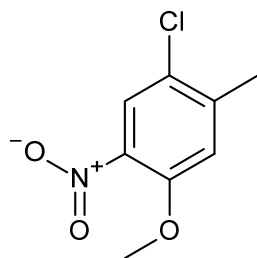
Preparación del intermedio 22:



Se añadió 2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (1 g, 6.62 mmol) a una mezcla agitada de KNO_3 (736 mg, 7.28 mmol) en H_2SO_4 concentrado (6.5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C con agitación. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 1.19 g del intermedio 22 (87% de rendimiento, 95% de pureza basado en LC/MS, aceite naranja), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

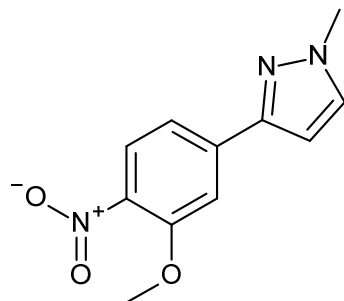
Ejemplo A20

Preparación del intermedio 35:

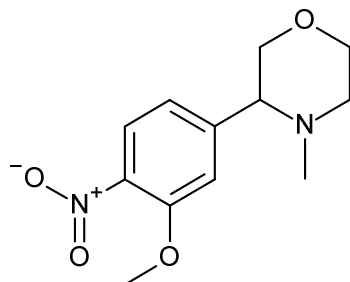


Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (1.28 g, 31.99 mmol) gota a gota a una solución de 4-cloro-3-metil-6-nitrofenol (5 g, 26.66 mmol) en DMF (60 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura. Se añadió MeI (1.83 mL, 29.33 mmol) y la mezcla se calentó hasta t_a y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 80 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 80% de ciclohexano, 20% de EtOAc) para obtener 4.09 g del intermedio 35 (76% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

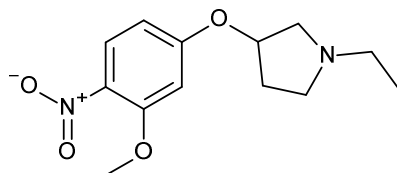
Preparación del intermedio 133:



Se añadió Cs_2CO_3 (612 mg, 1.88 mmol) y MeI (466 mg, 3.28 mmol) a una solución del intermedio 132 (343.00 mg, 1.56 mmol) en DMF (5 mL) a t_a en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla amarilla resultante se vertió sobre salmuera (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (80 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de un 0 a un 40%) durante 35 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 300 mg del intermedio 133 (82% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

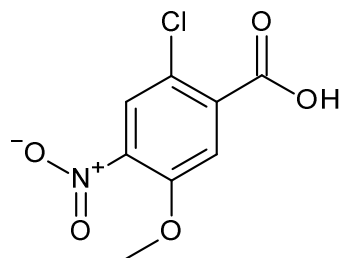
Preparación del intermedio 136:

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 2-metoxi-4-morfolin-3-il-1-nitrobenceno (500 mg, 1.82 mmol) y paraformaldehído (1.60 g, 17.80 mmol) en ácido fórmico (5 mL) se calentó a 45 °C durante 16 h y a 100 °C durante 6 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el compuesto se purificó mediante una columna de SCX (50 g) eluyendo con una solución 2 M de amoníaco en metanol. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (80 g) eluyendo con diclorometano/metanol (de un 0 a un 10%) durante 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto
- 10 se combinaron y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 478 mg del intermedio 136 (99% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

Preparación del intermedio 144:

- 15 Una solución del intermedio 143 (266 mg, 1 mmol basado en un 90% de pureza determinado mediante LC/MS), yodoetano (72.70 µL, 0.90 mmol) y TEA (420 µL, 3.01 mmol) en THF (5 mL) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla amarilla resultante se vertió sobre agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se filtró a través de un separador de fases y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (80 g) eluyendo con diclorometano/metanol (de un 0 a un 15%) durante 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente para obtener 201 mg del intermedio 144 (75% de rendimiento, aceite de color amarillo pálido).

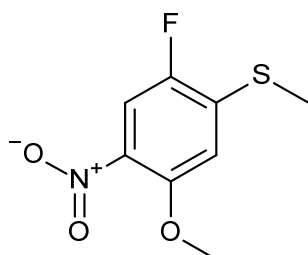
Ejemplo A21

Preparación del intermedio 36:

- 30 Una suspensión del intermedio 35 (4.09 g, 20.29 mmol) y KMnO₄ (12.83 g, 81.16 mmol) en agua (150 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadió una segunda porción de KMnO₄ (6.42 g, 40.60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h más. La mezcla de reacción enfriada se acidificó hasta un pH de 2 con una solución concentrada de cloruro de hidrógeno y se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se lavó disgregándolo con DCM frío y se filtró para obtener 873 mg del intermedio 36 (17% de rendimiento, sólido blanquecino).

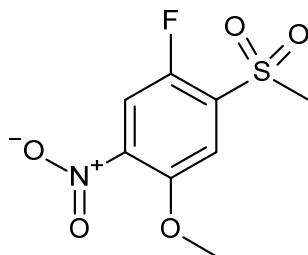
Ejemplo A22

Preparación del intermedio 46:



A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (720 mg, 3.81 mmol) en EtOH (100 mL), se añadió gota a gota una solución de tiometóxido de sodio (300 mg, 4.22 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se añadió una cantidad adicional de tiometóxido de sodio (350 mg, 4.92 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80 g de sílice, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener 491 mg del intermedio 46 (59% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

Preparación del intermedio 47:



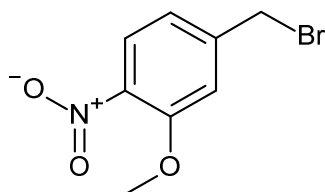
El intermedio 46 (491 mg, 2.26 mmol) se disolvió en DCM (20 mL), se trató con mCPBA (658.45 mg, 2.94 mmol basados en un 77% de pureza) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de mCPBA (658.45 mg, 2.94 mmol basados en un 77% de pureza) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se arrastró con diclorometano. El sólido se recolectó mediante filtración y se descartó. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (80 g de sílice, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 50% de ciclohexano, 50% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener 492 mg del intermedio 47 (87% de rendimiento, sólido blanquecino).

El intermedio de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 160 (a partir de cloro-2-fluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno)	

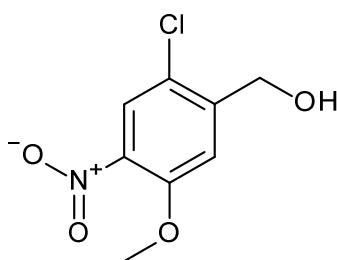
Ejemplo A23

Preparación del intermedio 125:



Se añadió CBr_4 (1.36 g, 4.10 mmol) a una solución agitada del alcohol 3-metoxi-4-nitrobencílico (500.00 mg, 2.73 mmol) y PPh_3 (1.07 g, 4.10 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 40 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 20% de ciclohexano, 80% de EtOAc) para obtener 617 mg del intermedio 125 (92% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

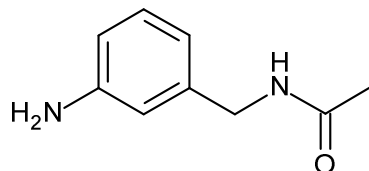
Preparación del intermedio 164:



Una suspensión del alcohol 4-nitro-3-metoxibencílico (500 mg, 2.73 mmol) y NCS (400.60, 3 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó a se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 40 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de ciclohexano a un 20% de ciclohexano, 80% de EtOAc) para obtener 460 mg del intermedio 164 (77% de rendimiento, sólido amarillo).

Ejemplo A25

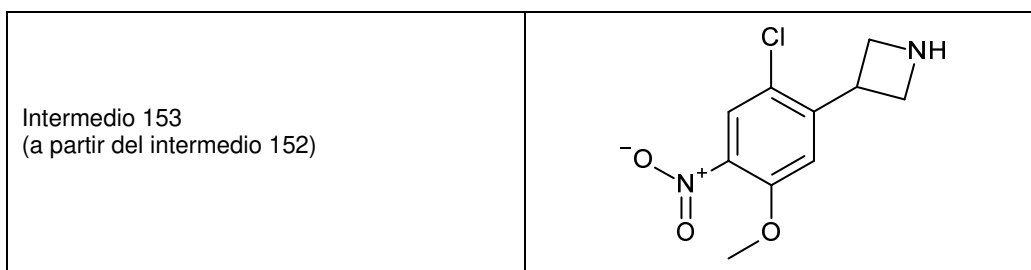
Preparación del intermedio 64:



A una solución del intermedio 63 (1.19 g, 4.27 mmol) en DCM (5 mL), se añadió TFA (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la solución se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, que se lavó con metanol y a continuación se eluyó el producto con NH_3 2 M en metanol. La solución de NH_3 2 M en metanol se concentró al vacío para obtener 700 mg del intermedio 64 (rendimiento cuant., aceite naranja).

Los intermedios de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

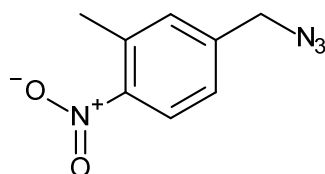
Número del intermedio	Estructura
Intermedio 143 (a partir del intermedio 142)	



Ejemplo A26

Preparación del intermedio 92:

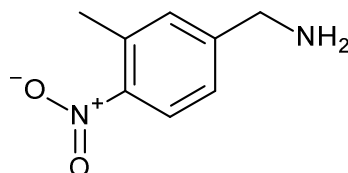
5



10 A una suspensión de bromuro de 3-metil-4-nitrobencilo (2.53g; 11.0 mmol) en DMF (10 mL), se añadió azida sódica (715mg; 11.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), a continuación salmuera (25 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar 2.26g del intermedio 92, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Preparación del intermedio 93:

15

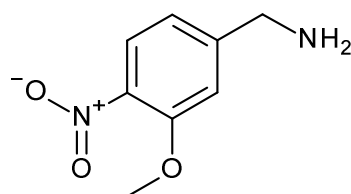


20 A una solución de una mezcla bifásica del intermedio 92 (2.2g; 11.5 mmol) en THF (25 mL) y agua (25 mL), se añadió PPh₃ (3g; 11.5 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante toda la noche. A continuación, se hizo pasar la mezcla de reacción a través de un cartucho de SCX-2 de 50 g, que se lavó con CH₃CN, MeOH y a continuación se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. El filtrado se concentró para proporcionar 1.53 g del intermedio 93 como un aceite naranja.

Ejemplo A27

Preparación del intermedio 88:

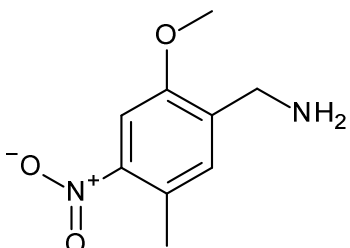
25



30 A una solución de 3-metoxi-4-nitrobenzamida (1.50 g, 7.65 mmol) en THF (35 mL) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota un complejo de borano-THF 1 M (15.28 mL, 15.28 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h en atmósfera de argón, a continuación se dejó agitar a ta durante 72 h y se agitó adicionalmente a 70 °C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se introdujo cuidadosamente en un cartucho de SCX-2 Isolute® de 70 g, que se lavó con DCM/metanol y a continuación el producto se eluyó con una mezcla de DCM/NH₃ 2 M en metanol (de 1:1 a 0:100). La solución de NH₃ 2 M en metanol se concentró al vacío. El producto
35 crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acompañada de 40 g, gradiente de la fase móvil: de

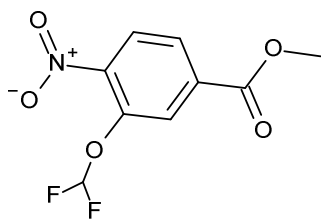
un 100% de DCM a un 90% de DCM, 10% de NH_3 2 M en MeOH) para obtener 892 mg del intermedio 88 (91% de rendimiento, 95% de pureza basado en LC/MS, sólido blanco).

El intermedio de la siguiente Tabla se preparó utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número del intermedio	Estructura
Intermedio 116 (a partir del intermedio 115)	

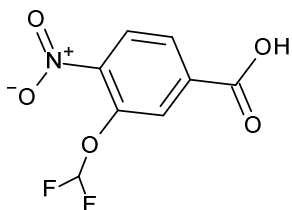
Ejemplo A28

Preparación del intermedio 96:



A una solución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (2.50 g, 12.68 mmol) en DMF (25 mL) en atmósfera de Ar, se añadió K_2CO_3 (2.01 mL, 19.02 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (2.63 g, 19.02 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta. Se añadió agua y la reacción se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acompañada de 240 g de Si, gradiente de la fase móvil: de un 100% de pentano a un 40% de pentano, 60% de Et_2O) para obtener 923 mg del intermedio 96 (28%, 95% de pureza basado en LC/MS, sólido amarillento).

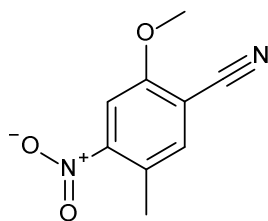
Preparación del intermedio 97:



El intermedio 96 (923 mg, 3.74 mmol) se suspendió en una mezcla de THF (60 mL) y MeOH (40 mL), y la mezcla resultante se trató con LiOH 2 N (9.34 mL, 18.68 mmol) y se calentó a 45 °C a reflujo durante 3 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se evaporó parcialmente a presión reducida. El residuo se arrastró con agua, se acidificó hasta un pH de 5 con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc . Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 841 mg del intermedio 97 (92% de rendimiento, 95% de pureza basado en LC/MS, sólido amarillento).

Ejemplo A29

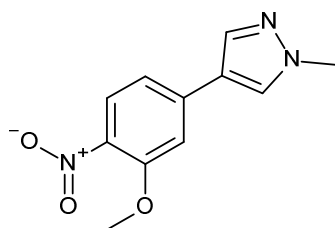
Preparación del intermedio 115:



Los reactivos se dividieron equitativamente en cuatro viales para microondas de 20 mL (5 mmol de 1-bromo-2-metoxi-5-metil-4-nitrobenceno (1 g; 5 mmol), cianuro de zinc (1.2 g; 10.16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (231 mg; 0.05 mmol) y DMF (15 mL) en cada uno), se desgasificaron en atmósfera de nitrógeno y se irradiaron con microondas a 170 °C durante 20 minutos. A continuación, las 4 mezclas de reacción se combinaron para el tratamiento vertiéndolas en una solución acuosa de NaHCO₃ y extrayéndolas con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0-75% de EtOAc en ciclohexano (manteniendo el gradiente a un 20% hasta que se eluyó el 1-bromo-2-metoxi-5-metil-4-nitrobenceno que no había reaccionado) para proporcionar 1.2 g del intermedio 115 como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo A32

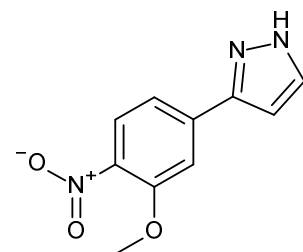
Preparación del intermedio 129:



Una solución desclasificada de 5-bromo-2-nitroanisol (200.00 mg, 0.86 mmol), éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (197.25 mg, 0.95 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35.12 mg, 0.043 mmol) y Cs₂CO₃ (843.87 mg, 2.59 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se calentó hasta 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (Si-PPC de 25 g, gradiente de la fase móvil: de un 100% de DCM a un 60% de DCM, 40% de EtOAc) para obtener 168 mg del intermedio 129 (84% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

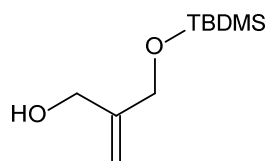
Ejemplo A33

Preparación del intermedio 132:

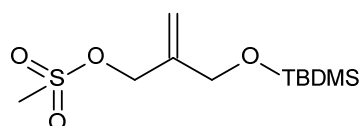


Se calentó 3-metoxi-4-nitroacetofenona (1 g, 5.12 mmol) y el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (12.20 g, 102.38 mmol) a 80 °C durante 3 h. La mezcla amarilla resultante se filtró a ta y posteriormente se secó con una corriente de aire. Se añadió EtOH (20 mL) y metilhidrazina (1.25 g, 27.1 mmol) al sólido amarillo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h y a ta durante 16 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (80 g) eluyendo con diclorometano/metanol (de un 0 a un 10%) durante 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna flash sobre sílice (80 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (de un 0 a un 50%) durante 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó el disolvente para obtener 343 mg del intermedio 132 (31% de rendimiento, sólido amarillo).

Ejemplo A34

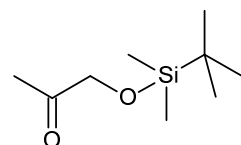
Preparación del intermedio 8:

Se introdujo NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (94.89 g, 2372.17 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas. Se añadió THF anhidro (800 mL) y la suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de 2-metilen-1,3-propanodiol (190.00 g, 2156.52 mmol) en THF (300 mL) y se agitó a 0 °C durante 45 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de TBDMSCl (357.54 g, 2372.17 mmol) en THF (400 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (2 L) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1.5 L). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: de un 95% de éter de petróleo, 5% de EtOAc a un 86% de éter de petróleo, 14% de EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se evaporaron al vacío para obtener 280 g del intermedio 8 (64% de rendimiento, aceite transparente).

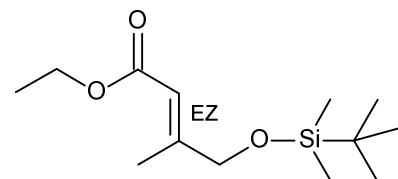
Preparación del intermedio 9:

Una solución del intermedio 8 (100 g, 494.15 mmol) en DCM (1 L) se trató con TEA (104 mL, 746.16 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió MsCl (62.4 g, 544.74 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con una solución diluida de ácido cítrico. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener 138.6 g del intermedio 9 (rendimiento cuant., aceite de color amarillo pálido).

Ejemplo A35

Preparación del intermedio 173

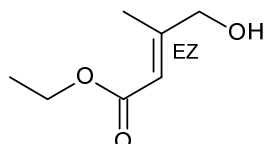
Se disolvió 1-hidroxi-2-propanona (3 g, 36.5 mmol) en DCM (30 mL) y se enfrió en atmósfera de nitrógeno hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (6.8 mL, 48.6 mmol) y DMAP (0.25 g, 2.02 mmol) a 0 °C. Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (6.8 mL, 45 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (40 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 g) eluyendo con ciclohexano seguido de un 5% de EtOAc/ciclohexano para obtener 3.7 g (54% de rendimiento) del intermedio 173 como un aceite transparente.

Preparación del intermedio 174:

Se suspendió hidruro de sodio (al 60% en aceite) (792 mg, 19.8 mmol) en THF (25 mL) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (3.6 mL, 18 mmol) gota a gota y la reacción se

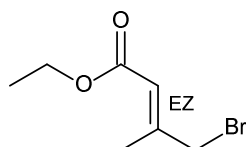
agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió el intermedio 173 (2.83 g, 15 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener 4.09 g del intermedio 174 como un aceite de color amarillo pálido.

Preparación del intermedio 175:



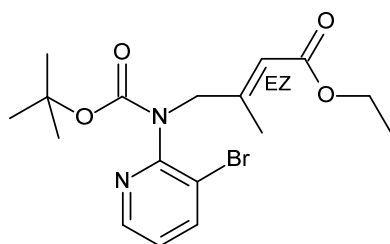
El intermedio 174 (3.9 g, 15 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y se añadió TBAF (1 M en THF) (22.5 mL, 22.5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío para obtener un aceite marronoso. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g) eluyendo con pentano, un 10% y un 25% de EtOAc/pentano para obtener 1.39 g (64% de rendimiento) del intermedio 175 como un aceite denso de color amarillo pálido transparente.

Preparación del intermedio 176:



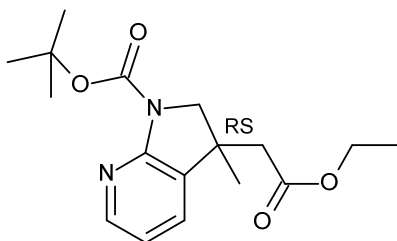
El intermedio 175 (1.39 g, 9.64 mmol) se disolvió en DCM (100 mL) y se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió imidazol (0.92 g, 13.5 mmol) y el reactivo trifenilfosfina (3.8 g, 14.46 mmol) y a continuación tetrabromuro de carbono (4.48 g, 13.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación se desactivó con 2 g de Na₂S₂O₃ en 50 mL de agua. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el filtrado al vacío para obtener un aceite marronoso. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (50 g) eluyendo con pentano, un 5% y un 10% de EtOAc/pentano para obtener 1.34 g (67% de rendimiento) del intermedio 176 como un aceite incoloro.

Preparación del intermedio 177:



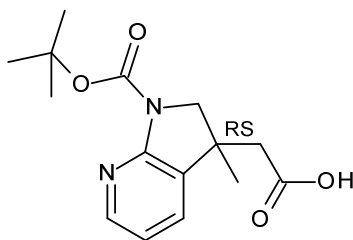
El intermedio 2 (0.546 g, 2 mmol) se disolvió en DMF (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaH (al 60% en aceite) (96 mg, 2.4 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadió el intermedio 176 (538 mg, 2.6 mmol) en DMF (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 40 mL de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el filtrado al vacío para obtener un aceite denso transparente. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 0-30% de EtOAc/ciclohexano para obtener 670 mg (84% de rendimiento) del intermedio 177 como un aceite denso transparente.

Preparación del intermedio 178:



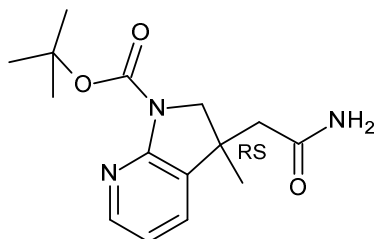
El intermedio 177 (670 mg, 1.68 mmol), acetato de sodio (358 mg, 4.37 mmol), formiato de sodio (297 mg, 4.37 mmol), cloruro de tetraetilamonio (348 mg, 2.1 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18.8 mg, 0.084 mmol) se suspendieron en DMF (20 mL) y se purgaron con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2.5 horas. Se añadió agua (40 mL) seguida de EtOAc (40 mL). Los sólidos se eliminaron de la mezcla mediante filtración a través de un lecho de celite®. Se separaron las fases del filtrado y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el filtrado al vacío para obtener un aceite denso amarillento. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g) eluyendo con 0-40% de EtOAc/ciclohexano para obtener 440 mg del intermedio 178 (82% de rendimiento) como un aceite denso amarillento transparente.

Preparación del intermedio 179:



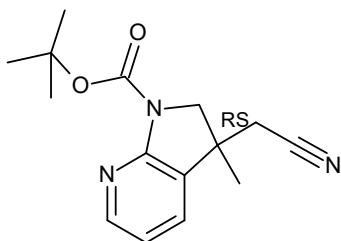
El intermedio 178 (1.05g, 3.3 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y agua (5 mL). Se añadió hidróxido de litio (395 mg, 9.42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se ajustó el pH hasta 4.0 mediante la adición de una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de potasio. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener 673 mg (93% de rendimiento) del intermedio 179 como un sólido blanquecino.

Preparación del intermedio 180:



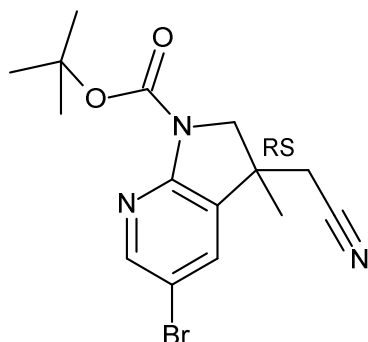
El intermedio 179 (450 mg, 1.54 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (10 mL) y DIPEA (411 µL, 2.36 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió HATU (644 mg, 1.69 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió amoniaco en MeOH (7 M) (660 µL, 4.62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió DCM (15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (15 mL), una solución acuosa al 5% de ácido cítrico (15 mL) y salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener 574 mg de una goma amarillenta. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g) eluyendo con 0-8% de MeOH/DCM para obtener 310 mg (69% de rendimiento) del intermedio 180 como una espuma blanca.

Preparación del intermedio 181:



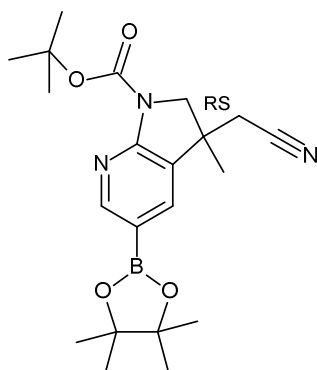
Se disolvió el intermedio 180 (310 mg, 1.06 mmol) e imidazol (144 mg, 2.12 mmol) en piridina (8 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió POCl₃ (198 µL, 2.12 mmol) en DCM (2 mL) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua (25 mL) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el filtrado al vacío para obtener un aceite. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g) eluyendo con 0-6% de MeOH/DCM para obtener 266 mg (92% de rendimiento) del intermedio 181 como un cristal transparente.

Preparación del intermedio 182:

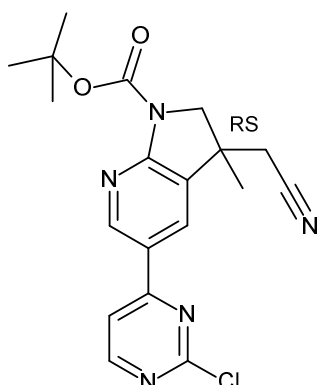


El intermedio 181 (265 mg, 0.97 mmol) se disolvió en ACN (20 mL). Se añadió NBS (206 mg, 1.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener un aceite denso de color dorado. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (20 g) eluyendo con 0-40% de EtOAc/ciclohexano para obtener 300 mg (88% de rendimiento) del intermedio 182 como un cristal transparente.

Preparación del intermedio 183:

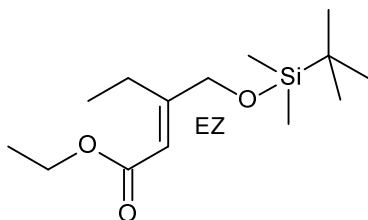


Se suspendió el intermedio 182 (300 mg, 0.85 mmol), bis(pinacolato)diboro (269 mg, 1.06 mmol) y acetato de potasio (250 mg, 2.55 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó (argón) durante 5 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (31 mg, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (argón) durante 5 minutos más. La reacción se calentó a 85 °C durante 20 horas, a continuación se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite®, que se lavó con EtOAc y DCM. El filtrado se evaporó al vacío para obtener 528 mg del intermedio 183 como un aceite marrón, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

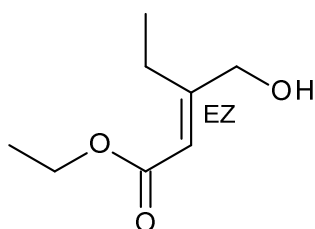
Preparación del intermedio 184:

Se suspendió el intermedio 183 (340 mg, 0.85 mmol), 2,4-dicloropirimidina (190 mg, 1.275 mmol) y Na_2CO_3 (360 mg, 3.4 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con argón (5 minutos). A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49 mg, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón (5 minutos). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas, a continuación se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite®, que se lavó con EtOAc y DCM. El filtrado se evaporó al vacío para obtener un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g) eluyendo con 0-5% de MeOH/DCM para obtener 150 mg (46% de rendimiento) del intermedio 184 como una espuma blanquecina.

Ejemplo A36

Preparación del intermedio 185:

Se suspendió hidruro de sodio (al 60% en aceite) (2.09 g, 52.3 mmol) en THF (70 mL) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (9.4 mL, 47.5 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió 1-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-2-butanona (8 g, 39.5 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el filtrado para obtener 11.1 g del intermedio 185 como un aceite de color amarillo pálido.

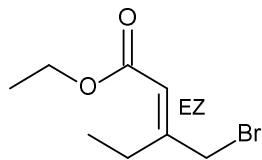
Preparación del intermedio 186:

El intermedio 185 (11 g, 40.4 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se añadió TBAF (1 M en THF) (60.7 mL, 60.7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío para obtener un aceite marronoso. El material crudo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (50 g) eluyendo con pentano, un 10% y un 25% de EtOAc/pentano para obtener 3.7 g (59% de rendimiento) del intermedio 186 como un aceite denso de color amarillo pálido.

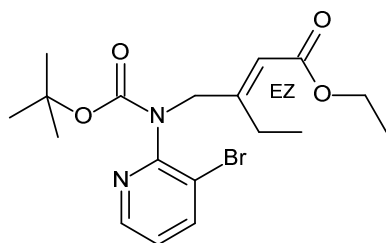
Preparación del intermedio 187:

5



El intermedio 187 se preparó de acuerdo con el intermedio 176 partiendo del intermedio 186 (2.5 g; 51%).

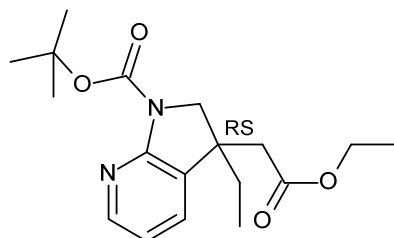
10 Preparación del intermedio 188:



El intermedio 188 se preparó de acuerdo con el intermedio 177 partiendo del intermedio 187 (3.2 g; 84%).

