

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 614**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2016 PCT/CN2016/113887**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17114512**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2016 E 16881301 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 3398947**

54 Título: **Compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, así como método de preparación, compuesto intermedio, composición y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

31.12.2015 CN 201511028799

01.07.2016 CN 201610516637

30.09.2016 CN 201610877404

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2025

73 Titular/es:

SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD. (100.00%)

No. 92 Zhangjiang Road Pudong New Area Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

XIA, GUANGXIN;

WANG, QIAN;

SHI, CHEN;

ZHAI, XIONG;

GE, HUI;

LIAO, XUEMEI;

MAO, YU;

XIANG, ZHIXIONG;

HAN, YANAN;

HUO, GUOYONG y

LIU, YANJUN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 994 614 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

Compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, así como método de preparación, compuesto intermedio, composición y aplicación del mismo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, así como a un método de preparación, un compuesto intermedio, una composición y un uso del mismo.