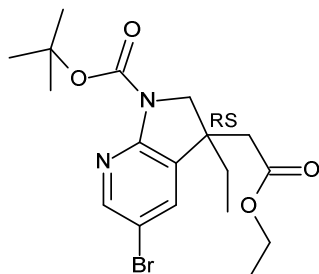
15

Preparación del intermedio 189:



20 El intermedio 189 se preparó de acuerdo con el intermedio 178 partiendo del intermedio 188 (2.47 g; 97%).

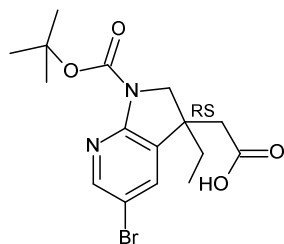
Preparación del intermedio 190:



25

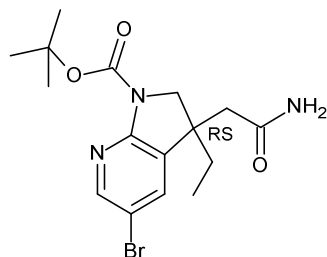
El intermedio 190 se preparó de acuerdo con el intermedio 182 partiendo del intermedio 189 (2.95 g; 98%).

Preparación del intermedio 191:



El intermedio 191 se preparó de acuerdo con el intermedio 179 partiendo del intermedio 189 (1.26 g; 87%).

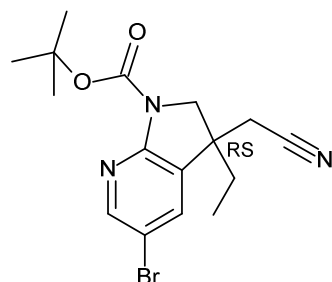
5 Preparación del intermedio 192:



El intermedio 192 se preparó de acuerdo con el intermedio 180 partiendo del intermedio 191 (1.26 g).

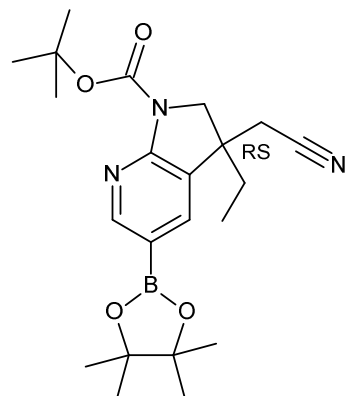
10

Preparación del intermedio 193:



15 El intermedio 193 se preparó de acuerdo con el intermedio 181 partiendo del intermedio 192 (819 mg; 68%).

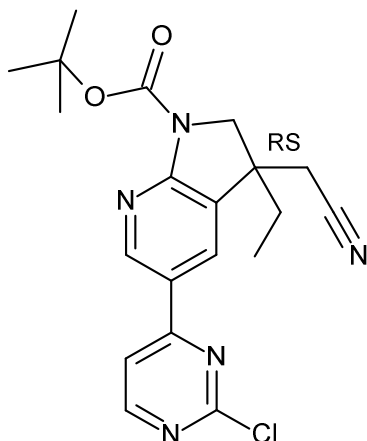
Preparación del intermedio 194:



20

El intermedio 194 se preparó de acuerdo con el intermedio 183 partiendo del intermedio 193.

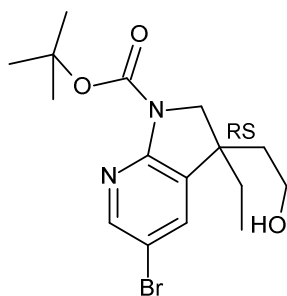
Preparación del intermedio 195:



El intermedio 195 se preparó de acuerdo con el intermedio 184 partiendo del intermedio 194 (430 mg; 94%).

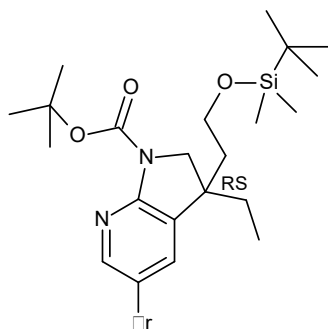
5 Ejemplo A37

Preparación del intermedio 196:



10 A una solución agitada del intermedio 190 (1.4 g, 3.39 mmol) en THF (12 mL) y MeOH (4 mL) a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (256 mg, 6.77 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante toda la noche. Se añadió borohidruro de sodio adicional (256 mg, 6.77 mmol) y la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió, se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando ciclohexano:EtOAc (0-50%) como eluyente para obtener 613 mg (49% de rendimiento) del intermedio 196.

Preparación del intermedio 197:

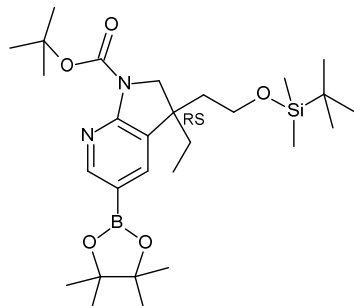


25 A una solución del intermedio 196 (610 mg, 1.64 mmol), TEA (199 mg, 1.97 mmol) y DMAP (10 mg, 0.082 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (273 mg, 1.81 mmol) en una porción. Se retiró el baño de refrigeración y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (50 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (x2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo crudo (0.858 g), el cual se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM:MeOH (0-5%) como eluyente. Las fracciones que contenían el

producto se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 535 mg (67% de rendimiento) del intermedio 197 como un aceite incoloro.

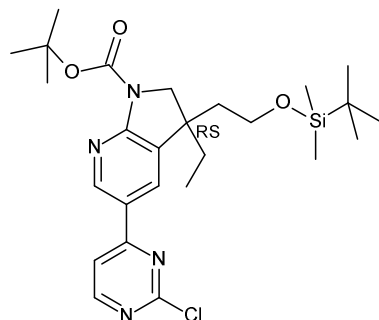
Preparación del intermedio 198:

5



El intermedio 198 se preparó de acuerdo con el intermedio 183 partiendo del intermedio 197.

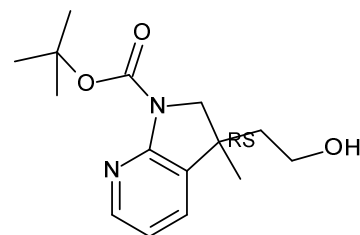
10 Preparación del intermedio 199:



El intermedio 199 se preparó de acuerdo con el intermedio 184 partiendo del intermedio 198 (186 mg; 78%).

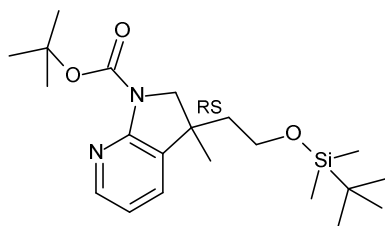
15 Ejemplo A38

Preparación del intermedio 200:



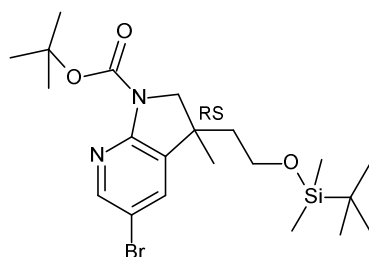
- 20 Se disolvió el intermedio 179 (200 mg, 0.684 mmol) y TEA (100 μ L, 0.72 mmol) en THF (3 mL) y se enfrió hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloroformiato de etilo (69 μ L, 0.72 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (39 mg, 1.03 mmol) seguido de la adición lenta de IMS (5 mL). La reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante la adición de una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de potasio (hasta un pH de 4) y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el filtrado al vacío para obtener un aceite denso. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (25 g) eluyendo con 0-6% de MeOH/DCM para obtener 68 mg (36% de rendimiento) del intermedio 200.
- 25

Preparación del intermedio 201:



El intermedio 201 se preparó de acuerdo con el intermedio 197 partiendo del intermedio 200 (100 mg).

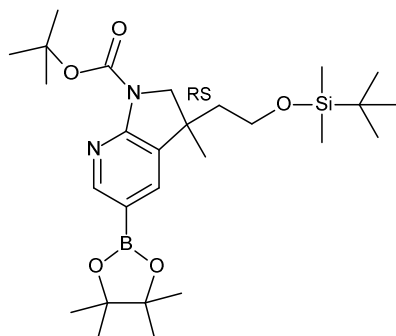
5 Preparación del intermedio 202:



El intermedio 202 se preparó de acuerdo con el intermedio 181 partiendo del intermedio 201 (79.5 mg; 70%).

10

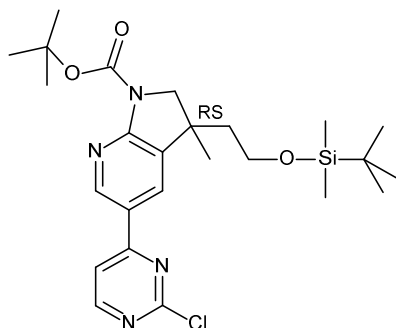
Preparación del intermedio 203



El intermedio 203 se preparó de acuerdo con el intermedio 183 partiendo del intermedio 202.

15

Preparación del intermedio 204:

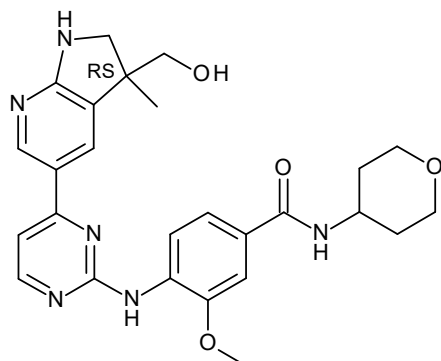


20 El intermedio 204 se preparó de acuerdo con el intermedio 184 partiendo del intermedio 203 (55 mg; 72%).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

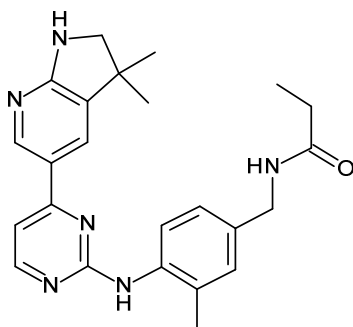
25

Método B1:Preparación del compuesto 1:

5

Una solución del intermedio 14 (125 mg, 0.26 mmol) en 1,4-dioxano (3.50 mL) se añadió al intermedio 17 (63.83 mg, 0.26 mmol), BINAP (16.19 mg, 0.026 mmol), Pd(OAc)₂ (5.84 mg, 0.026 mmol) y Cs₂CO₃ (249.25 mg, 0.77 mmol) y se sometió al vacío antes de purgarse con argón y calentarse hasta 95 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se repartió entre DCM y agua. El DCM se aisló y se evaporó a sequedad. A continuación, el residuo se disolvió en THF (4 mL), se trató con TBAF (1 M en THF) (0.50 mL, 0.50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó con MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se trató con TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y a continuación se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 10 g, se lavó con acetonitrilo y metanol, y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. El filtrado se evaporó para obtener 130 mg de un residuo de color dorado. El residuo se purificó mediante MDAP para proporcionar 74 mg del compuesto 1 (60% de rendimiento, 99.8% de pureza basado en LC/MS, cristal incoloro).

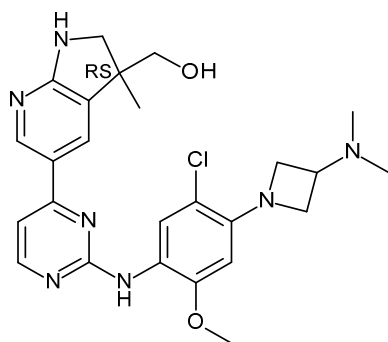
20

Método B2:Preparación del compuesto 74:

Una solución del intermedio 7 (100 mg; 0.2 mmol) y el intermedio 95 (64 mg; 0.333 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió a BINAP (17.4 mg; 0.028 mmol), Pd(OAc)₂ (6.3 mg; 0.028 mmol) y Cs₂CO₃ (270.7 mg; 0.831 mmol). A continuación, el vial se selló, se purgó con Ar y a continuación se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se aisló, se evaporó a sequedad y a continuación se disolvió en 2 mL de DCM, se trató con 2 mL de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 10 g, que se lavó con acetonitrilo y metanol, y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Se evaporó el filtrado para obtener un residuo de color dorado, el cual se purificó mediante MDAP para proporcionar 69 mg (60%) del compuesto 74.

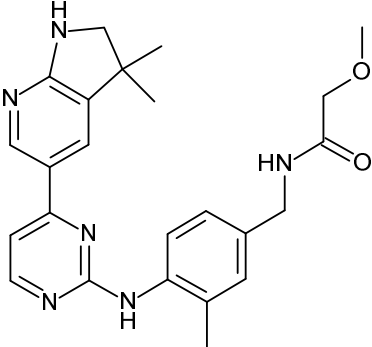
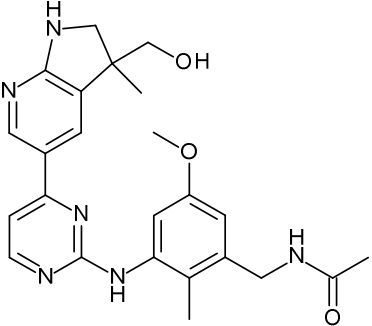
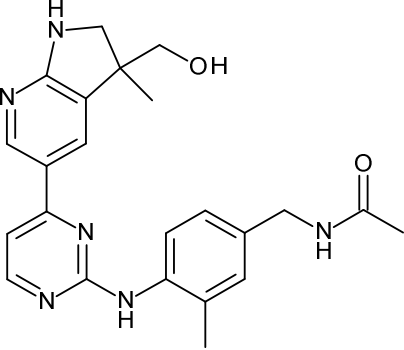
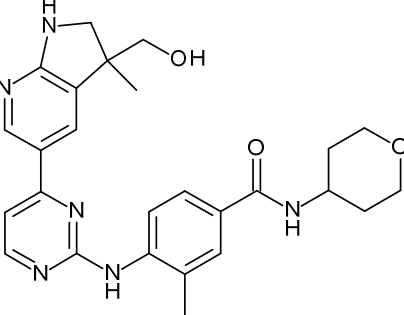
35

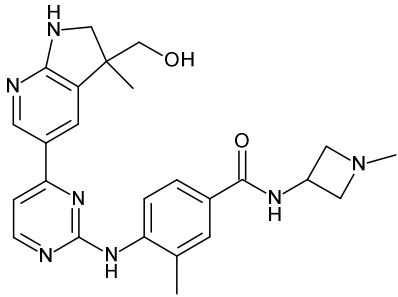
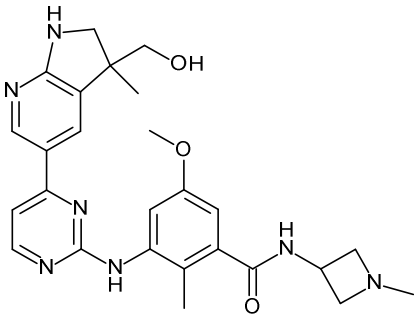
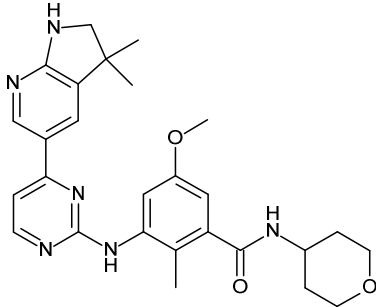
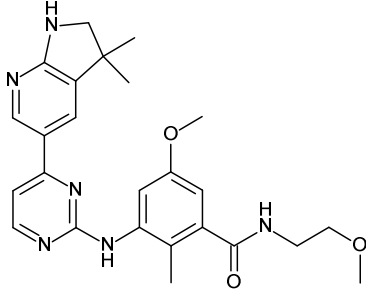
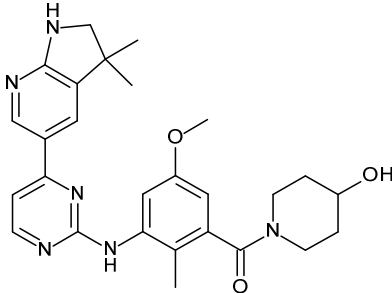
Método B3:Preparación del compuesto 289:

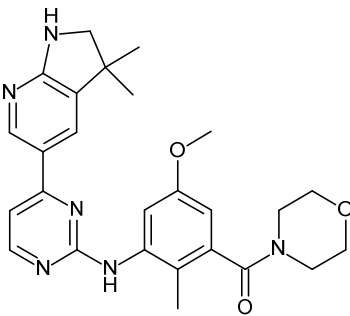
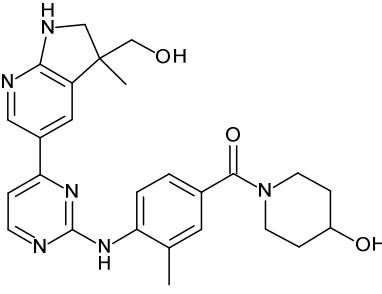
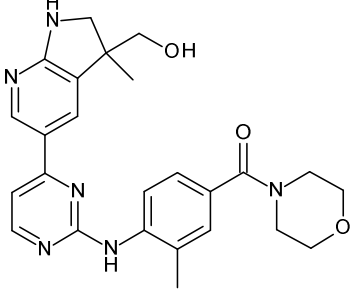
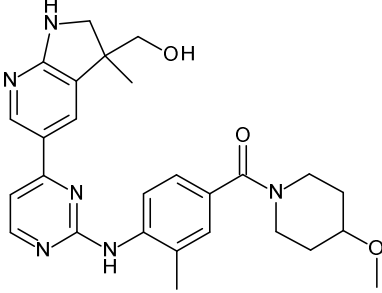
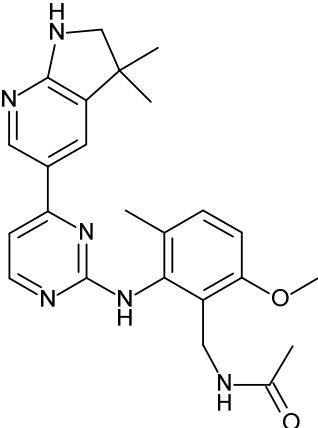


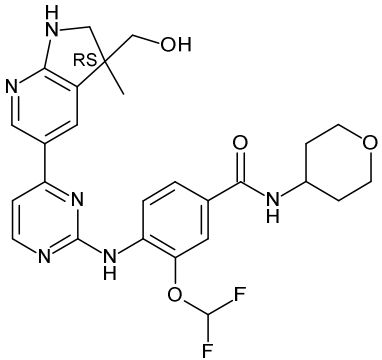
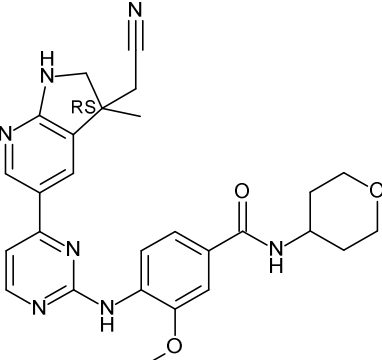
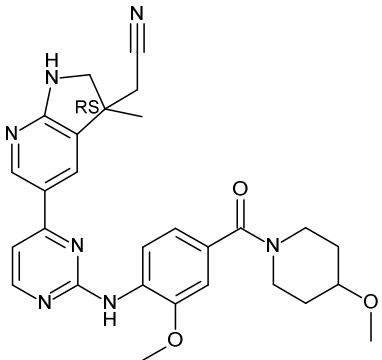
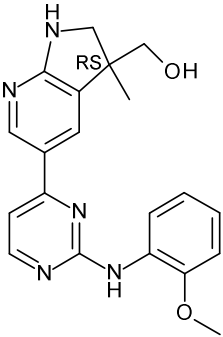
El intermedio 14 (333 mg, 0.68 mmol), el intermedio 151 (199.50 mg, 0.78 mmol), Pd(OAc)₂ (15.27 mg, 0.068 mmol), BINAP (42.34 mg, 0.068 mmol) y Cs₂CO₃ (663.04 mg, 2.04 mmol) se añadieron conjuntamente en 1,4-dioxano (7.0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para obtener un sólido marrón. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g de sílice) eluyendo con una mezcla de MeOH en DCM (de un 0 a un 3%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante cromatografía en columna (40 g de sílice) eluyendo con EtOAc en primer lugar y a continuación con una mezcla de MeOH en DCM (de un 0 a un 5%). La muestra cruda se disolvió en DMSO y a continuación se introdujo en un cartucho de SCX-2 (25 g), se retuvo durante 1 hora y se eluyó con DCM, MeOH y finalmente una solución de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó mediante MDAP en condiciones ácidas. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron para proporcionar una fracción impura (165 mg), la cual se purificó finalmente mediante MDAP utilizando condiciones básicas para obtener, tras su liofilización, 112 mg del compuesto 289 (33% de rendimiento, sólido amarillo). Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en los métodos B1 a B3, partiendo de los materiales de partida respectivos.

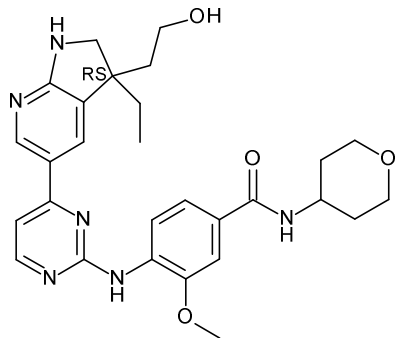
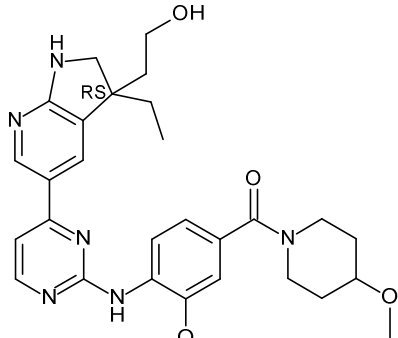
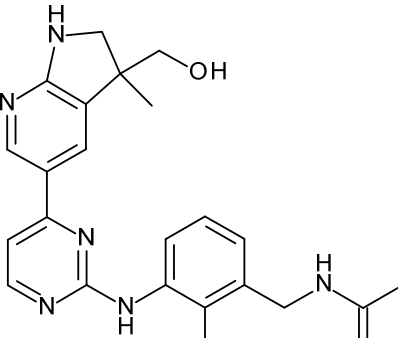
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 74		B2
Compuesto 75		B2

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 76		B2
Compuesto 84		B1
Compuesto 86		B2
Compuesto 87		B2

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 89		B1
Compuesto 90		B1
Compuesto 105		B2
Compuesto 106		B2
Compuesto 107		B2

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 108		B2
Compuesto 109		B1
Compuesto 120		B2
Compuesto 121		B2
Compuesto 135 (a partir de los intermedios 7 y 118)		B2

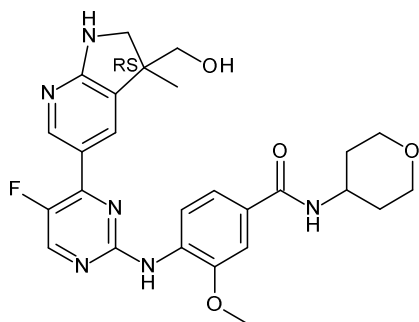
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 140		B2
Compuesto 147 preparado en 2 pasos a partir del intermedio 184		B2
Compuesto 148 preparado en 2 pasos a partir del intermedio 184		B2
Compuesto 151		B2

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 158 preparado en de 2 a 3 pasos a partir del intermedio 199		B2
Compuesto 159 preparado en de 2 a 3 pasos a partir del intermedio 199		B2
Compuesto 360		B1

Ejemplo B2

Método B4:

5

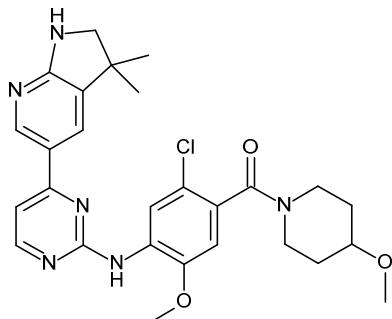
Preparación del compuesto 2:

10

El intermedio 18 (142.00 mg, 0.20 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió ácido TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en TFA puro (3 mL) y se dejó agitar durante 1 h. La solución se diluyó con diclorometano y se introdujo en un cartucho de SCX-2

Isolute®, el cual se lavó con diclorometano seguido de metanol y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco 2 M en metanol se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante MDAP para obtener 53 mg del compuesto 2 (56% de rendimiento).

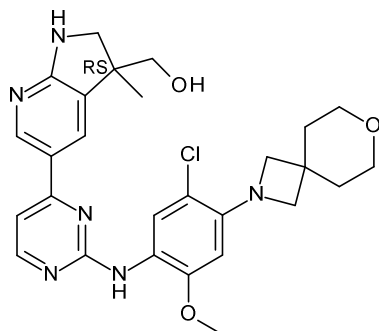
5 Preparación del compuesto 9:



10 Se añadió TFA (3 mL) a una solución del intermedio 42 (230.56 mg, 0.37 mmol) en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 5 g, el cual se lavó con DCM y a continuación con MeOH, y se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH. La fracción básica se concentró al vacío y el residuo se lavó disgregándolo con DMSO caliente para obtener 114 mg del compuesto 9 (59% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

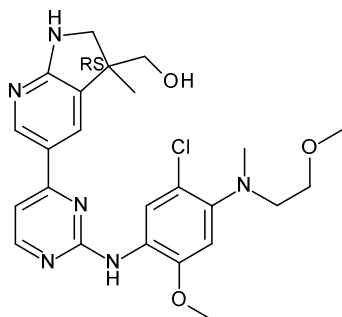
Método B5:

15 Preparación del compuesto 3:

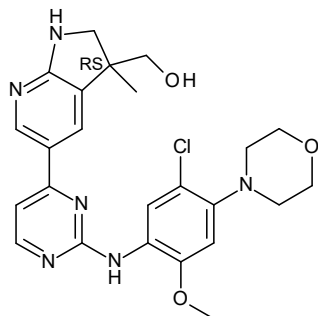


20 Una solución del intermedio 21 (255 mg, 0.31 mmol basados en un 88% de pureza determinado mediante LC/MS) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, el cual se lavó con metanol y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco 2 M en metanol se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 75 mg del compuesto 3 (47% de rendimiento, espuma amarilla).

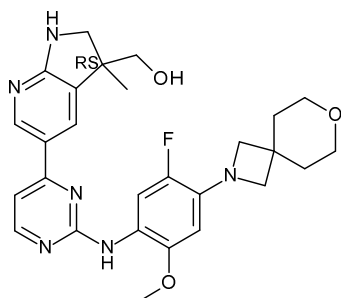
Preparación del compuesto 5:



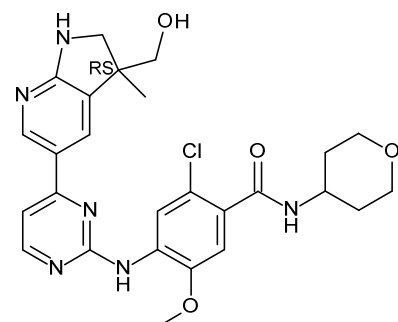
25 Una solución del intermedio 28 (240 mg, 0.31 mmol basados en un 89% de pureza determinado mediante LC/MS) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, el cual se lavó con metanol y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco 2 M en metanol se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 53 mg del compuesto 5 (36% de rendimiento).

Preparación del compuesto 6:

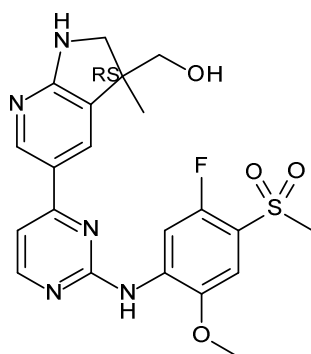
- 5 Una solución del intermedio 31 (259 mg, 0.31 mmol basados en un 82% de pureza determinado mediante LC/MS) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, el cual se lavó con metanol y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco 2 M en metanol se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 76 mg del compuesto 6 (52% de rendimiento).

Preparación del compuesto 7:

- 15 Una solución del intermedio 34 (937.23 mg, 1.30 mmol) en TFA (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 20 g, el cual se lavó con DCM y a continuación metanol, y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La fracción básica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 456 mg del compuesto 7 (69% de rendimiento, sólido amarillo).

Preparación del compuesto 8:

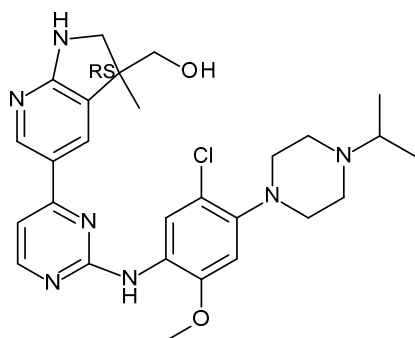
- 25 Una solución del intermedio 39 (148.88 mg, 0.20 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 5 g, el cual se lavó con DCM y a continuación metanol, y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La fracción básica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 65 mg del compuesto 8 (62% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).



Preparación del compuesto 12:

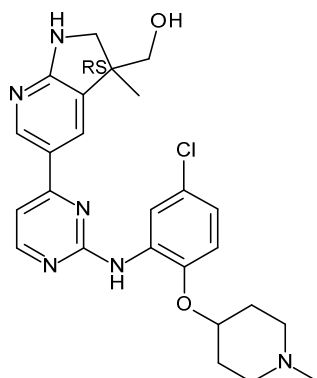
El intermedio 49 (203 mg, 0.30 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con metanol y se introdujo en una columna de SCX de 10 g, eluyendo con metanol seguido de amoníaco 2 M en MeOH. Las fracciones básicas que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (25 g de sílice) eluyendo con un gradiente de 0-5% de amoníaco 2 M en MeOH y DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un sólido blanquecino, el cual se secó con un vacío elevado a 50 °C durante 18 horas para obtener 56 mg del compuesto 12 (41% de rendimiento, sólido blanquecino).

Preparación del compuesto 14:



El intermedio 56 (328 mg, 0.44 mmol) se disolvió en TFA (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 2.5 h. La reacción se diluyó con metanol y se hizo descender a través de una columna de SCX de 10 g eluyendo con metanol, se dejó dentro de la columna durante 10 min y a continuación se lavó con una solución de amoníaco 2 M/metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un sólido de color beige pálido. Este sólido se trató con TFA (3 mL) durante 3 h, a continuación se diluyó con metanol y se hizo descender a través de una columna de SCX de 10 g eluyendo con metanol, se dejó dentro de la columna durante 10 min y a continuación se lavó con una solución de amoníaco 2 M/metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un sólido de color beige pálido. El producto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo/agua y se liofilizó para obtener 160 mg del compuesto 14 (68% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

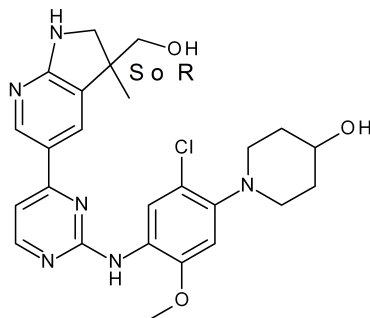
Preparación del compuesto 15:



Una solución del intermedio 59 (347.68 mg, 0.50 mmol) en TFA (3 mL) se agitó durante 4 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 5 g, se lavó con DCM y a continuación con MeOH, y se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH. La fracción básica se concentró al vacío y el producto se purificó con MDAP (columna básica) para obtener 136 mg del compuesto 15 (57% de rendimiento, sólido amarillo).

5

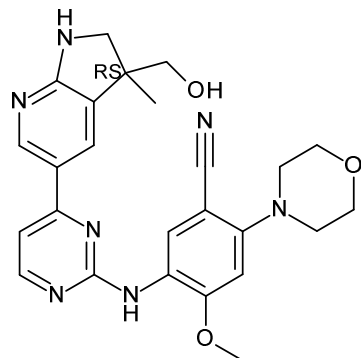
Preparación del compuesto 16:



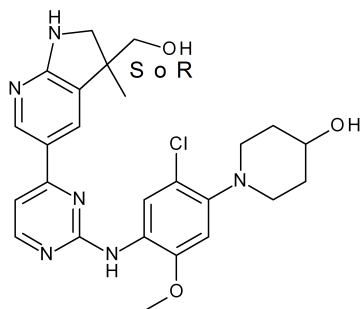
- 10 El intermedio 62 (133.00 mg, 0.19 mmol) se disolvió en TFA (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 5 h. A continuación, la reacción se diluyó con metanol y se hizo descender a través de una columna de SCX de 10 g eluyendo con metanol y a continuación se lavó con una solución de amoníaco 2 M/metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo pálido, el cual se purificó mediante cromatografía flash en sílice (12 g) que se eluyó con 0-5% de amoníaco 2 M/metanol en DCM. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo/agua y se liofilizó para obtener 40 mg del compuesto 16 (42% de rendimiento, sólido blanquecino).
- 15

Método B6:

- 20 Preparación del compuesto 4:



- 25 Una solución del intermedio 25 (289.00 mg, 0.30 mmol basados en un 72% de pureza determinado mediante LC/MS) in TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con K₂CO₃ (253.00 mg, 1.83 mmol) en DCM (2 mL) durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 55 mg del compuesto 4 (38% de rendimiento).

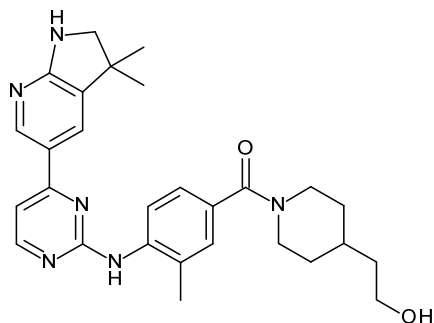
Método B7:Preparación alternativa del compuesto 16:

5

Se añadió HCl (3 M en H₂O) (2.03 mL, 6.09 mmol) a una solución del intermedio 62 (628 mg, 0.61 mmol) en MeOH (9.33 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se repartió entre DCM/MeOH (9/1) y una solución saturada de NaHCO₃ y se filtró para eliminar el precipitado. El sólido se arrastró con 100 mL de DCM/MeOH (1/1). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se arrastró con DCM/MeOH (8/2). El precipitado se filtró para proporcionar un primer lote del compuesto 16 crudo. El filtrado se concentró y el residuo resultante se arrastró con DCM/MeOH (9/1). El precipitado se filtró, se mezcló con el primer lote del compuesto 16 crudo y el sólido resultante se arrastró con 20 mL de agua, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró y se lavó sucesivamente con CH₃CN y Et₂O. El precipitado resultante se secó al vacío para proporcionar 193 mg del compuesto 16 (63% de rendimiento).

10

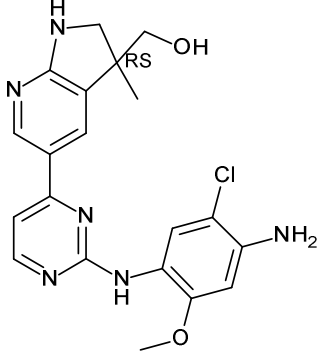
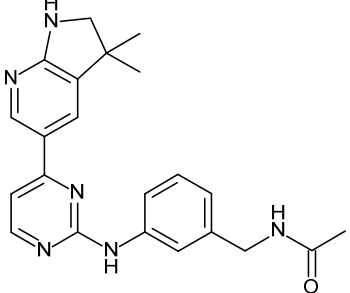
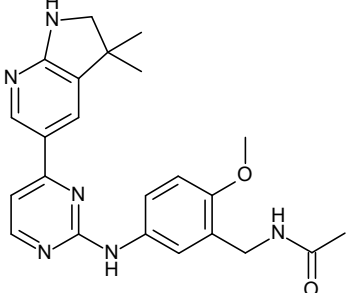
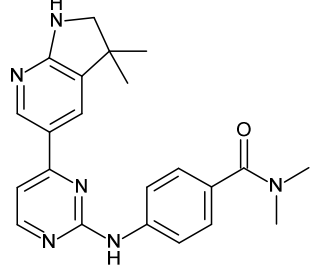
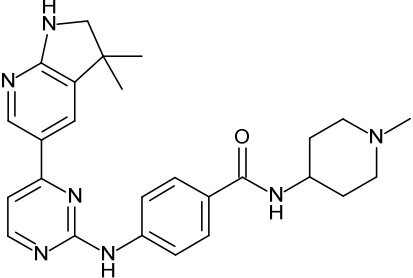
15

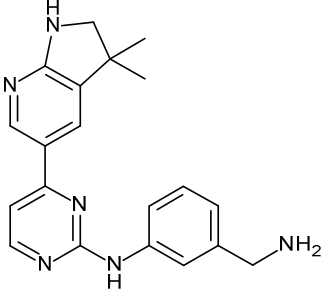
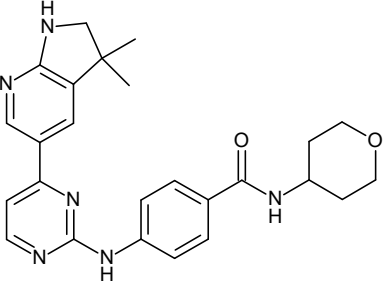
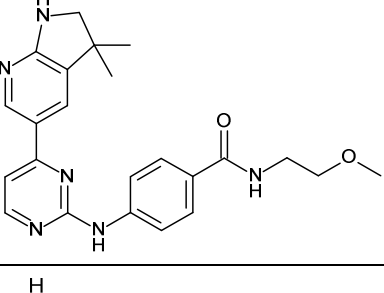
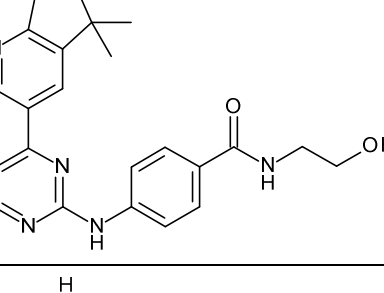
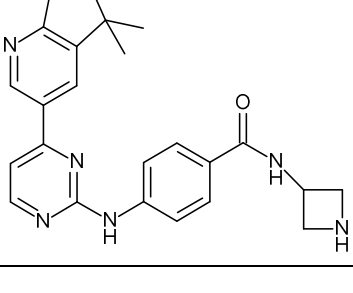
Método B8:Preparación del compuesto 53:

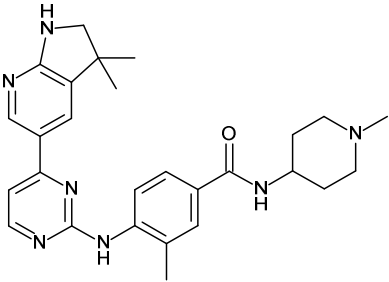
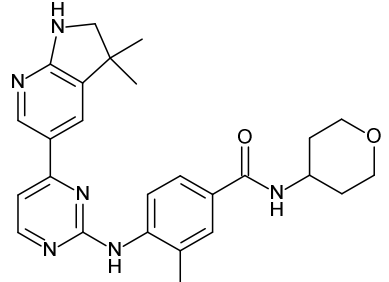
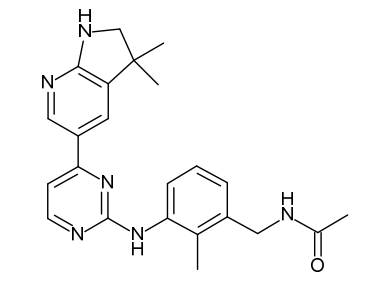
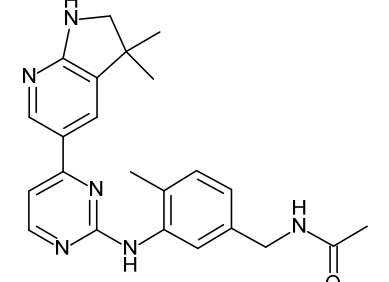
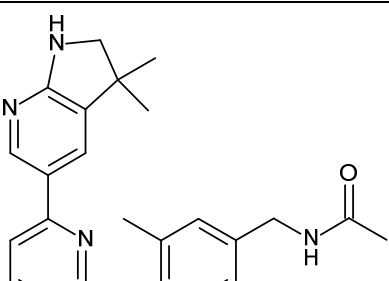
25

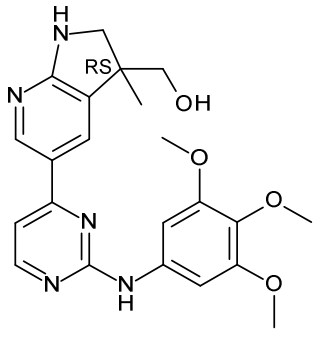
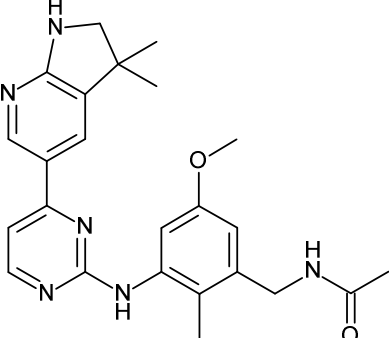
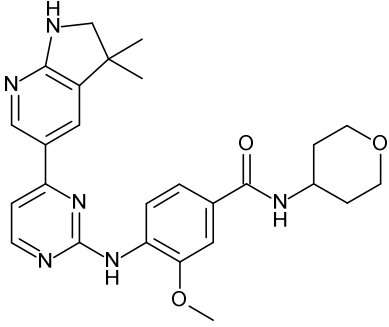
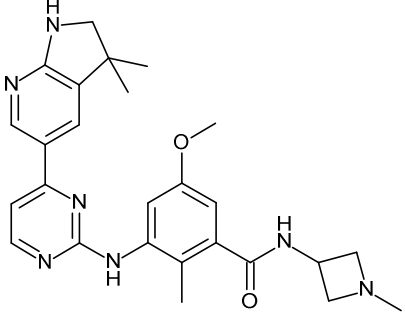
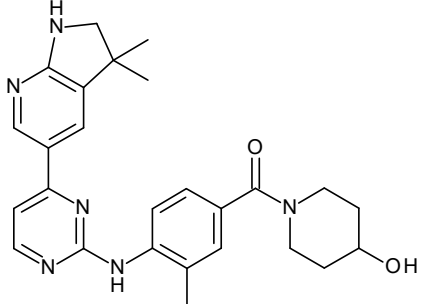
30

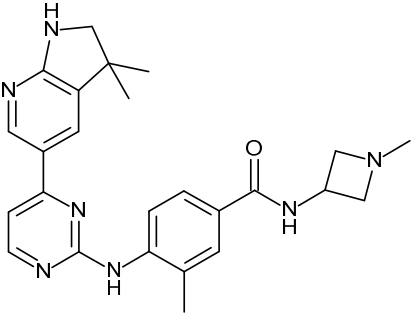
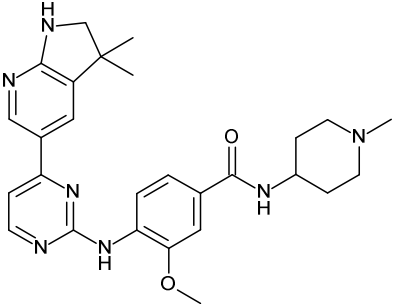
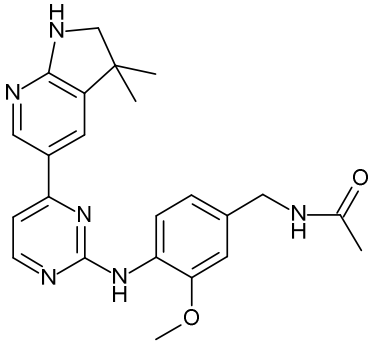
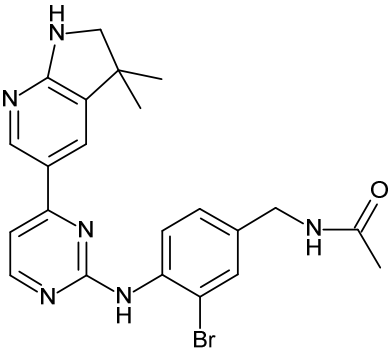
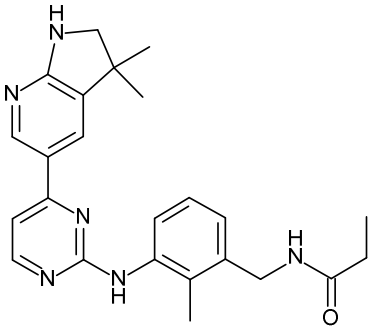
A una solución del intermedio 78 (210 mg, 0.28 mmol) en DCM (5 mL), se añadió TFA (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la solución se concentró al vacío, el residuo se disolvió en THF (5 mL), se añadió NaOH 1 N (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH~7 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se introdujo en un cartucho de SCX-2 Isolute®, que se lavó con metanol y a continuación se eluyó el producto con NH₃ 2 M en metanol. La solución de NH₃ 2 M en metanol se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MDAP para obtener 48 mg del compuesto 53 (36% de rendimiento, cristal amarillo). Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en los métodos B4 a B8, partiendo de los materiales de partida respectivos.

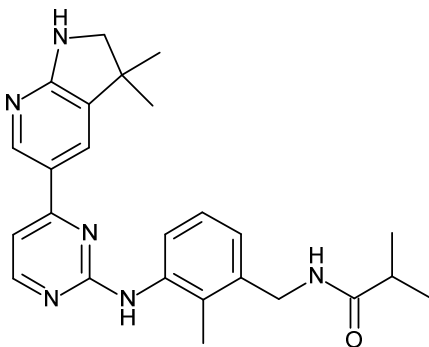
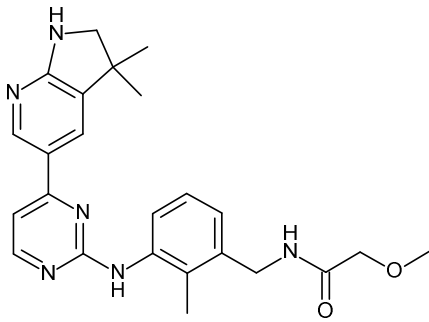
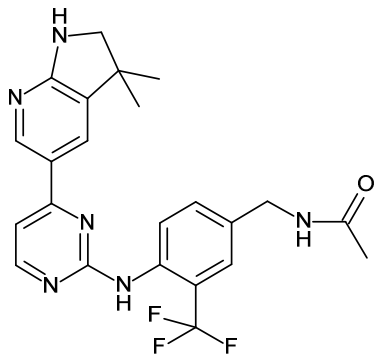
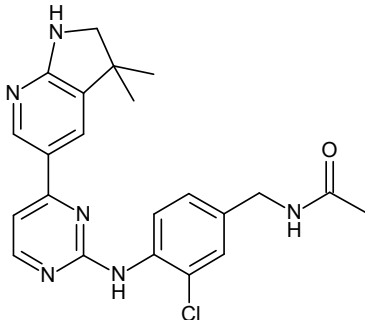
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 11		B4
Compuesto 17 (a partir del intermedio 65)		B4
Compuesto 21		B4
Compuesto 22		B4
Compuesto 24		B4

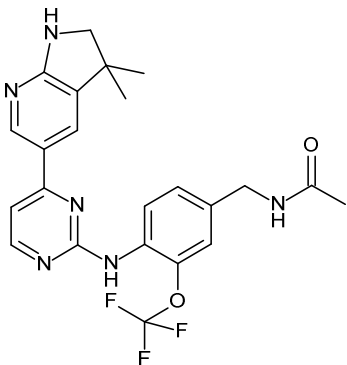
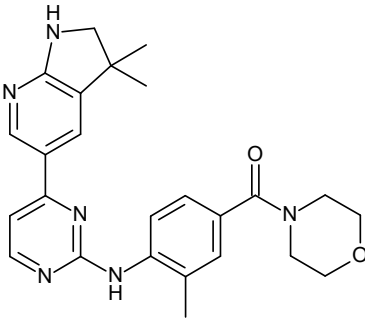
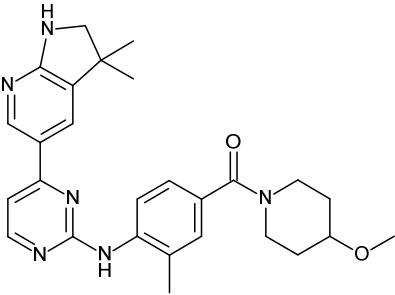
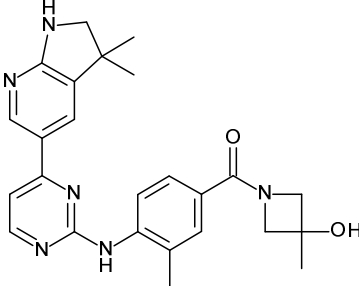
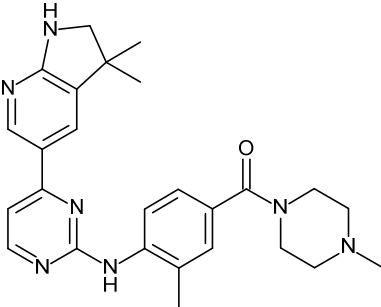
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 28		B4
Compuesto 31		B4
Compuesto 32		B4
Compuesto 33		B4
Compuesto 34		B4

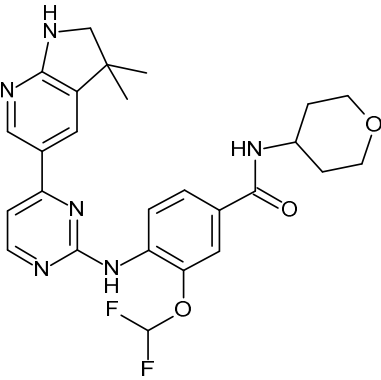
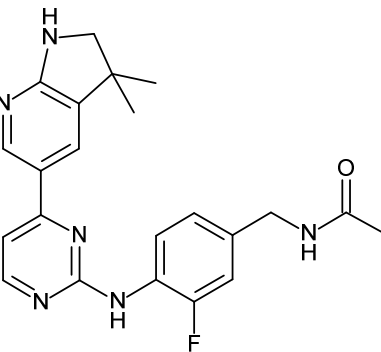
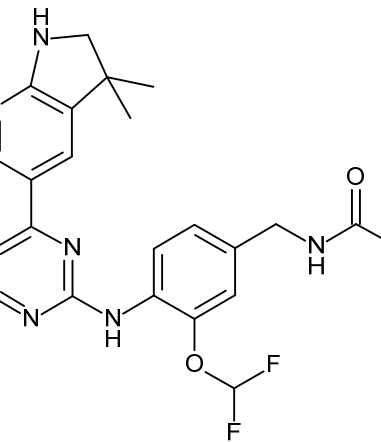
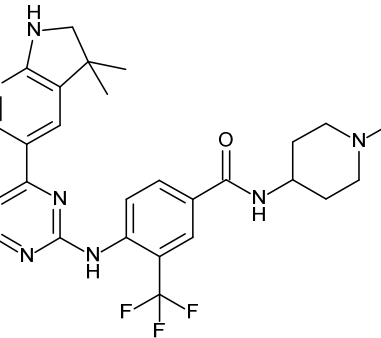
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 35		B4
Compuesto 36		B4
Compuesto 42		B4
Compuesto 43		B4
Compuesto 44		B4

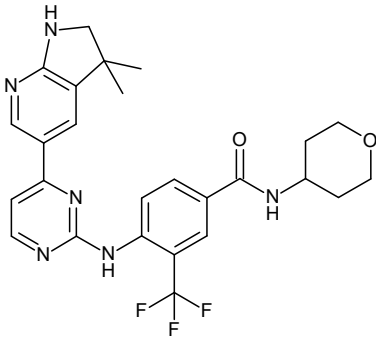
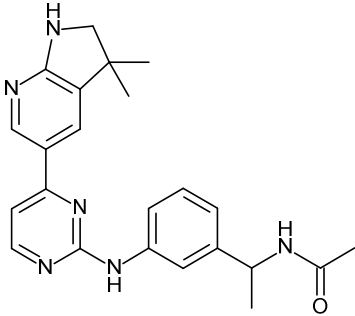
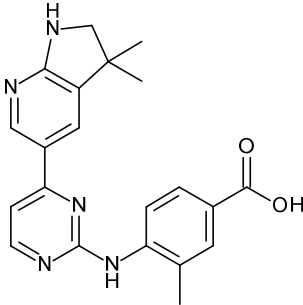
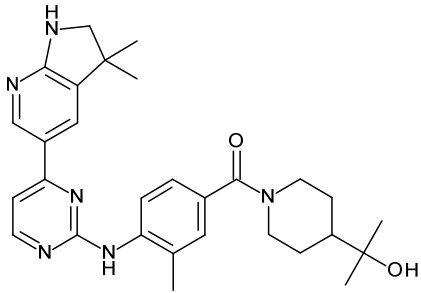
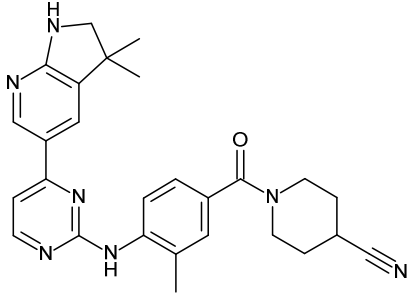
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 46 (a partir del intermedio 75)		B4
Compuesto 49		B4
Compuesto 50		B4
Compuesto 51		B4
Compuesto 54		B4 o B7

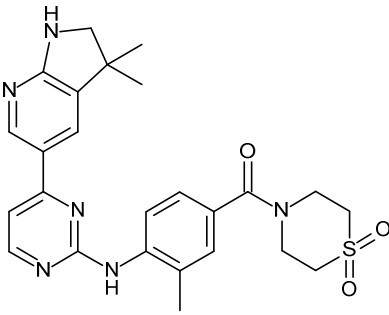
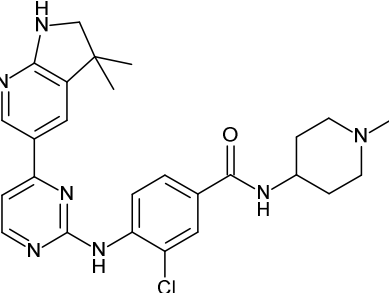
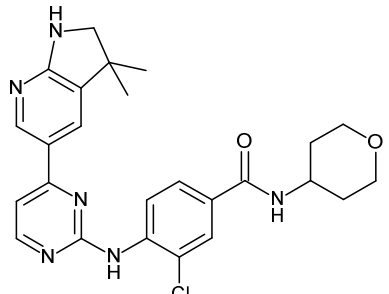
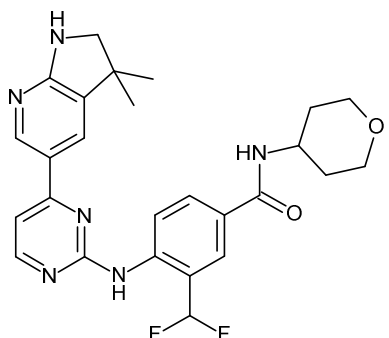
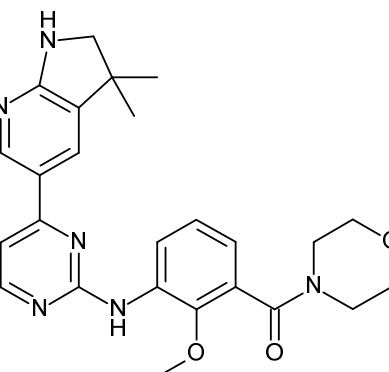
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 55		B4
Compuesto 60		B4
Compuesto 62 (a partir del intermedio 91)		B4
Compuesto 63		B4
Compuesto 64		B4

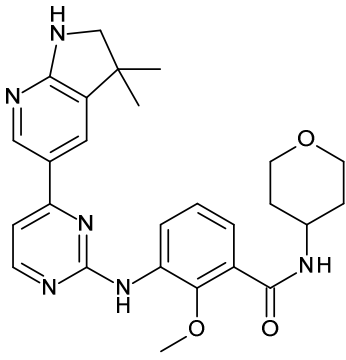
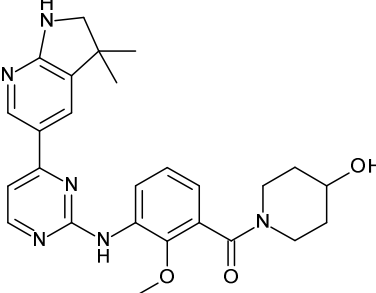
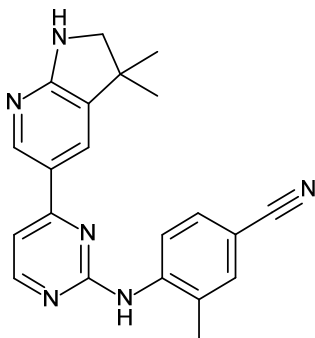
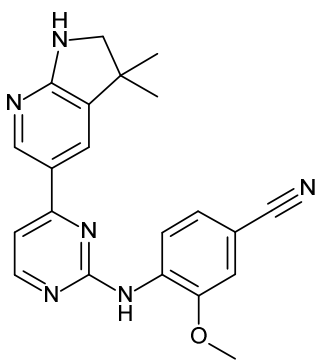
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 65		B4
Compuesto 66		B4
Compuesto 67		B4
Compuesto 72		B4

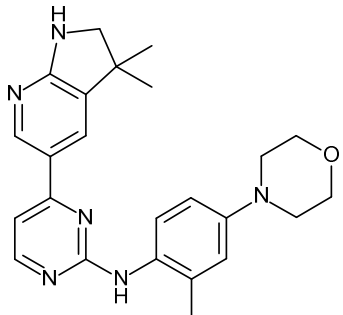
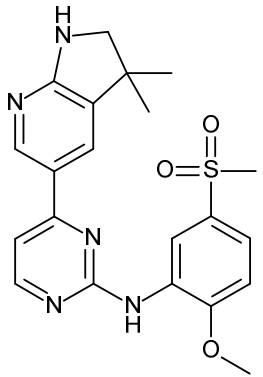
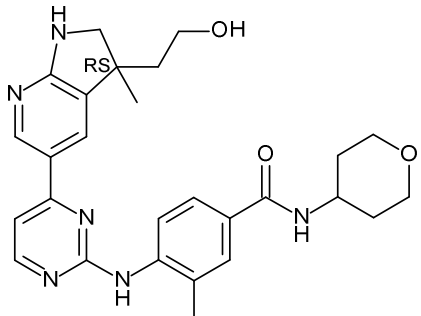
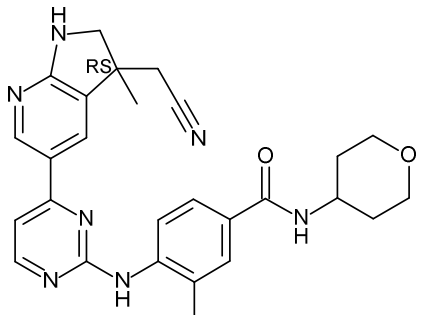
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 77		B4
Compuesto 78		B4
Compuesto 79		B4
Compuesto 80		B4
Compuesto 81		B4

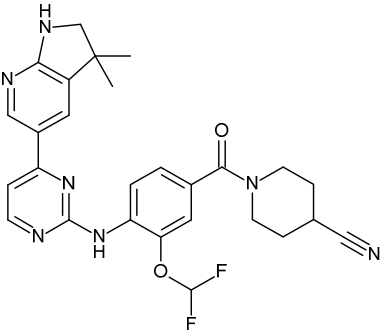
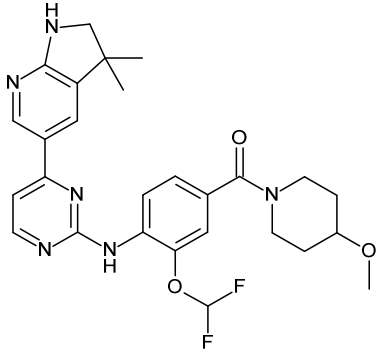
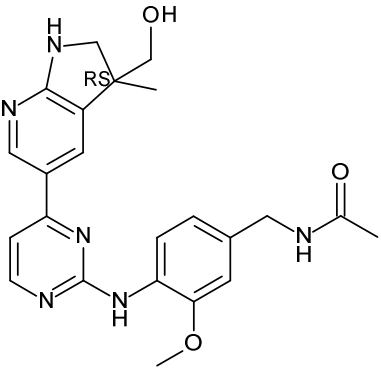
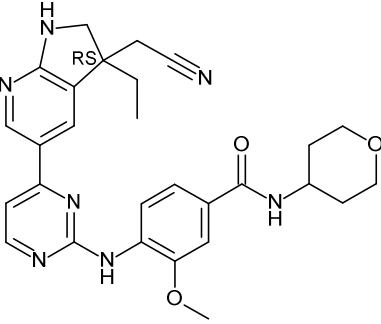
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 82 (a partir del intermedio 100)		B4
Compuesto 83		B4
Compuesto 85		B4
Compuesto 91		B4

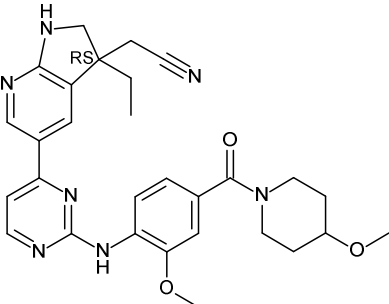
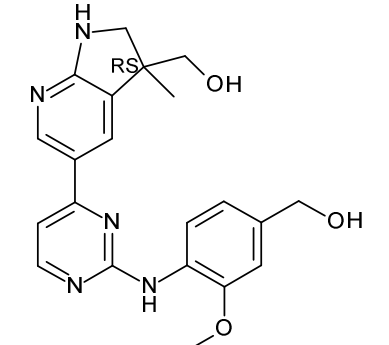
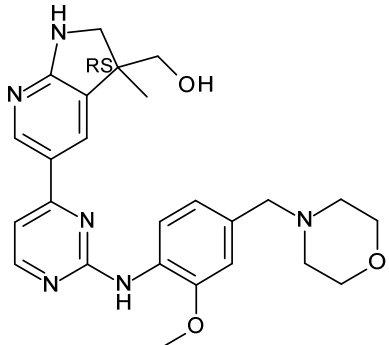
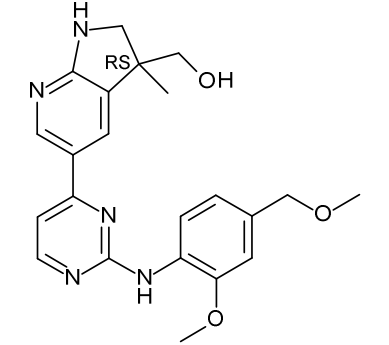
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 94		B4
Compuesto 96		B4
Compuesto 97		B4
Compuesto 98 (a partir del intermedio 103)		B4
Compuesto 99		B4

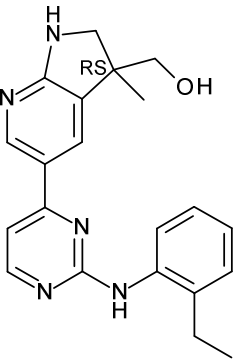
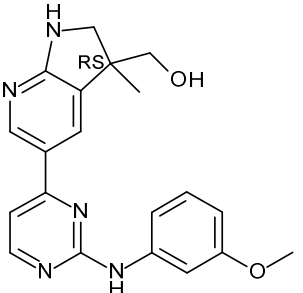
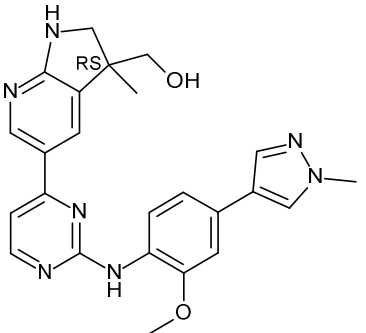
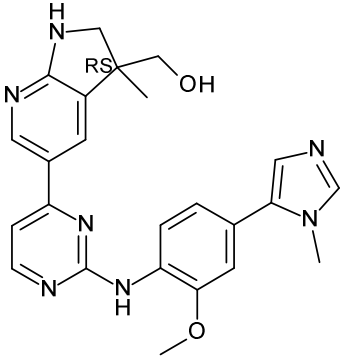
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 100		B4
Compuesto 103		B4
Compuesto 104		B4
Compuesto 110		B4
Compuesto 112		B4

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 113		B4
Compuesto 114		B4
Compuesto 115		B4
Compuesto 116		B4

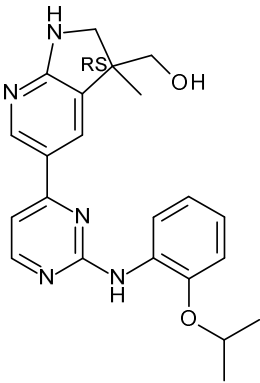
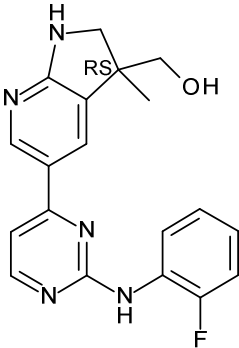
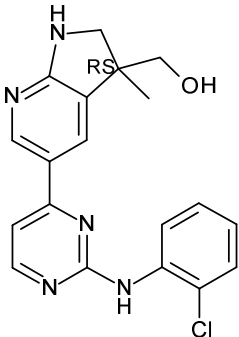
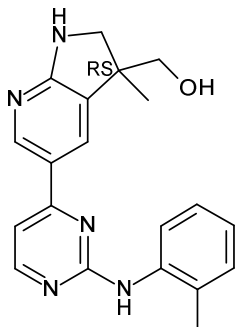
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 117		B4
Compuesto 119		B4
Compuesto 124 preparado en de 2 a 3 pasos a partir del intermedio 204		B4
Compuesto 126 preparado en 2 pasos a partir del intermedio 184		B4

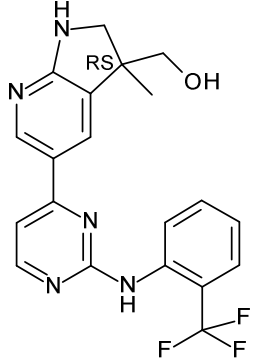
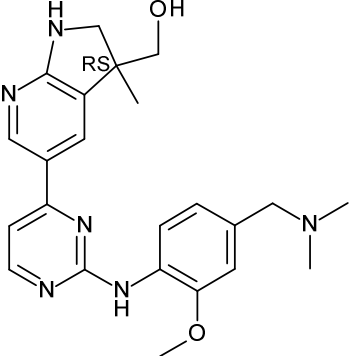
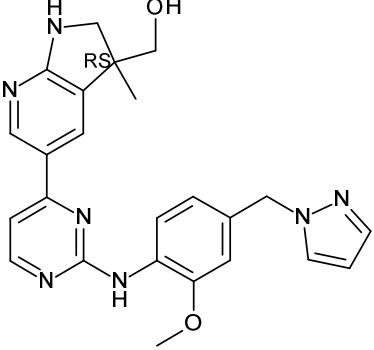
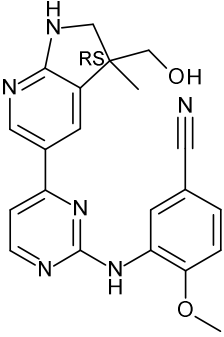
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 128		B4
Compuesto 129		B4
Compuesto 145		B4
Compuesto 154 preparado en 2 pasos a partir del intermedio 195		B4

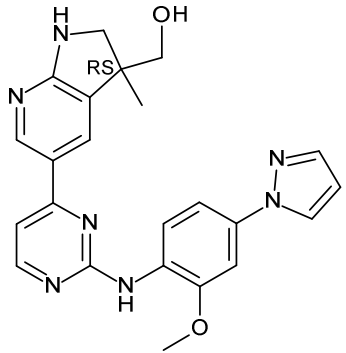
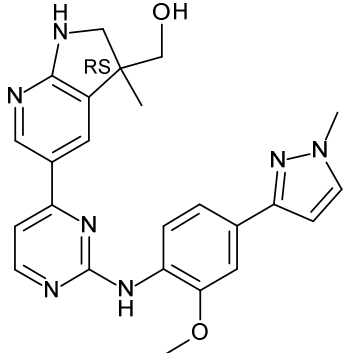
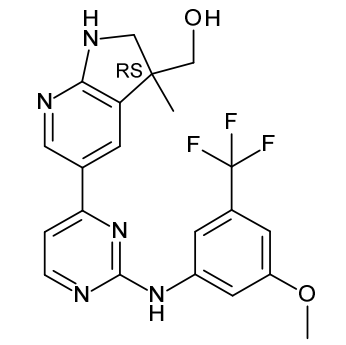
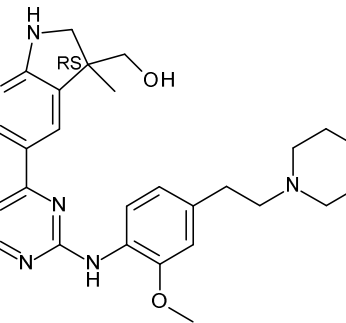
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 155 preparado en 2 pasos a partir del intermedio 195		B4
Compuesto 164		B4
Compuesto 165 (a partir del intermedio 128)		B5
Compuesto 166		B4

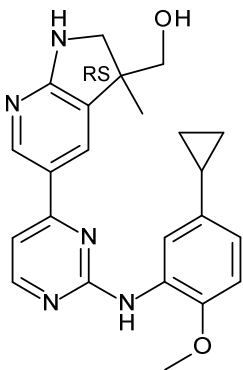
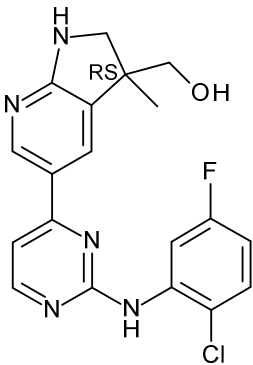
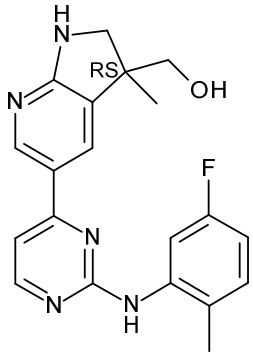
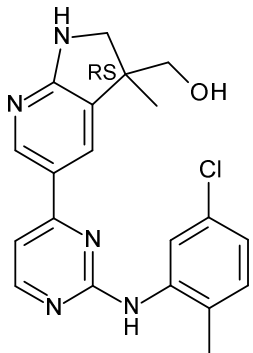
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 167		B5
Compuesto 168		B5
Compuesto 169 (a partir del intermedio 131)		B5
Compuesto 170		B5

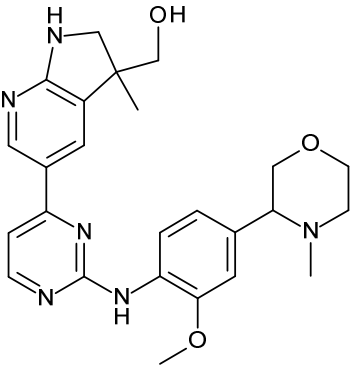
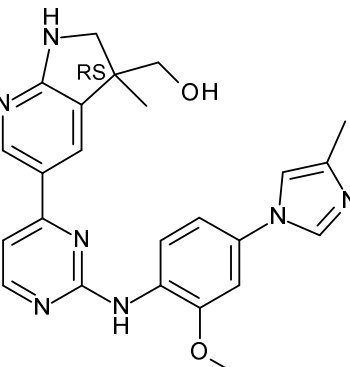
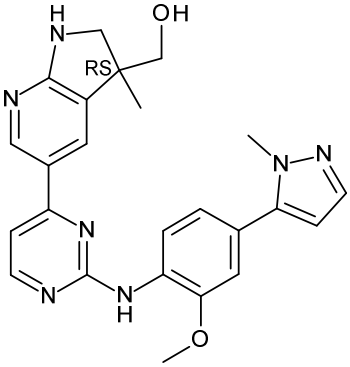
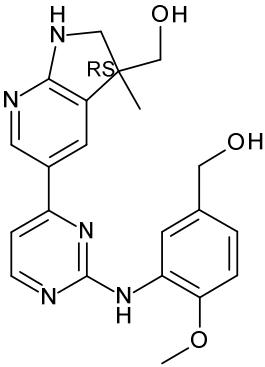
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 171		B5
Compuesto 172		B5
Compuesto 173		B5
Compuesto 174		B5

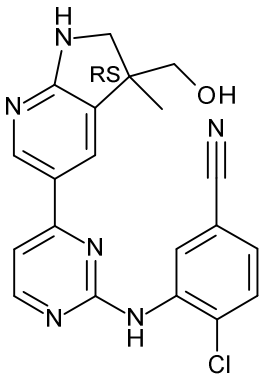
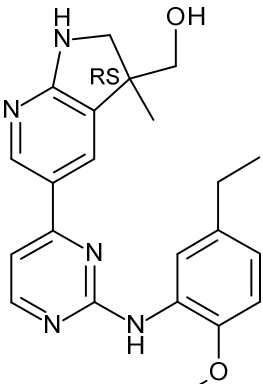
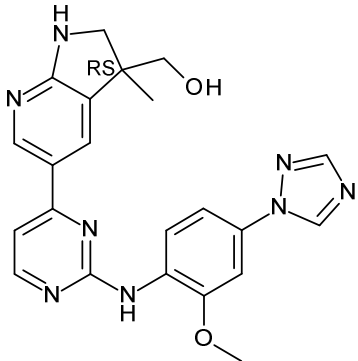
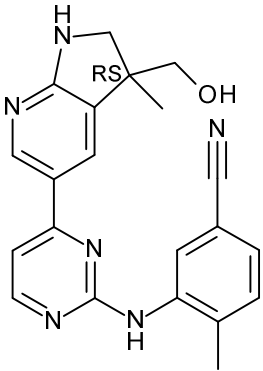
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 175		B5
Compuesto 177		B5
Compuesto 178		B5
Compuesto 179		B5

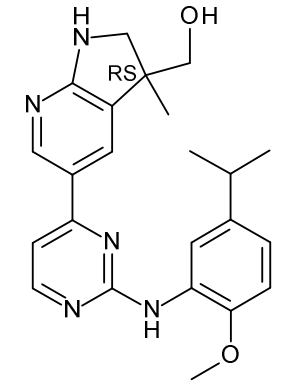
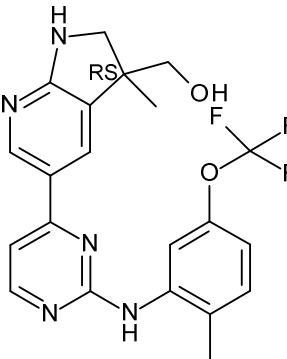
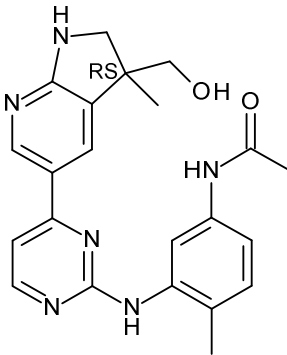
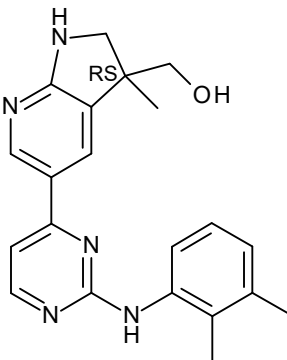
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 180		B5
Compuesto 186		B5
Compuesto 189		B5
Compuesto 190		B6

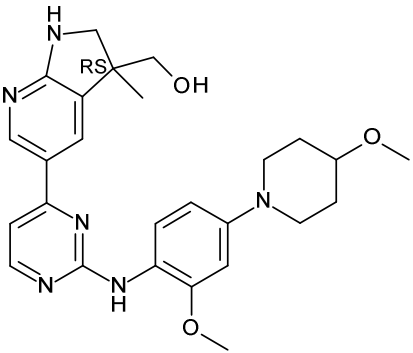
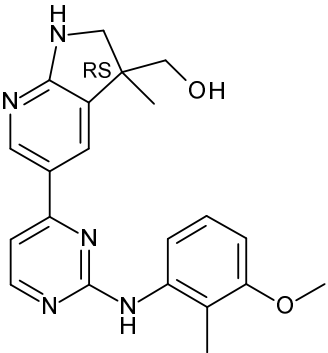
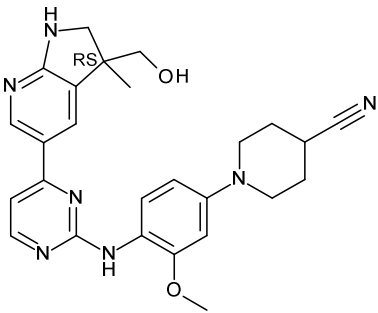
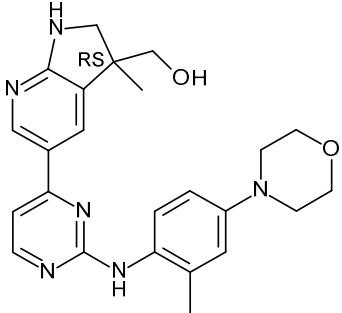
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 191		B5
Compuesto 192 (a partir del intermedio 135)		B5
Compuesto 193		B5
Compuesto 194		B5

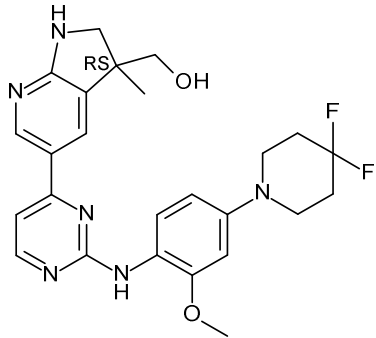
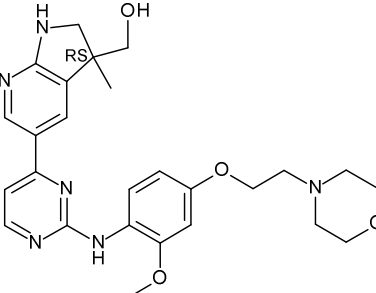
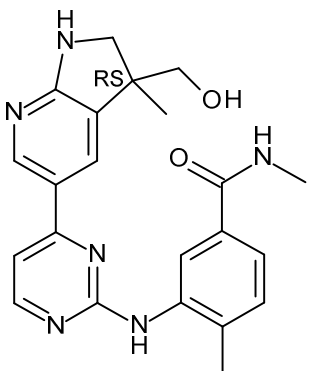
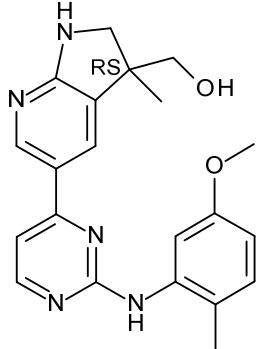
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 195		B5
Compuesto 197		B5
Compuesto 198		B5
Compuesto 199		B5

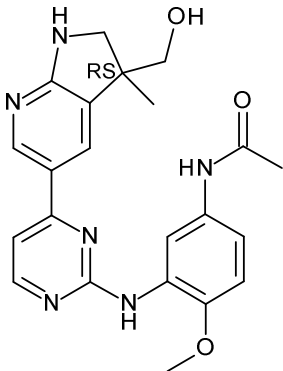
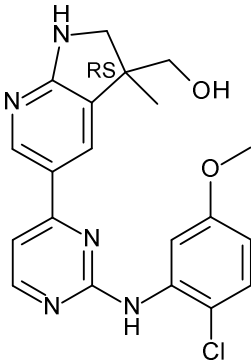
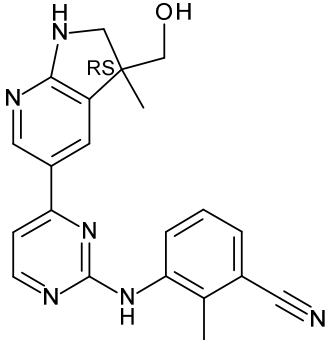
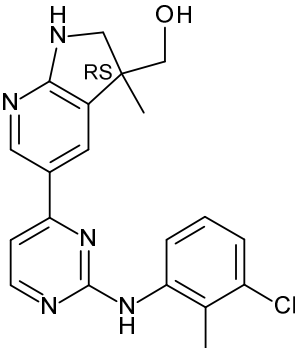
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 200 (a partir del intermedio 138)		B5
Compuesto 202		B5
Compuesto 203		B5
Compuesto 204		B5

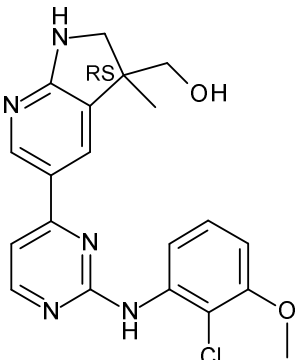
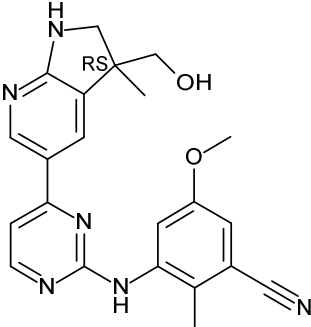
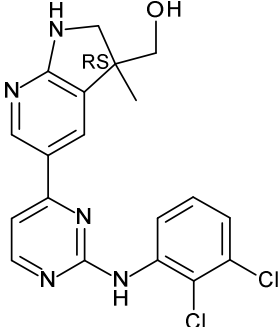
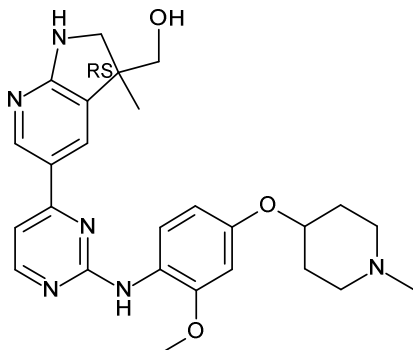
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 205		B6
Compuesto 206		B5
Compuesto 207		B5
Compuesto 208		B6

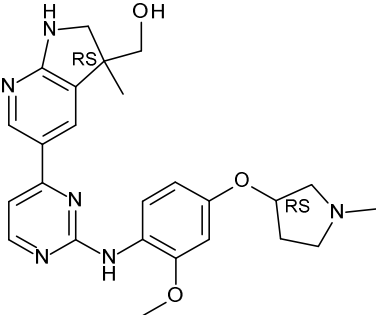
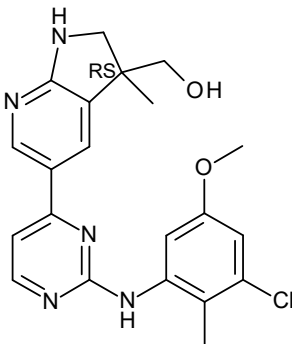
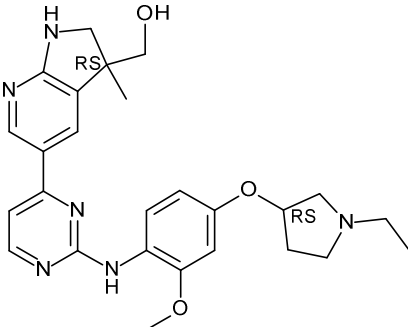
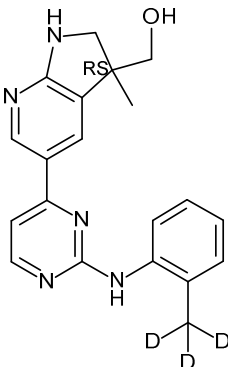
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 209		B5
Compuesto 210		B5
Compuesto 211		B5
Compuesto 212		B5

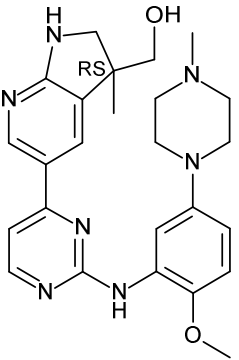
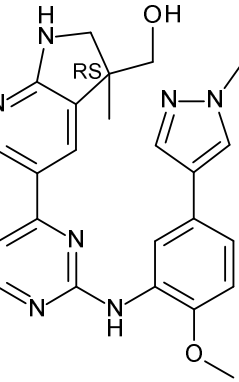
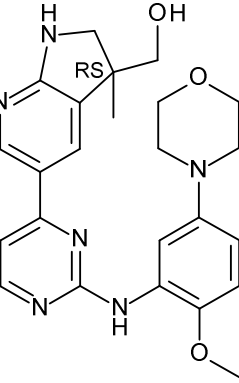
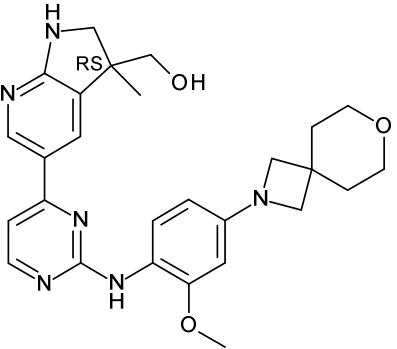
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 213		B5
Compuesto 214		B5
Compuesto 215		B6
Compuesto 216		B5

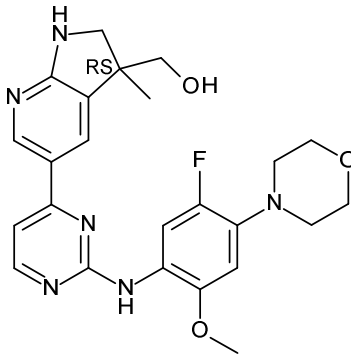
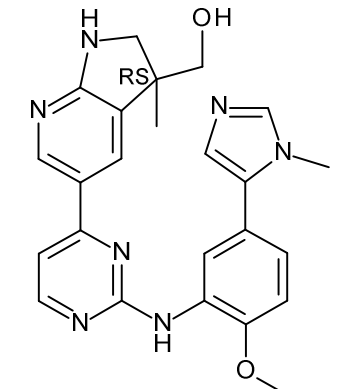
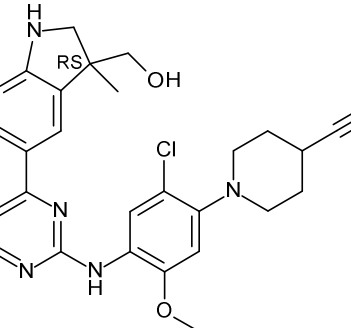
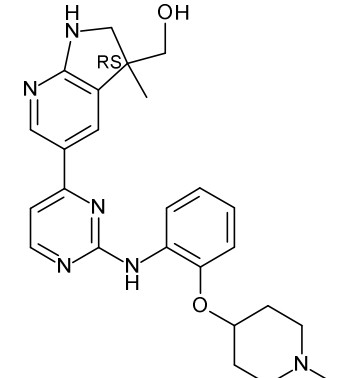
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 217		B5
Compuesto 218 (a partir del intermedio 141)		B5
Compuesto 219		B5
Compuesto 220		B5

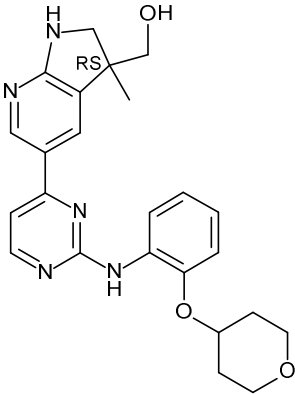
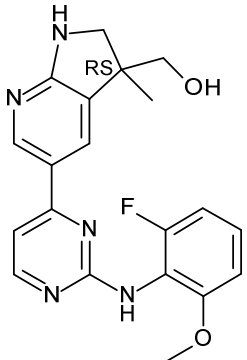
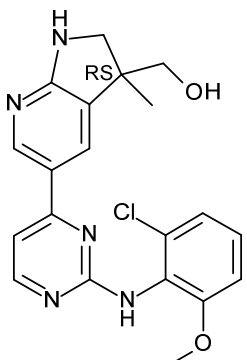
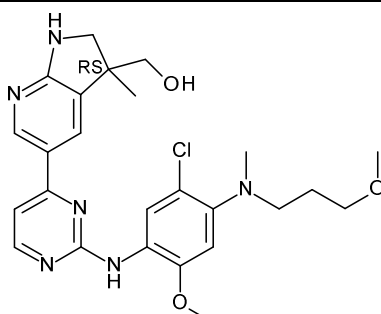
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 221		B5
Compuesto 222		B5
Compuesto 223		B5
Compuesto 224		B5

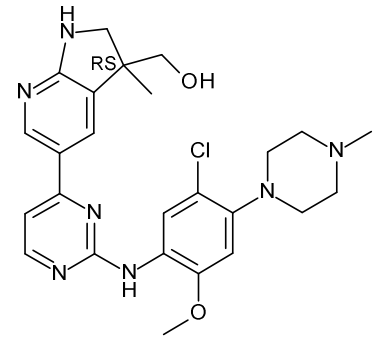
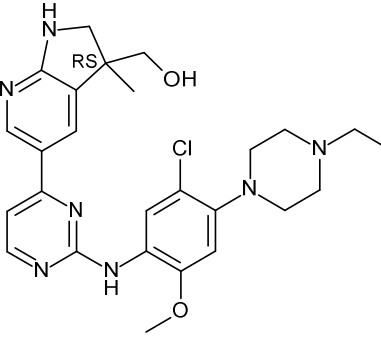
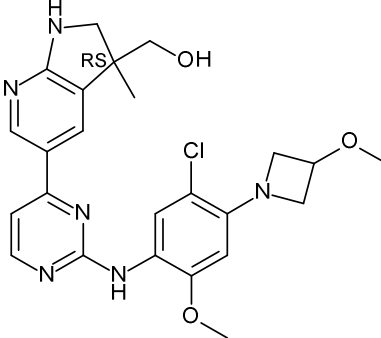
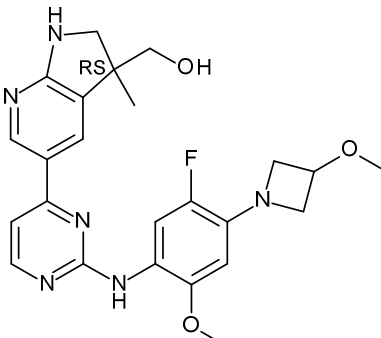
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 225		B5
Compuesto 226		B6
Compuesto 227		B5
Compuesto 228		B5

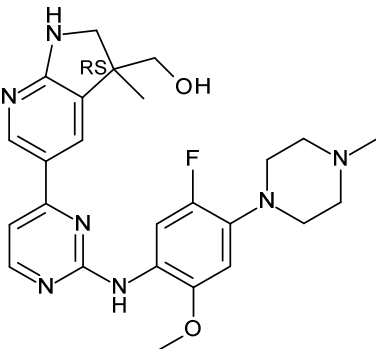
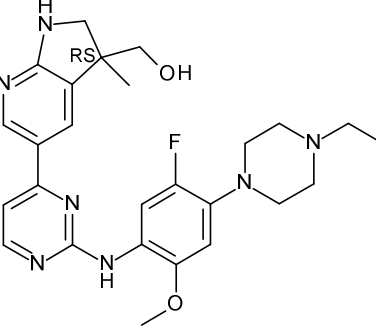
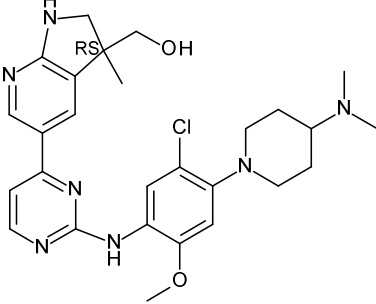
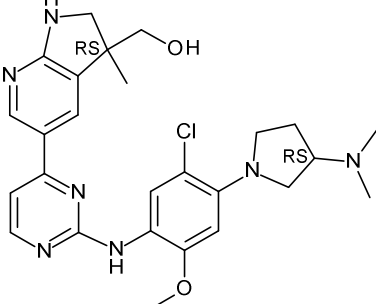
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 229		B5
Compuesto 230		B5
Compuesto 233 (a partir del intermedio 146)		B5
Compuesto 234		B5

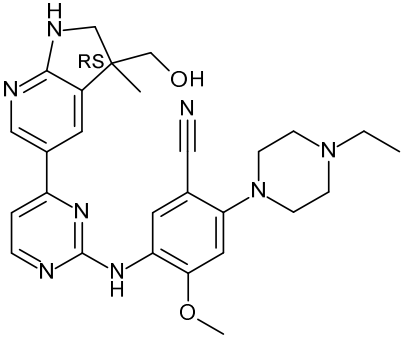
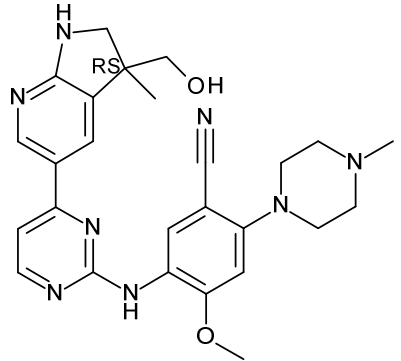
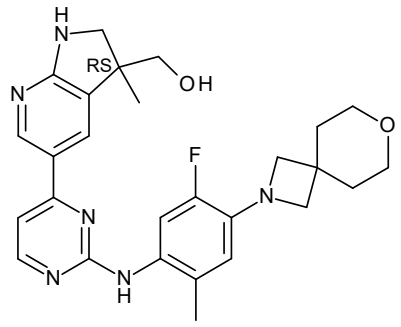
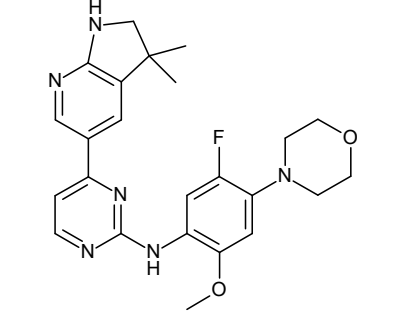
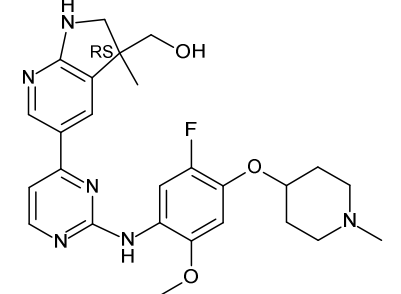
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 238 (a partir del intermedio 149)		B5
Compuesto 239		B5
Compuesto 241		B5
Compuesto 242		B4

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 243		B5
Compuesto 244		B5
Compuesto 245		B5
Compuesto 246		B5

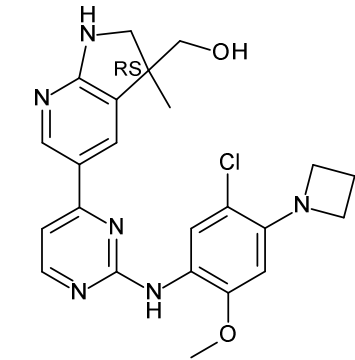
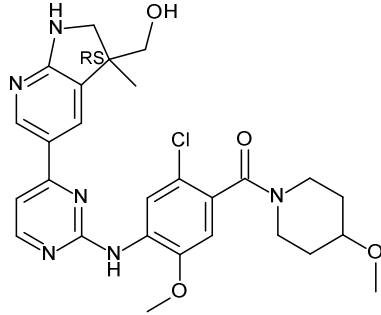
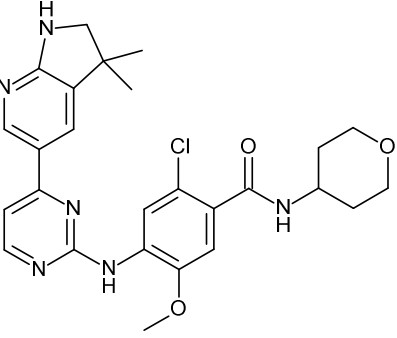
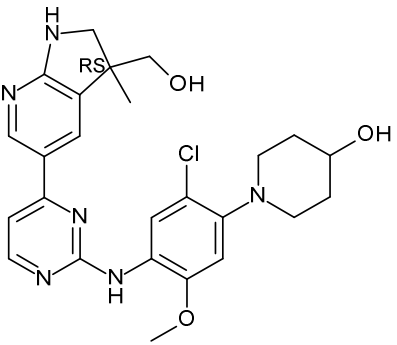
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 247		B5
Compuesto 250		B5
Compuesto 251		B5
Compuesto 252		B5

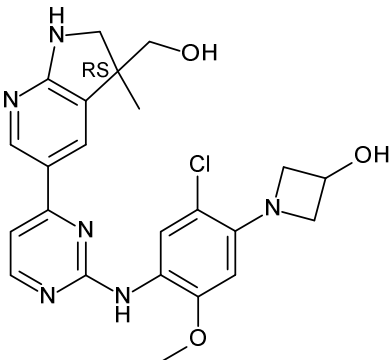
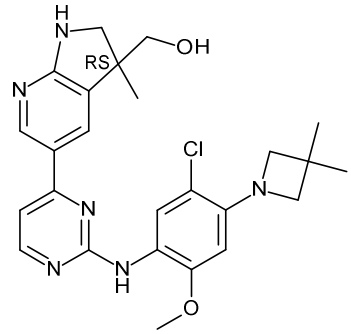
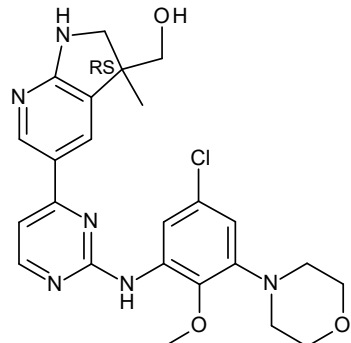
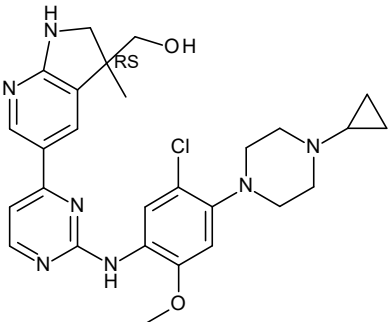
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 267		B5
Compuesto 268		B5
Compuesto 269		B5
Compuesto 270		B5

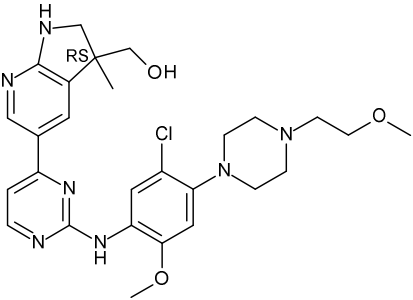
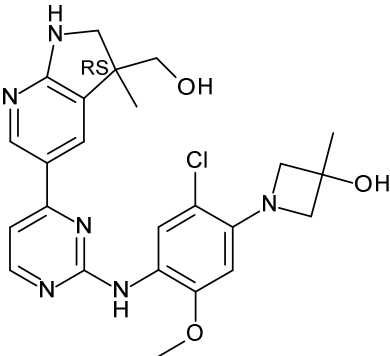
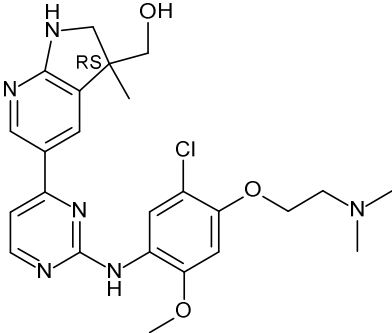
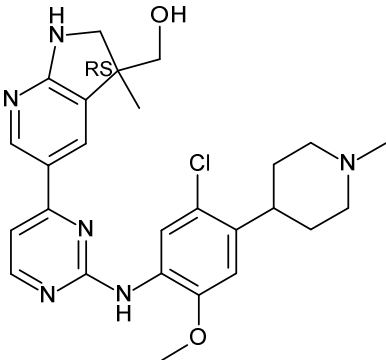
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 271		B5
Compuesto 275		B5
Compuesto 277		B5
Compuesto 278		B5

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 279		B6
Compuesto 280		B6
Compuesto 281		B5
Compuesto 282		B4
Compuesto 283		B5

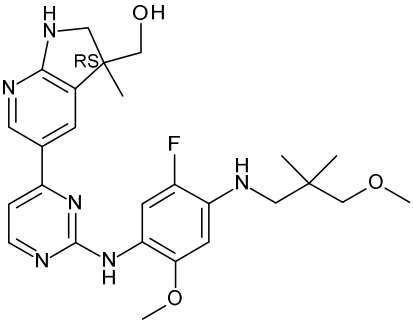
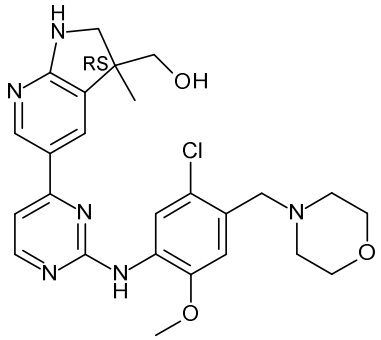
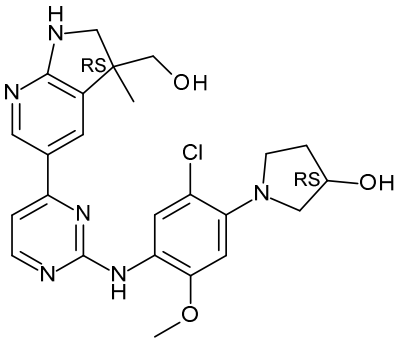
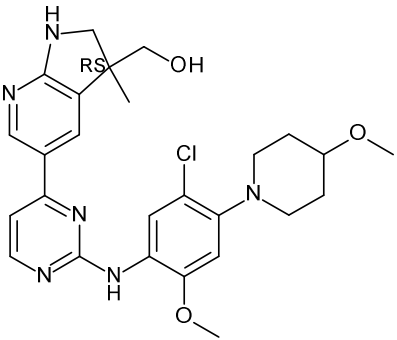
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 284		B5
Compuesto 285		B5
Compuesto 290		B5
Compuesto 292		B4

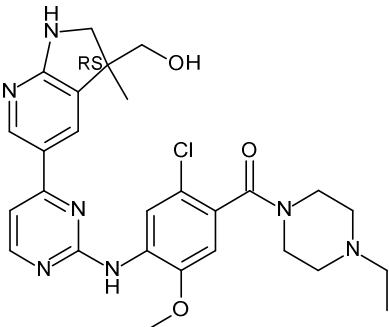
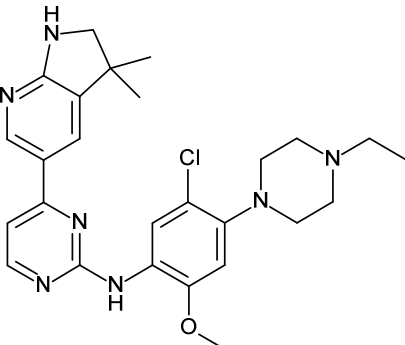
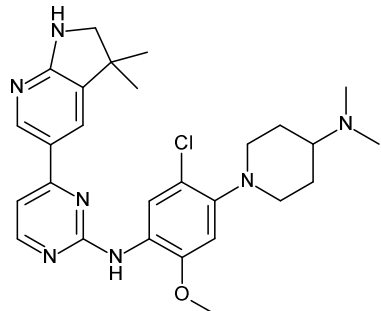
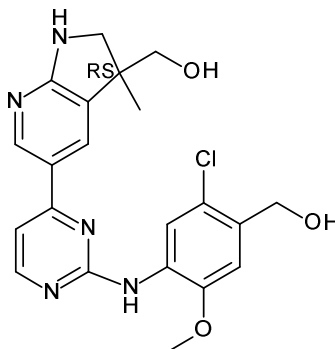
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 294		B5
Compuesto 296		B5
Compuesto 299		B4
Compuesto 301		B5

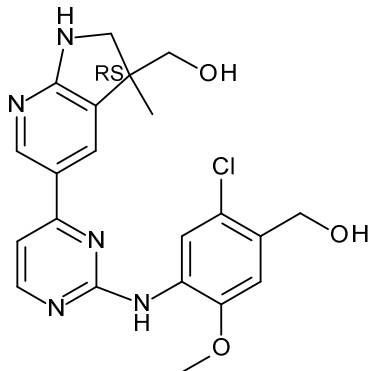
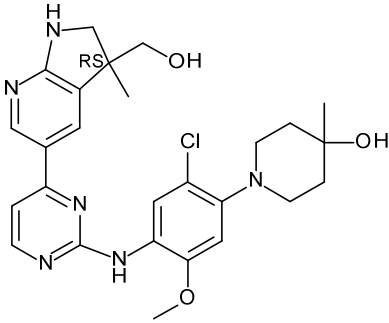
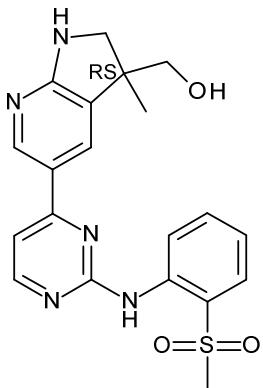
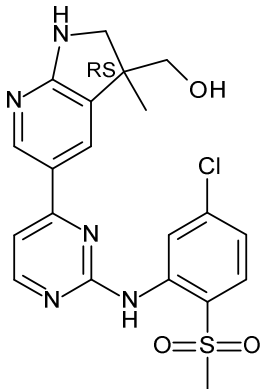
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 302		B5
Compuesto 304		B5
Compuesto 307		B4
Compuesto 309		B5

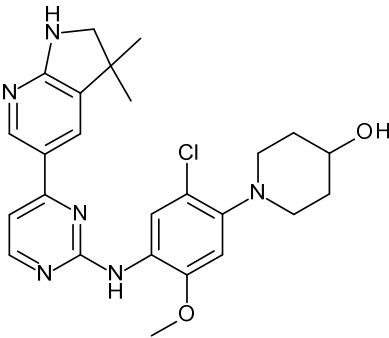
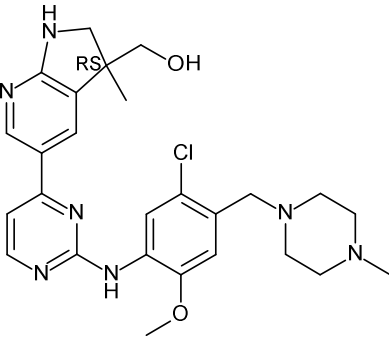
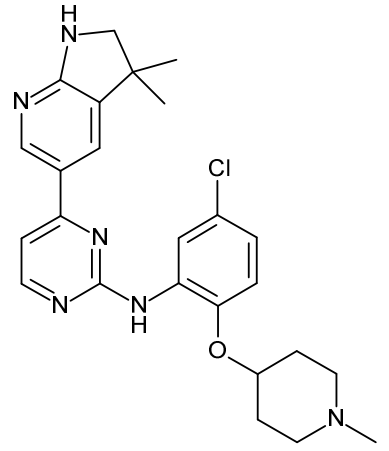
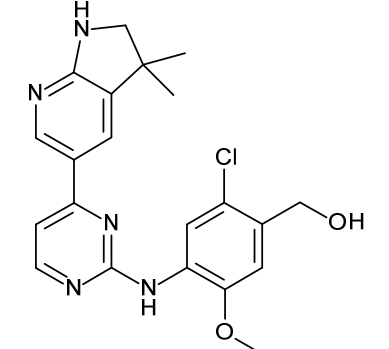
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 311		B5
Compuesto 313		B5
Compuesto 314		B4
Compuesto 317		B4

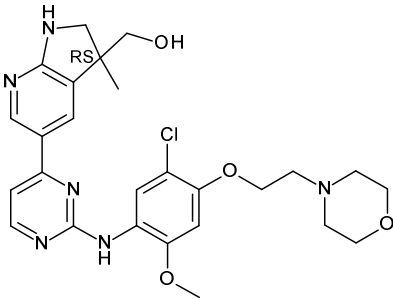
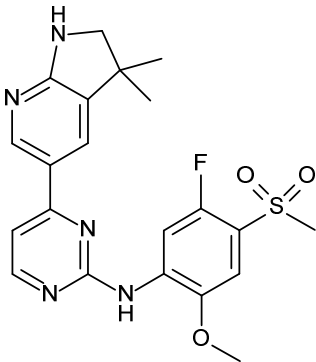
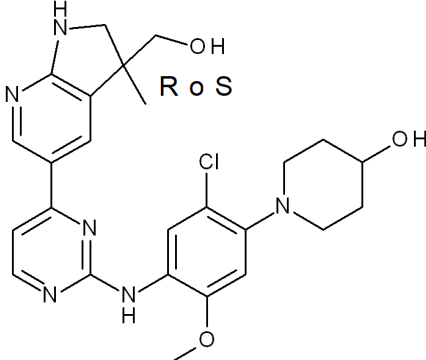
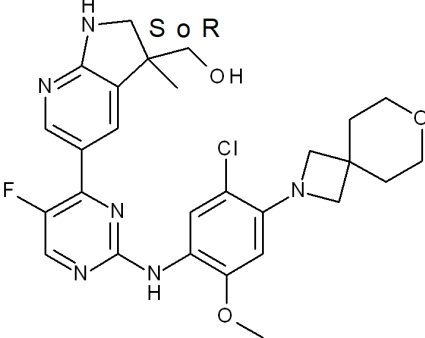
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 318		B5
Compuesto 319		B4
Compuesto 320		B4
Compuesto 321 (a partir del intermedio 156)		B4
Compuesto 322		B5

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 323		B4
Compuesto 324		B5
Compuesto 325		B5
Compuesto 327		B4

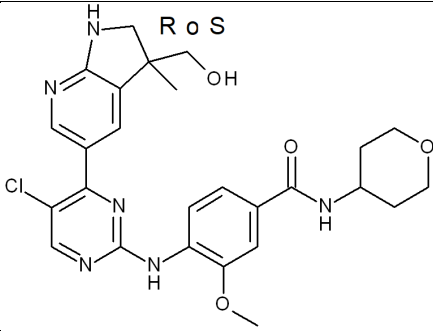
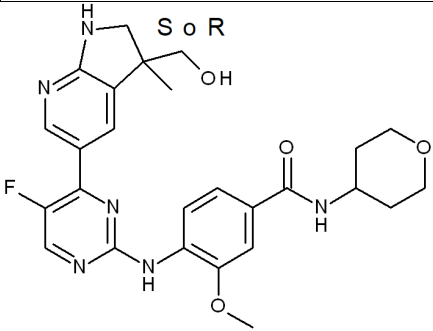
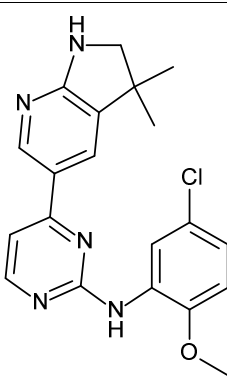
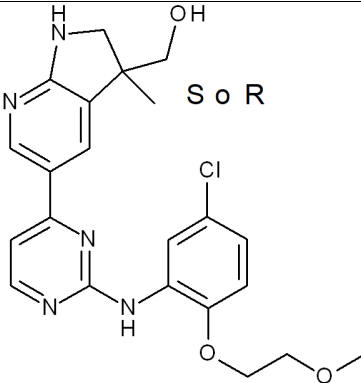
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 328 (a partir del intermedio 159)		B5
Compuesto 329		B4
Compuesto 330		B4
Compuesto 330		B5

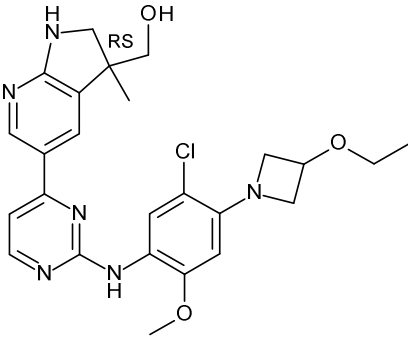
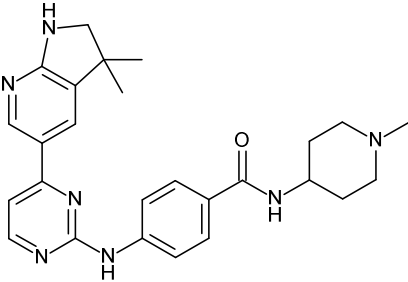
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 332 (a partir del intermedio 166)		B5
Compuesto 333		B5
Compuesto 334		B5
Compuesto 335		B5

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 336		B4
Compuesto 337		B4
Compuesto 338		B4
Compuesto 339		B4

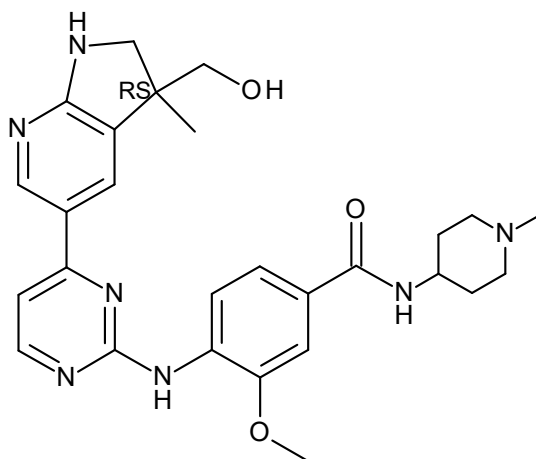
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 340		B4
Compuesto 342		B4
Compuesto 343 partiendo del intermedio 14R		B5
Compuesto 345 partiendo del intermedio 12S		B5

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 346 partiendo del intermedio 12R		B5
Compuesto 347 partiendo del intermedio 12S		B5
Compuesto 348 partiendo del intermedio 12R		B5
Compuesto 349 partiendo del intermedio 12R		B4
Compuesto 350 partiendo del intermedio 12S		B4

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 351 partiendo del intermedio 12R		B5
Compuesto 352 partiendo del intermedio 12S		B4
Compuesto 353		B4
Compuesto 356 (a partir del intermedio 172) partiendo del intermedio 14S		B7

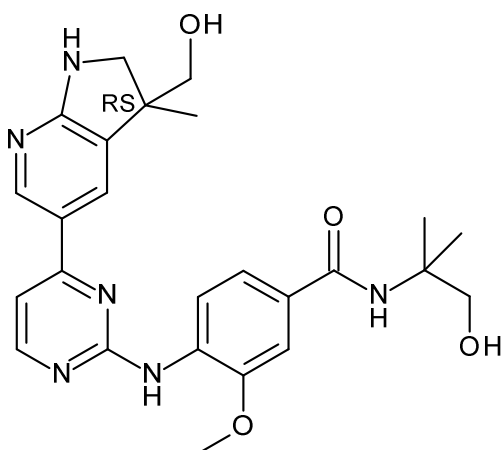
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 357		B4
Compuesto 359		B4

Ejemplo B3

Método B9:Preparación del compuesto 130:

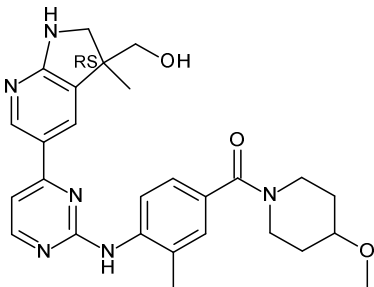
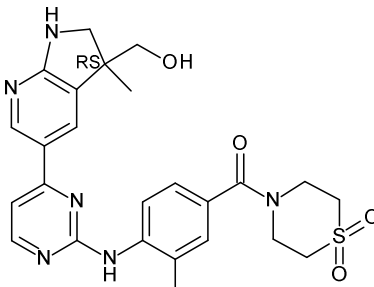
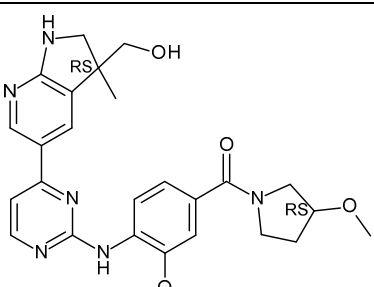
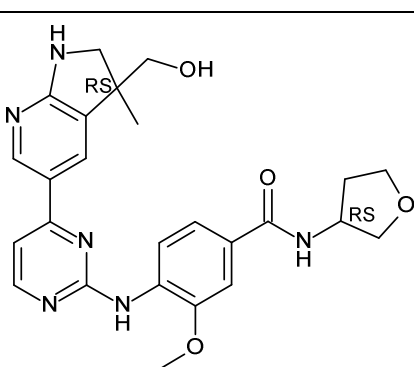
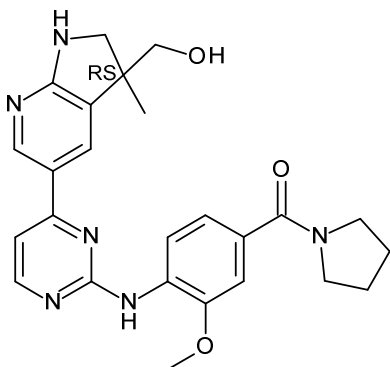
- 10 Una mezcla del intermedio 114 (100 mg, 0.16 mmol), 4-metoxipiperidina (24.19 mg, 0.21 mmol), HATU (69.75 mg, 0.18 mmol) y TEA (69 μ L, 0.49 mmol) se agitó en DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se aislaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases SPE y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en TFA (2 mL) y DCM (2 mL)
- 15 y se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante MDAP en condiciones básicas para obtener 59 mg del compuesto 130 (73% de rendimiento).

Método B10:Preparación del compuesto 160:

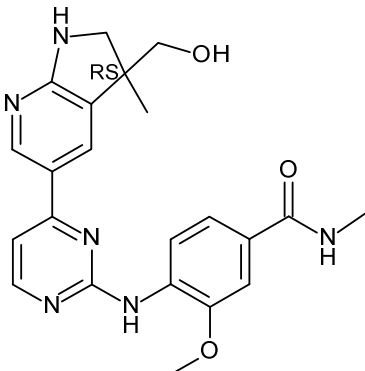
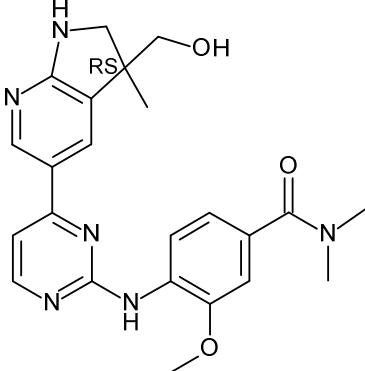


- 5 A una solución del intermedio 121 (210 mg, 0.52 mmol), HATU (215.00 mg, 0.57 mmol) y DIPEA (134.00 μ L, 0.77 mmol) en DMF (5 mL), se añadió 2-amino-2-metilpropanol (57.00 mg, 0.64 mmol) en una porción. La de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La reacción se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando un eluyente básico para obtener 29 mg del compuesto 160 (11% de rendimiento, polvo blanco amorfo).
- 10 Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo al descrito en los métodos B9 o B10, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 131		B9
Compuesto 132		B9

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 133		B9
Compuesto 134		B9
Compuesto 136		B9
Compuesto 137		B9
Compuesto 138		B9

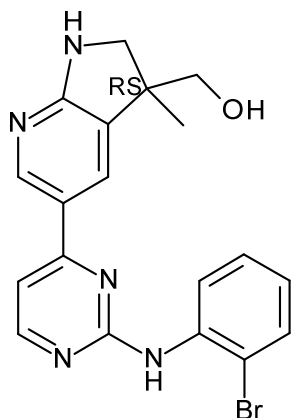
Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 139		B9
Compuesto 141		B9
Compuesto 142		B9
Compuesto 143		B9
Compuesto 150		B9

Número de compuesto	Estructura	Método
Compuesto 152		B9
Compuesto 153		B9

Ejemplo B5

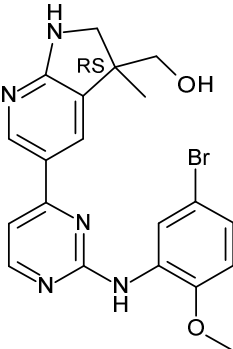
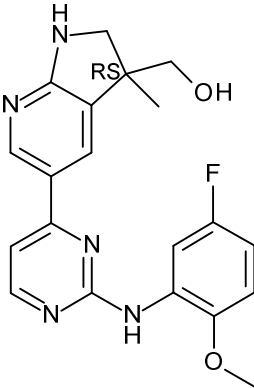
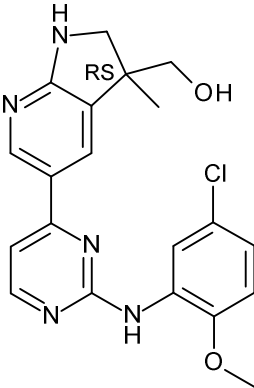
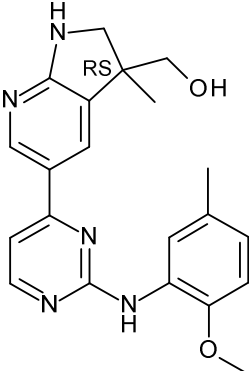
Preparación del compuesto 176:

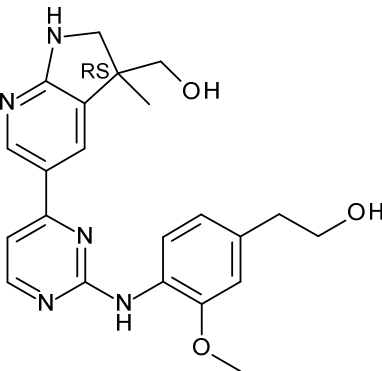
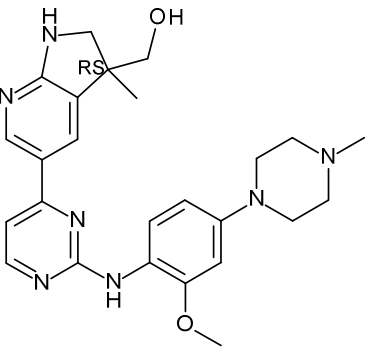
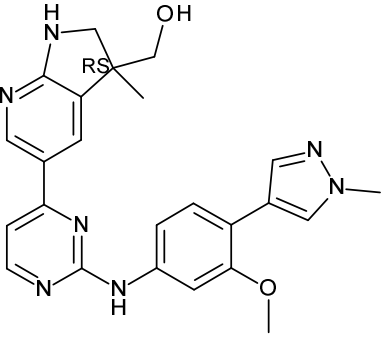
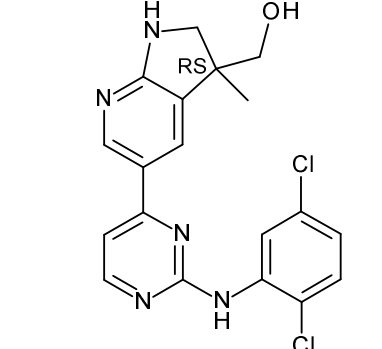
5



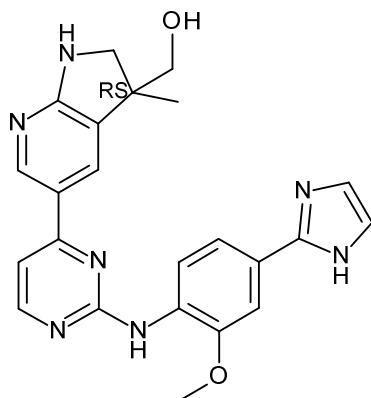
10 Una suspensión del intermedio 14 (150 mg, 0.31 mmol), 2-bromoanilina (106.65 mg, 0.62 mmol) y HCl conc. (0.5 mL) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó hasta 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se introdujo en un cartucho de SCX-2 de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron al vacío. El residuo se arrastró con EtOAc y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante MDAP (columna básica) para obtener 16 mg del compuesto 176 (13% de rendimiento, sólido blanquecino).

15 Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 181	
Compuesto 182	
Compuesto 183	
Compuesto 184	

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 185	 <chem>COc1ccc(cc1)NNc2ccncc2C3=CC=CC=C3C(C)(C)CO</chem>
Compuesto 187	 <chem>COc1ccc(cc1)NNc2ccncc2C3=CC=CC=C3C(C)(C)CO</chem>
Compuesto 188	 <chem>COc1ccc(cc1)NNc2ccncc2C3=CC=CC=C3C(C)(C)CO</chem>
Compuesto 196	 <chem>Clc1ccc(cc1)NNc2ccncc2C3=CC=CC=C3C(C)(C)CO</chem>

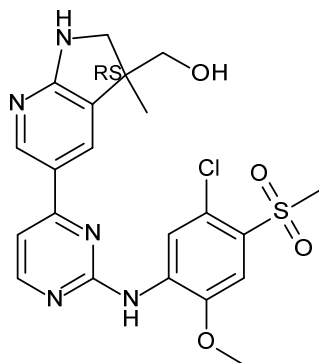
Ejemplo B6

Preparación del compuesto 163:

5

Se suspendió el intermedio 124 (150 mg, 0.25 mmol), 2-bromoimidazol (46 mg, 0.31 mmol) y carbonato de sodio (79 mg, 0.75 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.25 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con argón (5 minutos), se añadió Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y a continuación con DCM, y el filtrado se evaporó al vacío. El material crudo se disolvió en THF (4 mL) y TBAF (1 M en THF) (1 mL) y se calentó hasta 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando un eluyente ácido. El material se recuperó y se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando un eluyente básico para obtener 6.2 mg del compuesto 163 (6% de rendimiento, sólido amorfo de color amarillo pálido).

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 331:

Una mezcla del intermedio 163 (295 mg, 0.43 mmol) y TBAF (1 M en THF) (0.47 mL, 0.47 mmol) en THF anhidro (5.0 mL) se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante SCX-2 eluyendo con MeOH y una solución de amoníaco 2 M. El residuo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con una mezcla de MeCN y agua que contenía un 0.1% de hidróxido de amonio (de 1:9 a 49:1 en volumen durante 20 minutos) para obtener, tras su liofilización, 15.6 mg del compuesto 331 (8% de rendimiento, sólido de color amarillo pálido).

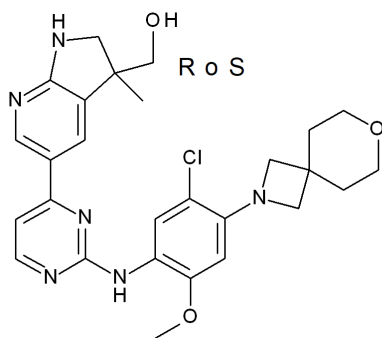
Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 354 partiendo del intermedio 14S	
Compuesto 355 partiendo del intermedio 14S	

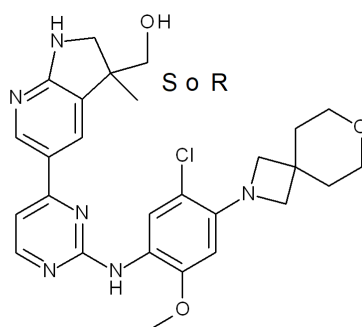
Ejemplo B9

Preparación del compuesto 3R y 3S:

5



compuesto 3R

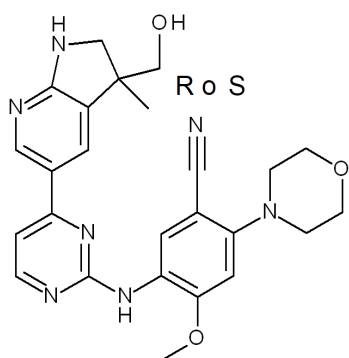


compuesto 3S

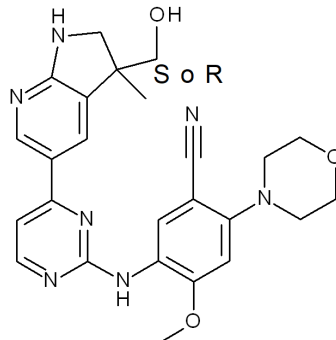
El compuesto 3 (40 mg) se separó mediante SFC (YMC Amilosa-C, iPrOH (0.1% de DEA)/CO₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron a sequedad para obtener 18 mg del compuesto 3S (45% de rendimiento, ee = 100%) y 13 mg del compuesto 3R (33% rendimiento, ee = 98.8%).

10

Preparación del compuesto 4R y 4S:



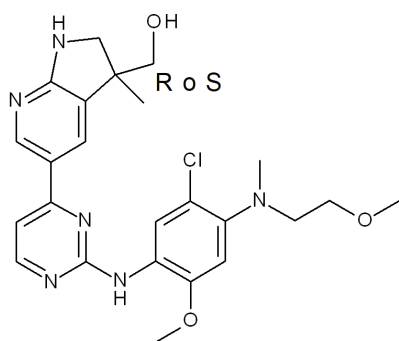
compuesto 4R



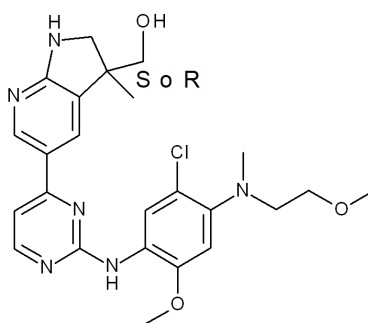
compuesto 4S

5

Preparación del compuesto 5R y 5S:



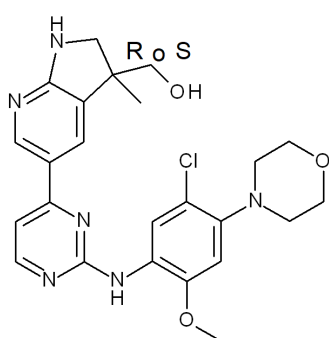
compuesto 5R



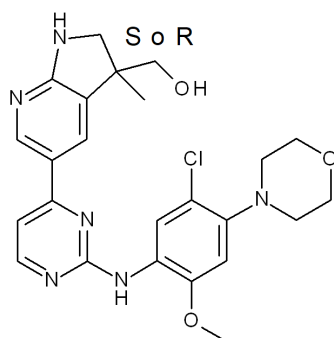
compuesto 5S

10

15



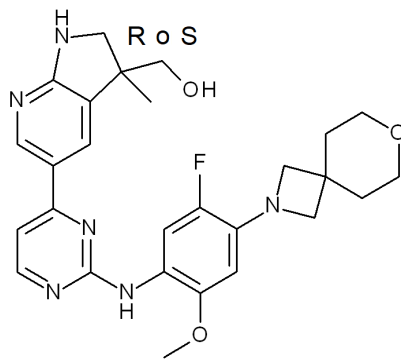
compuesto 6R



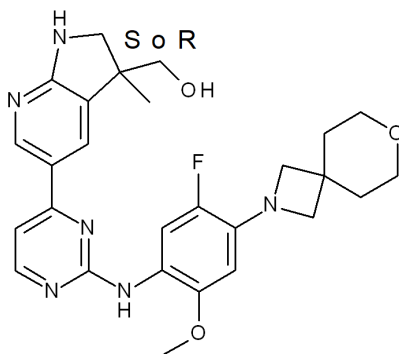
compuesto 6S

20

Preparación del compuesto 7R y 7S:



compuesto 7R

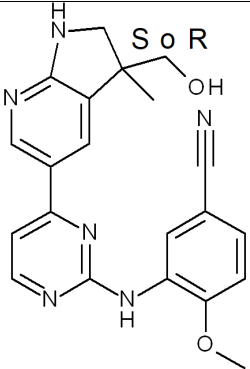
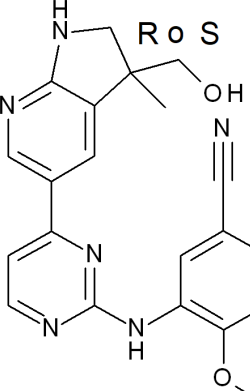
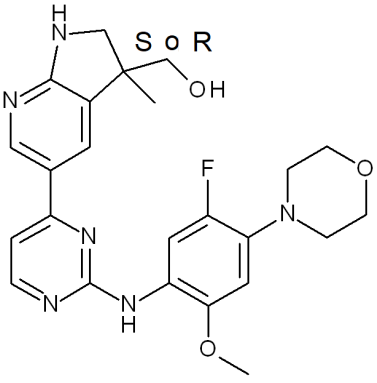
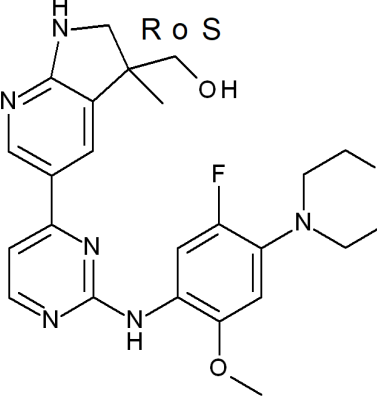


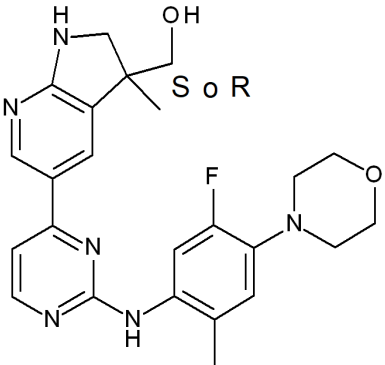
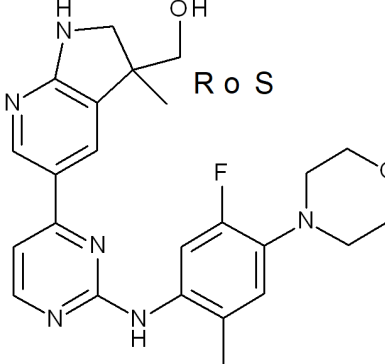
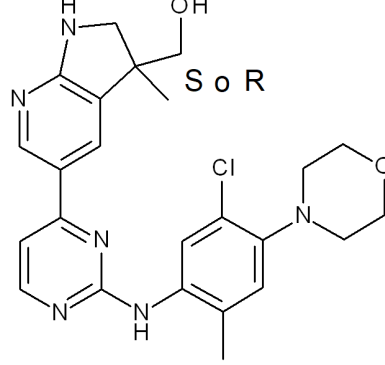
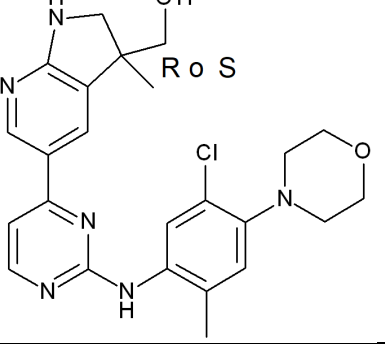
compuesto 7S

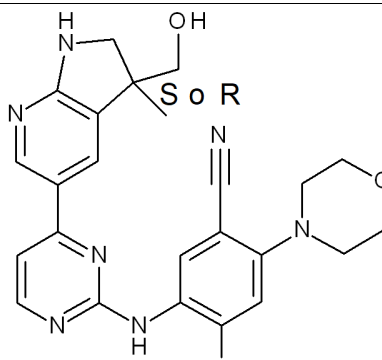
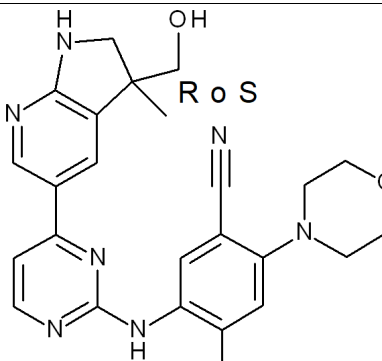
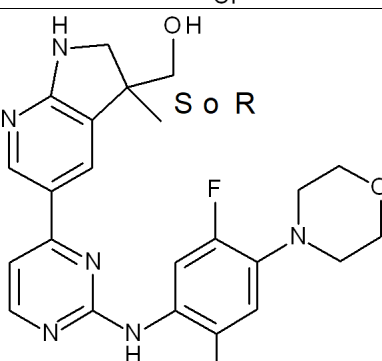
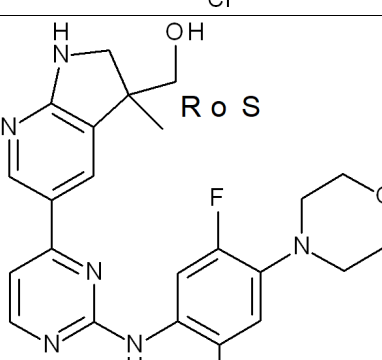
- 5 El compuesto 7 (448 mg) se separó mediante SFC (YMC Amilosa-C, iPrOH (0.1% de DEA)/CO₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C). Las fracciones puras se recolectaron y se liofilizaron para obtener 169 mg del compuesto 7S (38% de rendimiento, ee = 98.5%) y 174 mg del compuesto 7R (39% rendimiento, ee = 98.1%).

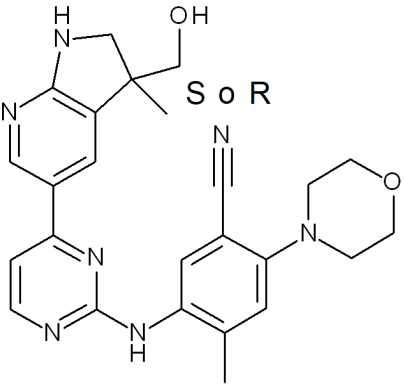
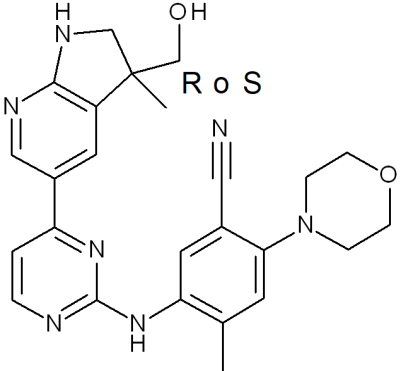
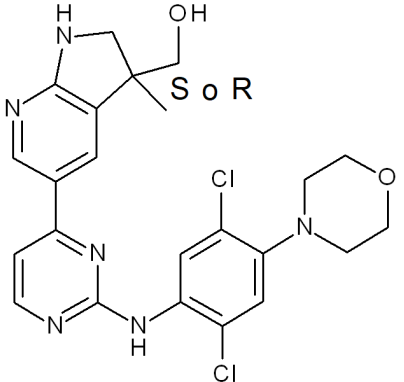
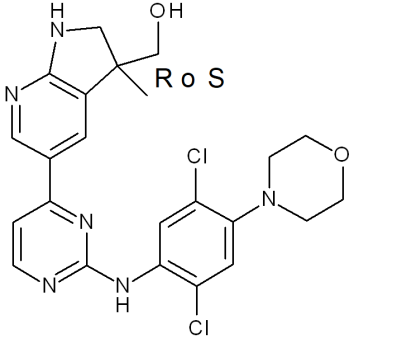
- 10 Los compuestos de la siguiente Tabla se prepararon utilizando un método análogo, partiendo de los materiales de partida respectivos.

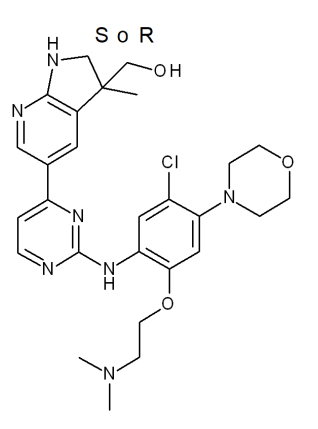
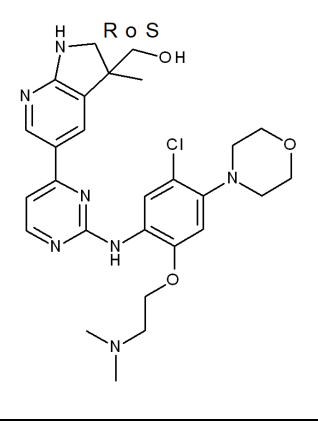
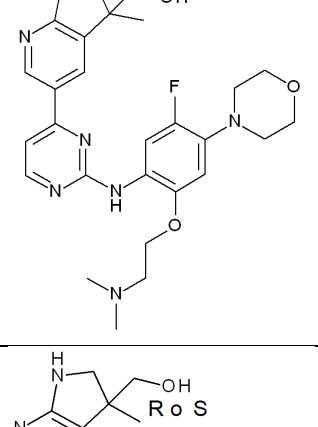
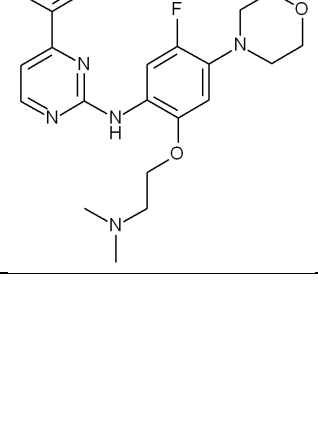
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 156	
Utilizando el siguiente método de purificación	
CHIRALPAK IA MeOH / CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C, GLS 40 PSI, SYSTEM 3400 DROP 115 bar, 2767A/S, 300 nm	
A continuación,	
CHIRALPAK IA MeOH / CO ₂ 55/45, 5.0 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 157	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
CHIRALPAK IA MeOH / CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C, GLS 40 PSI, SYSTEM 3400 DROP 115 bar, 2767A/S, 300 nm	
A continuación,	
CHIRALPAK IA MeOH / CO ₂ 55/45, 5.0 mL/min, 120 bar, 40 °C	

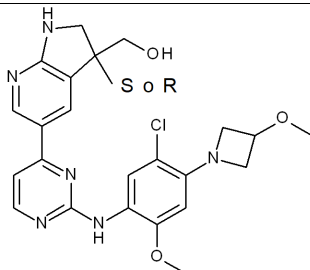
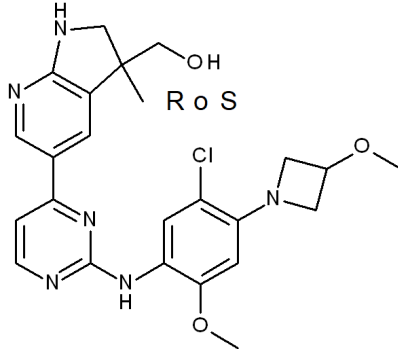
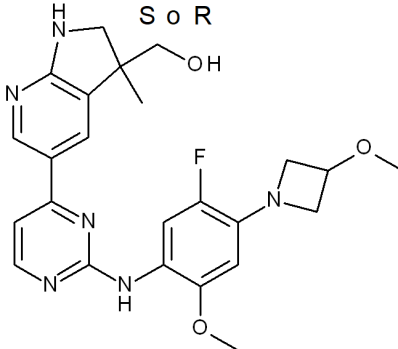
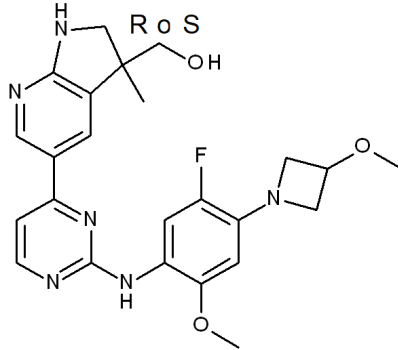
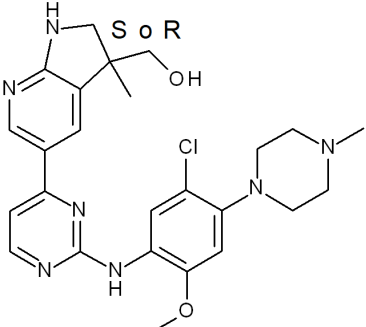
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 248	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
YMC AMILOSA-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 90 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 249	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
YMC AMILOSA-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 90 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 254	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
YMC AMILOSA-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 253	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
YMC AMILOSA-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	

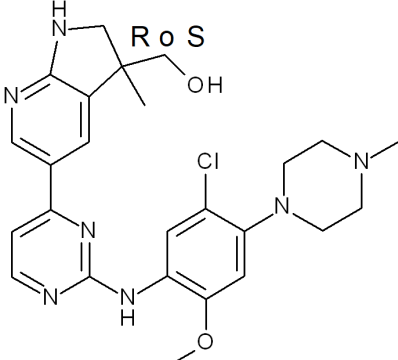
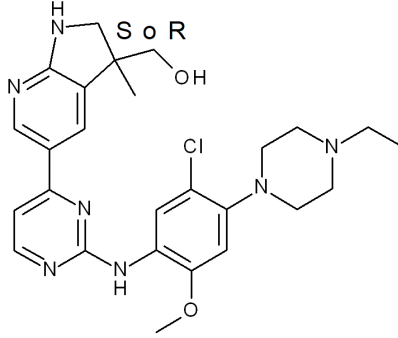
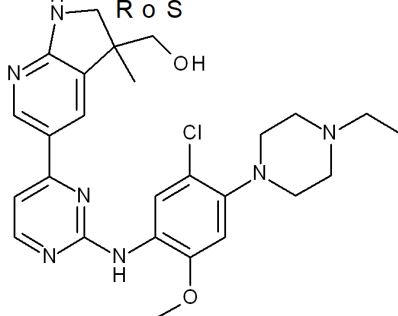
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 255	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 256	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 257	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 258	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 259	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 260	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 261	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 263	
utilizando una separación de SCF quiral con las siguientes condiciones:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	

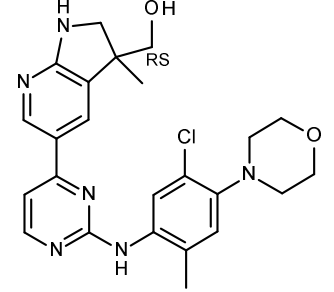
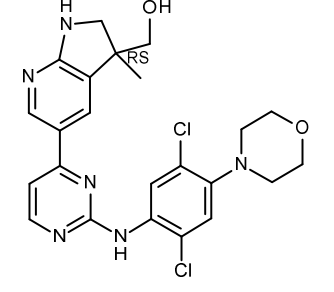
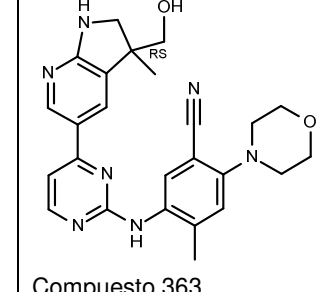
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 264	
utilizando una separación de SCF quiral con lo siguiente: Chiralpak	
IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 262	
utilizando una separación de SCF quiral con lo siguiente: Chiralpak	
IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 266	
utilizando una separación de SCF quiral con lo siguiente:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 265	
utilizando una separación de SCF quiral con lo siguiente:	
Chiralpak IA, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 100 mL/min, 120 bar, 40 °C	

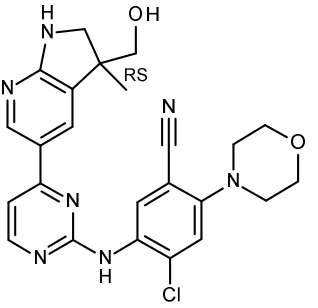
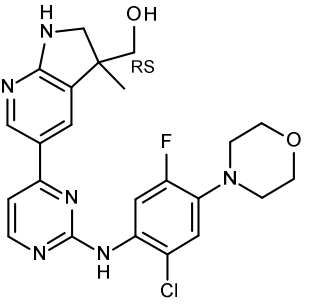
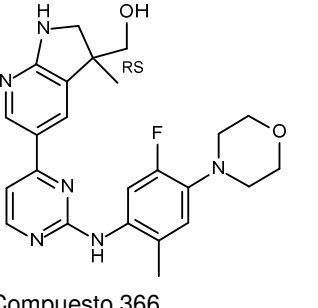
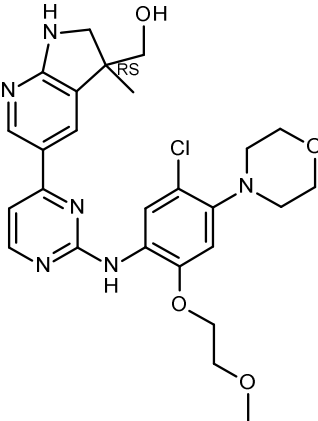
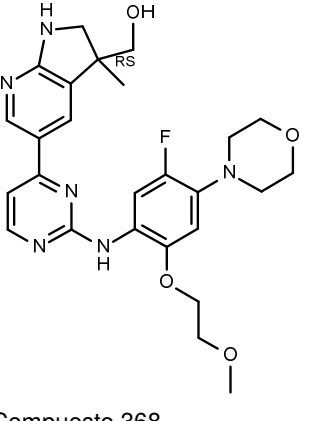
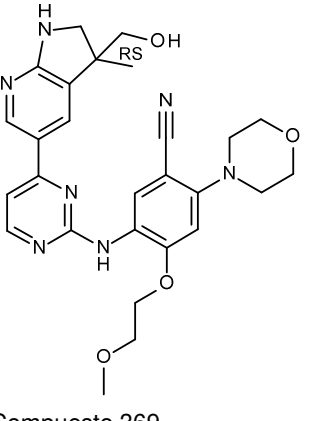
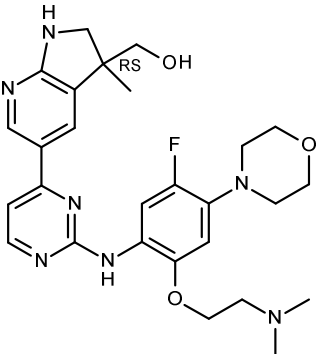
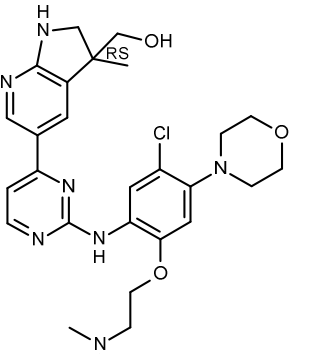
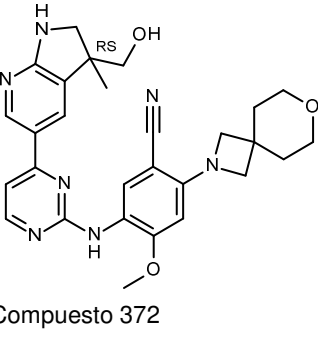
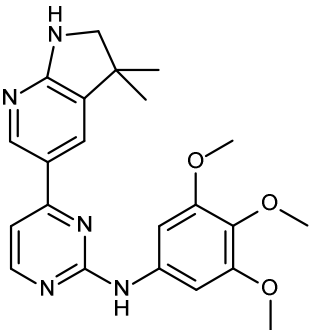
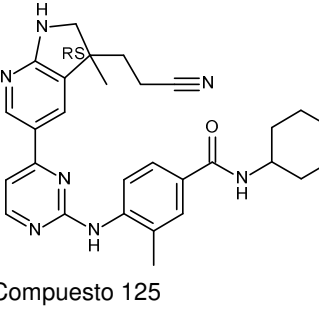
Número de compuesto	Estructura
Compuesto 272	 Chemical structure of Compuesto 272. It features a central pyrimidine ring substituted with a 4-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy group at position 2, a 4-chloro-2-(methylamino)ethoxy group at position 4, and a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4.
Compuesto 274	 Chemical structure of Compuesto 274. It features a central pyrimidine ring substituted with a 4-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy group at position 2, a 4-chloro-2-(methylamino)ethoxy group at position 4, and a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4.
Compuesto 297	 Chemical structure of Compuesto 297. It features a central pyrimidine ring substituted with a 4-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy group at position 2, a 4-fluoro-2-(methylamino)ethoxy group at position 4, and a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4.
Compuesto 286	 Chemical structure of Compuesto 286. It features a central pyrimidine ring substituted with a 4-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy group at position 2, a 4-fluoro-2-(methylamino)ethoxy group at position 4, and a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 6. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4. The pyridine ring is also substituted with a 4-(2-hydroxy-2-methyl-5-(methylamino)ethoxy)pyridin-2-yl group at position 4.

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 287	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 300	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 298	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: Chiralpak IC, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 288	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: Chiralpak IC, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 291	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 40/60, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	

Número de compuesto	Estructura
Compuesto 303	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 40/60, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 295	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	
Compuesto 293	
utilizando una separación de SCF quirál con lo siguiente: YMC amilosa-C, IPA (0.1% de DEA)/CO ₂ 55/45, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C	

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon mediante protocolos químicos análogos a los descritos a lo largo de la parte experimental.

 Compuesto 361	 Compuesto 362	 Compuesto 363
--	--	---

 Compuesto 364	 Compuesto 365	 Compuesto 366
 Compuesto 367	 Compuesto 368	 Compuesto 369
 Compuesto 370	 Compuesto 371	 Compuesto 372
 Compuesto 373	 Compuesto 125	

Parte analítica**LCMS** (cromatografía líquida/espectrometría de masas)

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

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención (t_R) experimentales. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ion molecular indicado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor indicado es el obtenido para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están habitualmente asociadas al método usado.

En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "HSS" sílice de alta resistencia, "DAD" detector de haz de diodos, "PDA" fotodetector de haz de diodos.

Tabla: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo (mL/min)	Tiempo de ejecución
					T (°C)	
Método 1	Waters: Acquity UPLC® - PDA y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm)	A: H ₂ O + 0.1% de HCOOH / B: CH ₃ CN + 0.1% de HCOOH	Desde un 95% de A durante 0.40 min, hasta un 5% de A en 5.2 min, se mantiene durante 0.80 min.	0.40	6.4
					40	
Método 2	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7 mM / B: CH ₃ CN	Desde un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, se vuelve a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343	6.2
					40	
Método 3	Waters: Acquity UPLC® H-Class – DAD y SQD 2	Waters: BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7 mM / B: CH ₃ CN	Desde un 84.2% de A hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, se vuelve a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73 min.	0.343	6.1
					40	

Punto de fusión (CDB o K)

Para una serie de compuestos, los puntos de fusión (PF) se determinaron con un CDB1 (Mettler-Toledo) (se indica en la tabla con CDB). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue de 350 °C. Los valores son valores máximos.

Para una serie de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con una placa caliente de Kofler (K), que consistía en una placa calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero móvil y una escala de temperatura en grados Celsius (se indica en la tabla con K).

ES 2 901 829 T3

Tabla: N.º significa número de compuesto; PF significa punto de fusión (°C); t_R significa tiempo de retención (min)

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
1	-	-	2.62	491	Método 1
2	-	-	2.76	509.28	Método 1
3	-	-	3.27	523	Método 1
3R	-	-	3.27	523	Método 1
3S	-	-	3.26	523	Método 1
4	-	-	2.90	474	Método 1
4R	-	-	2.90	474	Método 1
4S	-	-	2.89	474	Método 1
5	-	-	2.97	485	Método 1
5R	-	-	2.98	485	Método 1
5S	-	-			Método 1
6	-	-	3.14	483	Método 1
6R	-	-	3.15	483	Método 1
6S	-	-	3.17	483	Método 1
7	-	-	3.09	507	Método 1
7R	-	-	3.08	507	Método 1
7S	-	-	3.08	507	Método 1
8	-	-	2.61	525	Método 1
9	-	-	3.27	524	Método 1
11	-	-	2.53	413	Método 1
12	-	-	2.71	460	Método 1
14	-	-	2.28	524	Método 1
15	-	-	2.36	481	Método 1
16	> 260	K	2.66	497	Método 1
17	-	-	2.59	389	Método 1
21	-	-	2.67	419	Método 1
22	-	-	2.69	463	Método 1
24	-	-	2.11	458	Método 1
28	-	-	2.02	347	Método 1
31	-	-	2.69	445	Método 1
32	-	-	2.65	419	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
33	-	-	2.40	405	Método 1
34	-	-	2.07	416	Método 1
35	-	-	2.15	472	Método 1
36	-	-	2.76	459	Método 1
42	-	-	2.52	403	Método 1
43	-	-	2.67	403	Método 1
44	-	-	2.55	403	Método 1
46	-	-	2.61	424	Método 1
49	-	-	2.62	433	Método 1
50	-	-	2.95	475	Método 1
51	-	-	2.11	474	Método 1
53	-	-	2.73	487	Método 1
54	-	-	2.52	459	Método 1
55	-	-	2.16	444	Método 1
60	-	-	2.33	488	Método 1
62	-	-	2.70	419	Método 1
63	-	-	2.86	467	Método 1
64	-	-	2.71	417	Método 1
65	-	-	2.89	431	Método 1
66	-	-	2.68	433	Método 1
67	-	-	2.93	457	Método 1
72	-	-	2.80	423	Método 1
74	-	-	2.75	417	Método 1
75	-	-	2.93	431	Método 1
76	-	-	2.70	433	Método 1
77	-	-	3.01	473	Método 1
78	-	-	2.72	445	Método 1
79	-	-	2.95	473	Método 1
80	-	-	2.60	445	Método 1
81	-	-	2.05	458	Método 1
82	-	-	3.13	511	Método 1
83	-	-	2.63	407	Método 1
84	-	-	2.9	449	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
85	-	-	2.85	455	Método 1
86	-	-	2.23	419	Método 1
87	-	-	2.46	475	Método 1
89	-	-	1.89	460	Método 1
90	-	-	1.87	490	Método 1
91	-	-	2.45	526	Método 1
94	-	-	3.17	513	Método 1
96	-	-	2.73	403	Método 1
97	-	-	2.79	376	Método 1
98	-	-	2.89	501	Método 1
99	-	-	2.88	468	Método 1
100	-	-	2.64	493	Método 1
103	-	-	2.35	492	Método 1
104	-	-	3.06	479	Método 1
105	-	-	2.67	489	Método 1
106	-	-	2.65	463	Método 1
107	-	-	2.53	489	Método 1
108	-	-	2.73	475	Método 1
109	-	-	2.21	475	Método 1
110	-	-	2.94	495	Método 1
112	-	-	2.77	461	Método 1
113	-	-	2.79	475	Método 1
114	-	-	2.56	475	Método 1
115	-	-	3.26	357	Método 1
116	-	-	3.43	373	Método 1
117	-	-	2.83	417	Método 1
119	-	-	2.96	426	Método 1
120	-	-	2.34	461	Método 1
121	-	-	2.58	489	Método 1
124	-	-	2.44	489	Método 1
125	-	-	2.64	498	Método 1
126	-	-	2.63	484	Método 1
128	-	-	3.13	520	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
129	-	-	3.20	525	Método 1
130	-	-	2.02	504	Método 1
131	-	-	2.74	505	Método 1
132	-	-	2.42	525	Método 1
133	-	-	2.61	489	Método 1
134	-	-	2.30	509	Método 1
135	-	-	2.84	433	Método 1
136	-	-	2.60	491	Método 1
137	-	-	2.48	477	Método 1
138	-	-	2.73	461	Método 1
139	-	-	2.98	475	Método 1
140	-	-	2.70	527	Método 1
141	-	-	3.12	489	Método 1
142	-	-	2.68	505	Método 1
143	-	-	1.86	490	Método 1
145	-	-	2.29	435	Método 1
147	-	-	2.84	500	Método 1
148	-	-	3.02	514	Método 1
150	-	-	2.82	519	Método 1
151	-	-	2.89	364	Método 1
152	-	-	2.44	421	Método 1
153	-	-	2.52	435	Método 1
154	-	-	3.02	514	Método 1
155	-	-	3.20	528	Método 1
156	-	-	3.05	475	Método 1
157	-	-	3.05	475	Método 1
158	-	-	2.72	519	Método 1
159	-	-	2.88	533	Método 1
160	-	-	2.60	479	Método 1
163	-	-	2.04	430	Método 1
164	-	-	2.32	394	Método 1
165	-	-	1.93	463	Método 1
166	-	-	2.82	408	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
167	-	-	2.94	362	Método 1
168	-	-	2.78	364	Método 1
169	-	-	2.73	444	Método 1
170	-	-	2.02	444	Método 1
171	-	-	2.51	449	Método 1
172	-	-	3.31	398	Método 1
173	-	-	3.45	4.32	Método 1
174	-	-	3.15	378	Método 1
175	-	-	3.27	392	Método 1
176	-	-	2.98	412	Método 1
177	-	-	2.68	352	Método 1
178	-	-	2.93	368	Método 1
179	-	-	2.63	348	Método 1
180	-	-	3.01	402	Método 1
181	-	-	3.28	442	Método 1
182	-	-	3.02	382	Método 1
183	-	-	3.19	398	Método 1
184	-	-	3.03	378	Método 1
185	-	-	2.36	408	Método 1
186	-	-	1.89	421	Método 1
187	-	-	1.84	462	Método 1
188	-	-	2.62	444	Método 1
189	-	-	2.76	444	Método 1
190	-	-	2.80	389	Método 1
191	-	-	2.90	430	Método 1
192	-	-	2.83	444	Método 1
193	-	-	3.31	432	Método 1
194	-	-	2.00	477	Método 1
195	-	-	3.32	404	Método 1
196	-	-	3.41	402	Método 1
197	-	-	3.22	386	Método 1
198	-	-	2.94	366	Método 1
199	-	-	3.14	382	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
200	-	-	1.99	463	Método 1
202	-	-	2.12	444	Método 1
203	-	-	2.85	444	Método 1
204	-	-	2.42	394	Método 1
205	-	-	3.03	393	Método 1
206	-	-	3.29	392	Método 1
207	-	-	2.57	431	Método 1
208	-	-	2.80	373	Método 1
209	-	-	3.49	406	Método 1
210	-	-	3.45	432	Método 1
211	-	-	2.36	405	Método 1
212	-	-	2.87	362	Método 1
213	-	-	2.28	477	Método 1
214	-	-	2.72	378	Método 1
215	-	-	2.63	472	Método 1
216	-	-	2.40	433	Método 1
217	-	-	3.24	483	Método 1
218	-	-	1.89	493	Método 1
219	-	-	2.30	405	Método 1
220	-	-	2.78	378	Método 1
221	-	-	2.45	421	Método 1
222	-	-	3.20	398	Método 1
223	-	-	2.64	373	Método 1
224	-	-	3.05	382	Método 1
225	-	-	3.00	398	Método 1
226	-	-	2.88	403	Método 1
227	-	-	3.34	402	Método 1
228	-	-	1.99	477	Método 1
229	-	-	1.93	463	Método 1
230	-	-	3.23	412	Método 1
233	-	-	1.98	477	Método 1
234	-	-	2.67	351	Método 1
238	-	-	2.03	462	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
239	-	-	2.84	444	Método 1
241	-	-	1.97	449	Método 1
242	-	-	2.79	489	Método 1
243	-	-	2.93	467	Método 1
244	-	-	1.67	444	Método 1
245	-	-	3.49	506	Método 1
246	-	-	2.14	447	Método 1
247	-	-	3.02	434	Método 1
248	-	-	3.01	389	Método 1
249	-	-	2.99	389	Método 1
250	-	-	2.61	382	Método 1
251	-	-	2.74	398	Método 1
252	-	-	3.00	499	Método 1
253	-	-	2.94	467	Método 1
254	-	-	2.95	467	Método 1
255	-	-	2.74	451	Método 1
256	-	-	2.73	451	Método 1
257	-	-	2.97	467	Método 1
258	-	-	2.93	467	Método 1
259	-	-	3.01	478	Método 1
260	-	-	3.00	478	Método 1
261	-	-	3.07	471	Método 1
262	-	-	2.74	458	Método 1
263	-	-	3.07	471	Método 1
264	-	-	2.72	458	Método 1
265	-	-	3.26	487	Método 1
266	-	-	3.27	487	Método 1
267	-	-	2.13	496	Método 1
268	-	-	2.20	510	Método 1
269	-	-	3.09	483	Método 1
270	-	-	2.97	467	Método 1
271	-	-	2.03	480	Método 1
272	-	-	2.33	540	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
274	-	-	2.34	540	Método 1
275	-	-	2.08	494	Método 1
277	-	-	2.22	524	Método 1
278	-	-	2.18	510	Método 1
279	-	-	2.15	501	Método 1
280	-	-	2.09	487	Método 1
281	-	-	2.96	491	Método 1
282	-	-	3.36	451	Método 1
283	-	-	2.16	495	Método 1
284	-	-	3.06	509	Método 1
285	-	-	3.21	497	Método 1
286	-	-	2.16	524	Método 1
287	-	-	3.08	483	Método 1
288	-	-	2.95	467	Método 1
289	-	-	2.09	496	Método 1
290	-	-	2.74	525	Método 1
291	-	-	2.11	496	Método 1
292	-	-	3.09	509	Método 1
293	-	-	2.19	510	Método 1
294	-	-	3.17	453	Método 1
295	-	-	2.19	510	Método 1
296	-	-	2.87	539	Método 1
297	-	-	2.16	524	Método 1
298	-	-	2.94	467	Método 1
299	-	-	2.97	509	Método 1
300	-	-	3.08	438	Método 1
301	-	-	2.65	497	Método 1
302	-	-	2.55	469	Método 1
303	-	-	2.12	496	Método 1
304	-	-	3.75	481	Método 1
307	-	-	3.38	483	Método 1
309	-	-	2.25	522	Método 1
311	-	-	2.24	540	Método 1

ES 2 901 829 T3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
313	-	-	2.75	483	Método 1
314	-	-	2.10	485	Método 1
317	-	-	2.22	495	Método 1
318	-	-	2.12	490	Método 1
319	-	-	2.34	539	Método 1
320	-	-	2.12	540	Método 1
321	-	-	2.21	511	Método 1
322	-	-	2.71	499	Método 1
323	-	-	3.58	497	Método 1
324	-	-	2.11	497	Método 1
325	-	-	2.64	483	Método 1
327	-	-	3.33	511	Método 1
328	-	-	2.02	538	Método 1
329	-	-	2.54	494	Método 1
330	-	-	2.56	508	Método 1
331	-	-	2.80	476	Método 1
332	-	-	2.64	428	Método 1
333	-	-	2.83	511	Método 1
334	-	-	2.63	412	Método 1
335	-	-	3.03	446	Método 1
336	-	-	3.07	481	Método 1
337	-	-	2.20	524	Método 1
338	-	-	2.68	465	Método 1
339	-	-	3.09	412	Método 1
340	-	-	2.13	527	Método 1
342	-	-	3.18	444	Método 1
343	-	-	2.66	497	Método 1
345	>250	K	2.86	541	Método 2
346	>250	K	2.86	541	Método 2
347	>250	K	2.75	556	Método 3
348	>250	K	2.75	556	Método 3
349	>250	K	2.03	509	Método 3
350	>250	K	2.18	525	Método 3

N.º	PF (°C)	Método de PF	t _R	[M + H] ⁺	Método de LC/MS
351	>250	K	2.07	525	Método 3
352	>250	K	1.97	509	Método 3
353	210	K	3.35	382	Método 2
354	236	CDB	2.73	398	Método 2
355	221	CDB	2.64	382	Método 2
356	208	K	2.69	442	Método 2
357	-	-	3.35	497	Método 1
359	-	-	2.11	458	Método 1
360	-	-	2.14	419	Método 1
361	-	-	2.98	467	Método 1
362	-	-	3.26	487	Método 1
363	-	-	2.76	458	Método 1
364	-	-	3.01	478	Método 1
365	-	-	3.08	471	Método 1
366	-	-	2.74	451	Método 1
367	-	-	3.13	527	Método 1
368	-	-	2.94	511	Método 1
369	-	-	2.87	518	Método 1
370	-	-	2.13	524	Método 1
371	-	-	2.32	540	Método 1
372	-	-	3.04	514	Método 1

RMN

Los experimentos de RMN se llevaron a cabo utilizando un Bruker Avance 500 III que emplea una estabilización de deuterio interna y está dotado de un cabezal de sonda de resonancia triple inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) o utilizando un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, que emplea una estabilización de deuterio interna y está dotado de un cabezal de sonda de resonancia doble inversa (¹H, ¹³C, SEI) con gradientes de z y que opera a 400 MHz para el protón y 100 MHz para el carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm). Los valores de J se expresan en Hz.

Compuesto 2: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.53 (d, J=4.1 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 2 H) 7.31 (s, 1 H) 5.01 - 5.06 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.87 - 3.92 (m, 2 H) 3.56 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 3.36 - 3.49 (m, 4 H) 3.22 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 1.73 - 1.81 (m, 2 H) 1.50 - 1.67 (m, 2 H) 1.29 (s, 3 H).

Compuesto 3S: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.54 - 8.61 (m, 1 H) 8.32 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 - 7.94 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.24 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 4.98 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.79 (s, 4 H) 3.54 - 3.62 (m, 5 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 1 H) 3.18 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 1.75 (t, J=5.0 Hz, 4 H) 1.28 (s, 3 H).

Compuesto 6S: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.60 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.36 - 8.40 (m, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 7.31 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 4.99 (t, J=5.4 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.72 - 3.79 (m, 4

H) 3.58 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.19 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 2.96 - 3.02 (m, 4 H) 1.29 (s, 3 H).

5 Compuesto 7S: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.22 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 6.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 4.99 (t a, $J=5.0$ Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.68 - 3.72 (m, 4 H) 3.53 - 3.58 (m, 5 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 1 H, parcialmente ocultado por el pico del disolvente) 3.18 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 1.76 (t a, $J=5.2$ Hz, 4 H) 1.28 (s, 3 H).

10 Compuesto 8: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.62 - 8.67 (m, 2 H) 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.95 - 7.98 (m, 1 H) 7.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 5.00 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H) 3.91 - 4.03 (m, 4 H) 3.84 - 3.89 (m, 2 H) 3.59 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 3 H) 3.20 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 1.48 - 1.58 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H).

15 Compuesto 9: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.62 - 8.66 (m, 2 H) 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.98 - 8.04 (m, 1 H) 7.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.05 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 3.91 (d, $J=3.5$ Hz, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.33 - 3.35 (m, 4 H, parcialmente ocultado por el pico del disolvente) 3.26 (s, 3 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H) 1.76 - 1.85 (m, 1 H) 1.41 - 1.57 (m, 2 H) 1.32 (s, 6 H).

20 Compuesto 12: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.68 - 8.72 (m, 1 H) 8.64 - 8.67 (m, 1 H) 8.53 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H) 7.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 5.02 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.58 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.49 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 3.21 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 1.30 (s, 3 H).

25 Compuesto 14: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.94 - 7.96 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 4.99 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.58 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.19 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 2.95 - 3.01 (m, 4 H) 2.67 - 2.74 (m, 1 H) 2.58 - 2.63 (m, 4 H) 1.29 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H).

30 Compuesto 15: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.61 - 8.64 (m, 2 H) 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.95 - 7.98 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.99 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1 H) 4.98 - 5.02 (m, 1 H) 4.46 - 4.58 (m, 1 H) 3.59 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 3.20 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 2.52 - 2.53 (m, 2 H, parcialmente ocultado por el pico del disolvente) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 2 H) 1.69 - 1.80 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H).

35 Compuesto 16: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.51 - 8.65 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.93 - 7.98 (m, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 4.99 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H) 4.69 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 3.89 (s, 3H) 3.54 - 3.70 (m, 2 H) 3.35 - 3.48 (m, 2 H) 3.08 - 3.24 (m, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 1.80 - 1.91 (m, 2 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 1.29 (s, 3 H).

40 RO

La rotación óptica se mide con un polarímetro tal como, por ejemplo, 341 Perkin Elmer, un polarímetro automático Autopol IV (Rodolph research analytical) o un P-2000 (Jasco).

Rotación específica (RO): $[\alpha]_D^\theta = (100 * \alpha) / (c * l)$

45 α (rotación experimental) es el ángulo a través del cual se hace girar el plano de la luz polarizada por acción de una solución de concentración másica c y longitud de recorrido l . La concentración es en gramos por 100 mL; la longitud de recorrido l es en decímetros y es 1.000 decímetro.

50 θ es la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y λ la longitud de onda de la luz utilizada.

A menos que se indique lo contrario, la temperatura es de 20°C y se utiliza la línea de sodio D (589 nanómetros).

55 **Datos de RO:** Disolvente: DMF (a menos que se indique lo contrario); temperatura: 20°C (a menos que se indique lo contrario); longitud de onda: 589 nm (a menos que se indique lo contrario); "Conc." significa concentración de la muestra en gramos por 100 mL; "RO" significa rotación óptica (rotación específica); "N." significa número de compuesto

N.º	RO ($^{\circ}$)	Concentración (g / 100 mL)
16	+ 31.85	0.270
345	- 35.96	0.236
346	+ 33.93	0.195
354	+ 39.67	0.300
355	+ 30.00	0.290
356	+ 23.58	0.255

Parte farmacológicaEnsayo biológico A**Inhibición de la actividad de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14)**

El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreititol) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de unión elevada Mesoscale de 384 pocillos que se habían recubierto con la proteína básica de la mielina (MBP, por sus siglas en inglés) y bloqueado con albúmina de suero bovino para evitar la unión proteica no específica. Todos los compuestos estudiados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el resto de las diluciones se realizaron en el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en los ensayos fue de un 1% (v/v). Las incubaciones consistieron en el compuesto (1% de DMSO en los pocillos de control y de blanco), adenosina-5'-trifosfato 25 µM (ATP) y enzima que sustituía a NIK/MAP3K14 10 nM con tampón en los pocillos de blanco. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y a continuación se lavaron e incubaron secuencialmente con un anticuerpo anti-fosfo-MBP de conejo y un anticuerpo Sulfoltag contra la Ig de conejo antes de determinar la lectura del Sulfoltag unido en un Mesoscale Discovery. La señal obtenida en los pocillos que contenían las muestras de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las Cl₅₀ ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

Ensayo biológico B**Inhibición de la actividad de autofosforilación de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)**

Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen® (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos evaluados se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el resto de las diluciones se realizaron en el tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en los ensayos fue de un 1% (v/v). El tampón de ensayo fue Tris 50 mM pH 7.5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreititol) 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, MgCl₂ 5 mM y Tween® 20 al 0.01%. Los ensayos se llevaron a cabo en Alfacapas de 384 pocillos (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, adenosina-5'-trifosfato (ATP) 25 microM y NIK/MAP3K14 0.2 nM. Las incubaciones se iniciaron mediante la adición de la enzima NIK/MAP3K14 marcada con GST, se llevaron a cabo durante 1 h a 25 °C y se finalizaron mediante la adición del tampón de parada que contenía el anticuerpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron microesferas con el aceptor proteína A y el donante glutatión antes de la lectura utilizando un lector de placas de múltiples marcas de EnVision® (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pocillos que contenían las muestras de blanco se sustrajo de todos los demás pocillos y se determinaron las Cl₅₀ ajustando una curva sigmoidea al % de inhibición del control frente al Log₁₀ de la concentración del compuesto.

El ensayo B se realizó en 2 ubicaciones diferentes. Los resultados de cada ubicación se indican en una columna diferente de la tabla que se muestra más adelante.

Ensayo biológico C**Efecto de los compuestos sobre los niveles de P-IKKα en células L363 (mieloma múltiple con translocación de NIK)**

Todos los compuestos evaluados se disolvieron en DMSO y el resto de las diluciones se realizaron en el medio de cultivo. La concentración final de DMSO fue de un 1% (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con GlutaMax y un 10% de suero bovino fetal (PAA). Las células se mantuvieron de manera rutinaria con densidades de 0.2x10⁶ células por mL – 1x10⁶ células por mL a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada. Se realizaron pases con las células dos veces por semana dividiéndolas de nuevo para obtener la densidad baja. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (Nunc 167008) con una densidad de 2x10⁶ por mL de medio en un volumen de 75 µL por pocillo más 25 µL del factor activador de linfocitos B humanos recombinante de 1 µg/mL (BAFF/BLyS/TNFSF13B). Las células sembradas se incubaron a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ humidificada durante 24 h. Se añadieron los fármacos y/o disolventes (20 µL) hasta un volumen final de 120 µL. Después de 2 h de tratamiento, se retiraron las placas de la incubadora y se logró la lisis celular mediante la adición de 30 µL de tampón de lisis x5 seguida de agitación en un agitador de placas a 4 °C durante 10 min. Al final de esta incubación, se centrifugaron las células lisadas a 800 x g durante 20 min a 4 °C y se evaluó el lisado para determinar los niveles de P-IKKα mediante un inmunoensayo de tipo sándwich que se llevó a cabo en placas Mesoscale recubiertas con un anticuerpo anti-IgG de conejo. Dentro de un experimento, los resultados para cada tratamiento fueron la media de 2 pocillos replicados. A efectos de un cribado inicial, los compuestos se evaluaron utilizando una curva de dilución de 8 puntos (diluciones en serie 1:3). Para cada experimento, se analizaron en paralelo controles (que contenían MG132 y BAFF pero no el fármaco de prueba) y una incubación que servía de blanco (que contenía MF132 y BAFF y ADS125117 10 µM, una concentración de prueba que se sabe que proporciona

una inhibición completa). El valor de la incubación que servía de blanco se sustrajo de todos los valores de los controles y las muestras. Para determinar las CI_{50} se ajustó una curva sigmoidea a la representación del % de inhibición de los niveles de P-IKK α de control frente al $\log_{10}$ de la concentración del compuesto.

- 5 El ensayo C se realizó en 2 ubicaciones diferentes. Los resultados de cada ubicación se indican en una columna diferente de la tabla que se muestra más adelante.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A

- 10 (los valores en la Tabla son valores promediados para todas las medidas de todos los lotes de un compuesto; valores como CI_{50} (nM)) ("n.c." significa no calculado; "Co." significa compuesto).

Tabla A:

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) CI_{50} (nM)	Ensayo B ubicación 1 CI_{50} (nM)	Ensayo B ubicación 2 CI_{50} (nM)	Ensayo C ubicación 1 CI_{50} (nM)	Ensayo C ubicación 2 CI_{50} (nM)
17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
24	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
359	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	n.d.	n.d.	1.6	n.d.	n.d.
35	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	851.1
36	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	616.6
42	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	166.0
43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	281.8
44	20.0	n.d.	2.5	n.d.	243.2
46	3.3	n.d.	2.8	n.d.	~129
49	6.2	n.d.	1.8	549.5	43.7
50	7.4	n.d.	1.2	n.d.	81.3
51	6.9	n.d.	n.d.	n.d.	112.2
53	4.1	n.d.	n.d.	n.d.	173.8
54	8.9	n.d.	3.4	263.0	372.8
55	32.4	n.d.	3.3	n.d.	288.4
60	5.5	n.d.	1.2	n.d.	407.4
62	5.5	n.d.	1.4	n.d.	43.7
63	8.3	n.d.	n.d.	n.d.	75.9
64	13.5	n.d.	n.d.	n.d.	407.4
65	24.0	n.d.	n.d.	n.d.	616.6
66	10.7	n.d.	n.d.	n.d.	363.1
67	45.7	n.d.	n.d.	n.d.	1659.6
72	6.5	n.d.	n.d.	n.d.	53.7
74	6.8	n.d.	n.d.	n.d.	67.6
75	12.3	n.d.	n.d.	n.d.	134.9
76	13.5	n.d.	n.d.	n.d.	182.0
77	56.2	n.d.	n.d.	n.d.	125.9
78	16.6	n.d.	n.d.	n.d.	>10000
79	11.8	n.d.	1.3	660.7	74.1
80	39.8	n.d.	n.d.	n.d.	645.7
81	14.8	n.d.	2.6	n.d.	588.8
82	24.6	n.d.	2.7	n.d.	281.8
83	35.5	n.d.	n.d.	n.d.	2691.5
84	5.4	n.d.	4.8	n.d.	49.0
85	14.1	n.d.	3.0	n.d.	67.6
86	15.1	n.d.	11.2	n.d.	549.5
87	21.4	17.8	13.5	n.d.	1148.2
360	77.6	n.d.	33.9	n.d.	912.0

ES 2 901 829 T3

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)
89	63.1	n.d.	20.4	n.d.	5011.9
1	12.0	n.d.	2.6	n.d.	128.8
90	14.8	n.d.	5.1	n.d.	758.6
91	338.8	n.d.	n.d.	n.d.	>10000
94	346.7	n.d.	n.d.	n.d.	~10000
96	13.5	n.d.	n.d.	n.d.	~6309
97	~501	>10000	n.d.	n.d.	n.d.
98	13.5	n.d.	n.d.	n.d.	93.3
99	7.4	n.d.	n.d.	n.d.	144.5
100	6.6	n.d.	n.d.	n.d.	173.8
103	154.9	n.d.	n.d.	n.d.	3090.3
104	61.7	n.d.	n.d.	n.d.	398.1
105	30.2	n.d.	n.d.	n.d.	436.5
106	15.9	n.d.	n.d.	n.d.	95.5
107	13.5	n.d.	n.d.	n.d.	72.4
108	15.1	n.d.	n.d.	n.d.	102.3
109	10.2	n.d.	5.5	n.d.	309.0
110	128.8	n.d.	n.d.	n.d.	2344.2
112	416.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
113	288.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
114	251.2	n.d.	n.d.	n.d.	>10000
115	457.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
116	309.0	n.d.	n.d.	n.d.	3162.3
117	162.2	n.d.	n.d.	n.d.	>10000
119	295.1	n.d.	n.d.	n.d.	5495.4
120	9.3	n.d.	7.8	n.d.	426.6
121	11.2	n.d.	7.2	n.d.	380.2
124	7.8	n.d.	n.d.	n.d.	2754.2
125	12.3	31.6	n.d.	n.d.	1230.3
126	8.7	14.8	n.d.	n.d.	537.0
128	7.9	n.d.	n.d.	n.d.	190.6
129	15.9	n.d.	n.d.	n.d.	229.1
130	10.2	n.d.	10.7	n.d.	660.7
131	4.5	n.d.	0.9	n.d.	70.8
132	3.3	10.0	3.1	n.d.	512.9
133	5.8	n.d.	n.d.	n.d.	128.8
134	3.9	n.d.	4.4	n.d.	776.3
135	>10000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
136	n.d.	n.d.	3.3	354.8	229.1
137	n.d.	n.d.	5.0	338.8	346.7
138	n.d.	n.d.	6.3	n.d.	234.4
139	n.d.	6.9	6.9	166.0	102.3
140	n.d.	n.d.	4.5	n.d.	1071.5
141	n.d.	n.d.	10.2	n.d.	147.9
142	n.d.	n.d.	13.5	309.0	204.2
143	n.d.	17.0	14.5	n.d.	223.9
145	n.d.	n.d.	7.2	n.d.	323.6
147	n.d.	n.d.	4.1	n.d.	52.5
148	n.d.	n.d.	4.8	n.d.	158.5
2	n.d.	5.5		n.d.	69.2
150	n.d.	n.d.	5.4	n.d.	104.7
151	n.d.	n.d.	17.8	~912	676.1
152	n.d.	n.d.	11.2	n.d.	n.d.
153	n.d.	18.6	n.d.	n.d.	426.6
154	n.d.	n.d.	19.1	n.d.	n.d.
155	n.d.	n.d.	38.0	n.d.	n.d.
156	n.d.	n.d.	3.2	n.d.	n.d.
157	n.d.	n.d.	63.1	n.d.	n.d.
158	n.d.	n.d.	15.1	n.d.	n.d.

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)
159	n.d.	n.d.	12.6	n.d.	n.d.
160	n.d.	n.d.	18.6	n.d.	n.d.
163	n.d.	n.d.	12.0	n.d.	n.d.
164	n.d.	n.d.	5.6	n.d.	n.d.
165	n.d.	n.d.	23.4	n.d.	n.d.
166	n.d.	n.d.	18.2	n.d.	n.d.
167	n.d.	n.d.	19.1	n.d.	n.d.
168	n.d.	n.d.	3.6	n.d.	n.d.
169	n.d.	n.d.	8.9	n.d.	n.d.
170	n.d.	45.7	27.6	n.d.	n.d.
171	n.d.	n.d.	12.3	n.d.	n.d.
172	n.d.	75.9	71.6	n.d.	n.d.
173	n.d.	n.d.	10.0	n.d.	n.d.
174	n.d.	n.d.	32.4	n.d.	n.d.
175	n.d.	n.d.	33.9	n.d.	n.d.
176	n.d.	n.d.	12.6	n.d.	n.d.
177	n.d.	n.d.	32.4	n.d.	n.d.
178	n.d.	n.d.	14.1	n.d.	n.d.
179	n.d.	n.d.	22.4	n.d.	n.d.
180	n.d.	n.d.	204.2	n.d.	n.d.
181	n.d.	n.d.	2.2	n.d.	n.d.
182	n.d.	n.d.	3.0	n.d.	n.d.
183	n.d.	n.d.	1.4	n.d.	n.d.
184	n.d.	n.d.	3.4	n.d.	n.d.
185	n.d.	n.d.	3.8	n.d.	n.d.
186	n.d.	n.d.	40.7	n.d.	n.d.
187	n.d.	n.d.	18.2	n.d.	n.d.
188	n.d.	n.d.	5.5	n.d.	n.d.
189	n.d.	n.d.	6.9	n.d.	n.d.
190	n.d.	n.d.	2.2	n.d.	n.d.
191	n.d.	n.d.	~27	n.d.	n.d.
192	n.d.	n.d.	26.9	n.d.	n.d.
193	n.d.	n.d.	22.9	n.d.	n.d.
194	n.d.	n.d.	21.9	n.d.	n.d.
195	n.d.	n.d.	49.0	n.d.	n.d.
196	n.d.	n.d.	4.0	n.d.	n.d.
197	n.d.	n.d.	11.2	n.d.	n.d.
198	n.d.	n.d.	8.5	n.d.	n.d.
199	n.d.	n.d.	4.5	n.d.	n.d.
200	n.d.	n.d.	131.8	n.d.	n.d.
202	n.d.	n.d.	26.9	n.d.	n.d.
203	n.d.	n.d.	30.9	n.d.	n.d.
204	n.d.	n.d.	10.7	n.d.	n.d.
205	n.d.	n.d.	5.1	n.d.	n.d.
206	n.d.	n.d.	38.0	n.d.	n.d.
207	n.d.	n.d.	16.6	n.d.	n.d.
208	n.d.	n.d.	5.0	n.d.	n.d.
209	n.d.	n.d.	109.7	n.d.	n.d.
210	n.d.	n.d.	30.9	n.d.	n.d.
211	n.d.	n.d.	49.0	n.d.	n.d.
212	n.d.	n.d.	22.4	n.d.	n.d.
213	n.d.	n.d.	13.8	n.d.	n.d.
214	n.d.	n.d.	12.0	n.d.	n.d.
215	n.d.	n.d.	12.9	n.d.	n.d.
216	n.d.	n.d.	47.9	n.d.	n.d.
217	n.d.	n.d.	27.5	n.d.	n.d.
218	n.d.	n.d.	15.1	n.d.	n.d.
219	n.d.	n.d.	61.7	n.d.	n.d.
220	n.d.	n.d.	2.5	n.d.	n.d.

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)
221	n.d.	n.d.	10.5	n.d.	n.d.
222	n.d.	n.d.	2.6	n.d.	n.d.
223	n.d.	n.d.	63.1	n.d.	n.d.
224	n.d.	n.d.	38.0	n.d.	n.d.
225	n.d.	13.2	10.2	n.d.	n.d.
226	n.d.	7.4	4.1	n.d.	n.d.
227	n.d.	72.4	41.7	n.d.	n.d.
228	n.d.	n.d.	26.3	n.d.	n.d.
229	n.d.	45.7	37.2	n.d.	n.d.
230	n.d.	7.4	6.6	n.d.	n.d.
233	n.d.	32.4	33.1	n.d.	n.d.
234	n.d.	61.7	38.9	n.d.	n.d.
238	n.d.	~6607	>10000	n.d.	n.d.
239	n.d.	389.1	354.8	n.d.	n.d.
241	n.d.	1862.1	~3090	n.d.	n.d.
242	n.d.	35.5	13.8	n.d.	n.d.
243	n.d.	n.d.	10.0	n.d.	n.d.
6	n.d.	4.7	4.0	n.d.	n.d.
244	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	n.d.	6.3	4.1	n.d.	n.d.
4	n.d.	10.5	2.9	138.0	n.d.
3	n.d.	10.0	2.2	n.d.	n.d.
245	n.d.	n.d.	3.6	n.d.	n.d.
246	n.d.	30.9	17.8	~1995	n.d.
247	n.d.	38.0	22.4	n.d.	n.d.
248	n.d.	n.d.	1.3	n.d.	n.d.
249	n.d.	n.d.	17.8	n.d.	n.d.
250	n.d.	912.0	1230.3	n.d.	n.d.
251	n.d.	>10000	6760.8	n.d.	n.d.
252	n.d.	n.d.	7.4	n.d.	n.d.
3S	n.d.	6.7	1.3	17.3	n.d.
3R	n.d.	18.3	5.7	n.d.	n.d.
5R	n.d.	n.d.	31.6	n.d.	n.d.
4S	n.d.	n.d.	2.3	~151	n.d.
4R	n.d.	55.0	36.3	n.d.	n.d.
5S	n.d.	n.d.	1.6	n.d.	n.d.
253	n.d.	102.3	42.7	n.d.	n.d.
254	n.d.	6.5	3.6	n.d.	n.d.
365	n.d.	13.8	11.0	n.d.	n.d.
362	n.d.	6.9	3.6	n.d.	n.d.
363	n.d.	17.8	10.7	n.d.	n.d.
366	n.d.	22.9	12.9	n.d.	n.d.
361	n.d.	7.8	3.7	n.d.	n.d.
364	n.d.	10.2	6.9	n.d.	n.d.
6S	n.d.	4.0	2.4	n.d.	n.d.
6R	n.d.	19.1	27.7	n.d.	n.d.
255	n.d.	10.2	7.2	n.d.	n.d.
256	n.d.	154.9	154.9	n.d.	n.d.
257	n.d.	3.0	3.4	n.d.	n.d.
258	n.d.	91.2	25.7	n.d.	n.d.
259	n.d.	3.6	3.8	n.d.	n.d.
260	n.d.	117.5	70.8	n.d.	n.d.
261	n.d.	8.3	7.2	n.d.	n.d.
262	n.d.	128.8	128.8	n.d.	n.d.
263	n.d.	128.8	53.7	n.d.	n.d.
264	n.d.	6.6	6.0	n.d.	n.d.
265	n.d.	47.9	35.5	n.d.	n.d.
266	n.d.	5.0	1.9	n.d.	n.d.
368	n.d.	190.6	112.2	n.d.	n.d.

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)
367	n.d.	87.1	21.9	n.d.	n.d.
369	n.d.	123.0	64.6	n.d.	n.d.
370	n.d.	1621.8	977.2	n.d.	n.d.
371	n.d.	436.5	208.9	n.d.	n.d.
7	n.d.	15.5	2.6	n.d.	n.d.
267	n.d.	4.7	0.5	28.8	n.d.
268	n.d.	4.5	0.7	n.d.	n.d.
269	n.d.	n.d.	1.8	41.7	n.d.
270	n.d.	21.4	5.8	n.d.	n.d.
271	n.d.	10.2	2.6	n.d.	n.d.
7S	n.d.	7.8	1.6	n.d.	n.d.
272	n.d.	151.4	123.0	9120.1	n.d.
274	n.d.	2691.5	1445.4	n.d.	n.d.
7R	n.d.	70.8	19.1	n.d.	n.d.
275	n.d.	4.0	2.6	n.d.	n.d.
277	n.d.	~3	0.4	23.4	n.d.
278	n.d.	4.7	1.0	n.d.	n.d.
279	n.d.	n.d.	2.7	n.d.	n.d.
280	n.d.	6.9	2.5	n.d.	n.d.
281	n.d.	15.9	3.0	n.d.	n.d.
282	n.d.	77.6	13.8	n.d.	n.d.
283	n.d.	5.3	2.8	n.d.	n.d.
372	n.d.	13.4	1.6	n.d.	n.d.
284	n.d.	7.4	1.1	n.d.	n.d.
285	n.d.	7.8	1.8	n.d.	n.d.
286	n.d.	7244.4	3388.4	n.d.	n.d.
8	n.d.	4.6	1.6	8.3	n.d.
287	n.d.	3.9	1.3	n.d.	n.d.
288	n.d.	112.2	57.5	n.d.	n.d.
289	n.d.	3.6	1.2	n.d.	n.d.
290	n.d.	3.1	1.4	n.d.	n.d.
291	n.d.	1.4	0.5	n.d.	n.d.
292	n.d.	4.3	1.6	n.d.	n.d.
293	n.d.	1.5	0.5	n.d.	n.d.
294	n.d.	12.0	2.3	n.d.	n.d.
295	n.d.	12.3	5.1	n.d.	n.d.
296	n.d.	5.3	1.2	n.d.	n.d.
297	n.d.	708.0	309.0	n.d.	n.d.
298	n.d.	8.1	2.3	n.d.	n.d.
299	n.d.	3.2	0.9	29.5	n.d.
300	n.d.	37.2	13.2	n.d.	n.d.
301	n.d.	5.4	1.1	23.4	n.d.
302	n.d.	n.d.	1.7	n.d.	n.d.
303	n.d.	13.8	4.8	n.d.	n.d.
304	n.d.	18.2	5.9	n.d.	n.d.
9	n.d.	5.3	1.8	n.d.	n.d.
307	n.d.	12.3	3.1	n.d.	n.d.
309	n.d.	6.8	2.2	n.d.	n.d.
311	n.d.	3.9	0.9	n.d.	n.d.
357	n.d.	12.0	10.0	n.d.	n.d.
313	n.d.	6.9	4.9	n.d.	n.d.
314	n.d.	4.1	3.1	n.d.	n.d.
11	n.d.	6.2	0.7	n.d.	n.d.
317	n.d.	1.6	1.7	n.d.	n.d.
318	n.d.	4.9	1.5	n.d.	n.d.
319	n.d.	4.2	1.2	n.d.	n.d.
320	n.d.	2.7	1.0	n.d.	n.d.
321	n.d.	3.6	1.6	n.d.	n.d.
322	n.d.	n.d.	1.7	n.d.	n.d.

Co.	Ensayo A Bioquímica (MSD MBP) Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo B ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 1 Cl ₅₀ (nM)	Ensayo C ubicación 2 Cl ₅₀ (nM)
12	n.d.	5.4	1.6	26.9	n.d.
323	n.d.	22.9	7.2	n.d.	n.d.
324	n.d.	7.9	3.8	n.d.	n.d.
325	n.d.	n.d.	3.6	n.d.	n.d.
14	n.d.	~3	0.9	19.5	n.d.
327	n.d.	6.3	2.3	n.d.	n.d.
328	n.d.	n.d.	1.5	n.d.	n.d.
329	n.d.	3.8	1.7	n.d.	n.d.
330	n.d.	3.6	0.7	n.d.	n.d.
331	n.d.	6.5	n.d.	79.4	n.d.
332	n.d.	n.d.	1.1	n.d.	n.d.
333	n.d.	n.d.	2.2	n.d.	n.d.
334	n.d.	3981.1	n.d.	>10000	n.d.
335	n.d.	269.2	n.d.	>10000	n.d.
15	n.d.	8.5	n.d.	478.6	n.d.
16	n.d.	3.2	n.d.	19.1	n.d.
336	n.d.	n.d.	3.6	n.d.	n.d.
337	n.d.	n.d.	1.6	n.d.	n.d.
338	n.d.	19.1	n.d.	3890.5	n.d.
339	n.d.	n.d.	5.6	n.d.	n.d.
340	n.d.	n.d.	2.6	n.d.	n.d.
342	n.d.	7.9	4.6	154.9	n.d.
343	n.d.	19.1	n.d.	~7413.1	n.d.
345	n.d.	19.1	n.d.	n.d.	n.d.
346	n.d.	7.4	n.d.	n.d.	n.d.
347	n.d.	144.5	n.d.	n.d.	n.d.
348	n.d.	14.8	n.d.	n.d.	n.d.
349	n.d.	3.6	n.d.	n.d.	n.d.
350	n.d.	295.1	n.d.	n.d.	n.d.
351	n.d.	24.0	n.d.	n.d.	n.d.
352	n.d.	33.9	n.d.	n.d.	n.d.
353	n.d.	72.4	n.d.	n.d.	n.d.
354	n.d.	3.0	n.d.	n.d.	n.d.
355	n.d.	2.5	n.d.	n.d.	n.d.
356	n.d.	24.6	n.d.	n.d.	n.d.

Ejemplos de composición

La expresión "principio activo" (p.a.), tal como se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluido cualquier tautómero o forma estereoisomérica de este, o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable de este; en particular a cualquiera de los compuestos ilustrados.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como se indican a continuación:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de papa	hasta 200 mg

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg del principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica,

1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% (peso/volumen) del principio activo en una solución de NaCl al 0.9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

5 **4. Pomada**

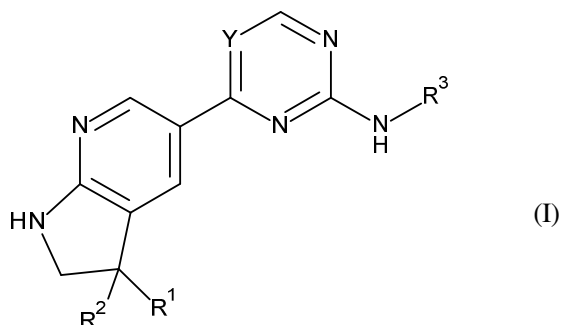
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Parafina	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ilustrados.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 un tautómero o una forma estereoisomérica de este, donde

R¹ representa alquilo C₁₋₄;

R² representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un R⁵;

Y representa CR⁴ o N;

R⁴ representa hidrógeno o halo;

10 R⁵ representa halo, ciano, Het^{3a}, -NR^{6a}R^{6b} u -OR⁷;

R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{6b} representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-Het⁴;

15 -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄); -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -NR^{16a}R^{16b}; o alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄);

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -(alquil C₁₋₄)-NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)-R⁹, -S(=O)₂-OH,

-P(=O)₂-OH, -(C=O)-CH(NH₂)-(alquil C₁₋₄)-Ar¹ o -(alquil C₁₋₄)-Het^{3b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

20 R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -NH₂, -COOH y Het⁶;

R^{16a} y R^{16b} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

25 -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -S(=O)(=N-R^{20a})-(alquilo C₁₋₄); -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆;

30 -O-cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸; R²¹; -P(=O)-(alquilo C₁₋₄)₂; -NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -NH-C(=O)-Het^{1g}; -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆ sustituido con un R¹³; alquino C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ sustituido con un R¹³;

R¹⁰ representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R²¹ representa 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo, donde el 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinilo puede estar opcionalmente sustituido en el átomo de N con

alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y

-O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-alquilo C₁₋₄,

NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b}, Het^{1e}, Het^{1g}, Het⁴, Het⁷ y Het⁸ uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y

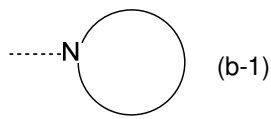
alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por

-OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano,

-C(=O)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N, o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros unido a través de N, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados cada uno independientemente entre O, S, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y Het⁷; y

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa hidrógeno; Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; -(alquil C₁₋₄)-Het⁵; -(alquil C₁₋₄)-Het⁸; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

5 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -NR^{19a}R^{19b}, cicloalquilo C₃₋₆, Het^{1d} o

-C(=O)-Het^{1f};

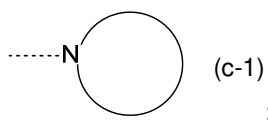
R¹² representa -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d}, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄,

-S(=O)(=N-R^{20b})-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, Ar² o Het^{1c};

Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

10 Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{3a}, Het^{3b}, Het⁵, Het⁶ y Het^{1f} representan cada uno independientemente un heterociclilo de fórmula (c-1):



(c-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, S(=O)_p y N;

15 donde en caso de que (c-1) contenga un átomo de N adicional, dicho átomo de N adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; y

donde (c-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo,

alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

20 R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{15a}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{15b}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆;

25 cicloalquilo C₃₋₆; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

R^{20a} y R^{20b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆ o

alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 o 2;

o uno de sus solvatos o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

Y representa CR⁴;

R⁵ representa ciano u -OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno;

35 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano; alquilo C₁₋₆;

-O-alquilo C₁₋₄; -C(=O)-R¹⁰; -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; -O-(alquilo C₁₋₄)-R¹²; cicloalquilo C₃₋₆; Het^{1a}; -O-Het^{1b}; R¹⁸;

-NH-C(=O)-(alquilo C₁₋₄); -NR^{17a}R^{17b}; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos halo; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes -OH; alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹³; y alquilo C₁₋₄ sustituido con un R¹⁸;

R¹⁰ representa -OH, -NR^{11a}R^{11b} o Het²;

5 R¹⁸ representa un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de N; donde dicho anillo aromático de 5 miembros puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₄;

Het^{1a}, Het^{1c} y Het^{1d} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

10 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con un sustituyente seleccionado cada uno independientemente del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un

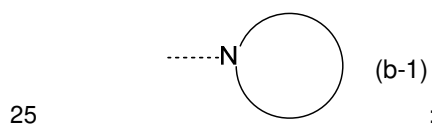
-O-alquilo C₁₋₄; y

15 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, halo, alquilo C₁₋₄, ciano, -O-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

20 Het^{1b} y Het^{1e} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b} y Het^{1e} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con alquilo C₁₋₄;

Het² representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S(=O)_p y N;

donde en caso de que (b-1) contenga uno o dos átomos de N adicionales, dichos uno o dos átomos de N pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄; y

30 donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH, ciano, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y (alquilo C₁₋₄)-OH;

R^{11b} representa Het^{1e}; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

35 R¹³ representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{19a}R^{19b} o Het^{1d};

R¹² representa -O-alquilo C₁₋₄, -NR^{14a}R^{14b}, -C(=O)NR^{14c}R^{14d} o Het^{1c};

R^{11a}, R^{14a}, R^{14c}, R^{17a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno o

alquilo C₁₋₄;

R^{14b}, R^{14d}, R^{17b} y R^{19b} representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆;

40 -C(=O)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₆ sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄; o -C(=O)-(alquilo C₁₋₄) sustituido con un -O-alquilo C₁₋₄;

p representa 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde

R^2 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;

R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa $-OR^7$;

5 R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; alquilo C_{1-6} ;

$-O$ -alquilo C_{1-4} ; $-C(=O)-R^{10}$; Het^{1a} ; $-O-Het^{1b}$ y alquilo C_{1-4} sustituido con un R^{13} ;

R^{10} representa $-NR^{11a}R^{11b}$ o Het^2 ;

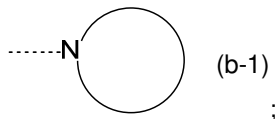
10 Het^{1a} representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N; o un heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros, incluidos los ciclos fusionados, espiránicos y con puentes, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

15 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o dicho heterociclilo saturado bicíclico de 6 a 11 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno, dos o tres átomos de N anulares con alquilo C_{1-4} ;

Het^{1b} y Het^{1e} representan cada uno independientemente un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros, unido al resto de la molécula de Fórmula (I) mediante cualquier átomo de carbono anular disponible, conteniendo dichos Het^{1b} y Het^{1e} uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre O y N;

20 donde dicho heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea posible, en uno o dos átomos de N anulares con alquilo C_{1-4} ;

Het^2 representa un heterociclilo de fórmula (b-1):



(b-1) representa un heterociclilo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros unido a través de N;

donde (b-1) puede estar opcionalmente sustituido en uno, dos o tres átomos de C anulares con un

25 $-O$ -alquilo C_{1-4} ;

R^{11b} representa Het^{1e} ;

R^{13} representa $-NR^{19a}R^{19b}$;

R^{11a} y R^{19a} representan cada uno independientemente hidrógeno;

R^{19b} representa $-C(=O)$ -(alquilo C_{1-4}).

30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

Y representa CR^4 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde

R^4 representa hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

35 R^2 representa alquilo C_{1-6} sustituido con un R^5 ;

R^4 representa hidrógeno;

R⁵ representa –OR⁷;

R⁷ representa hidrógeno; y

R³ representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por halo; ciano y alquilo C₁₋₆.

5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

R¹ representa metilo;

R² representa metilo o –CH₂-OH.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde

R⁵ representa –OR⁷; y

10 R⁷ representa hidrógeno.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.

15 11. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.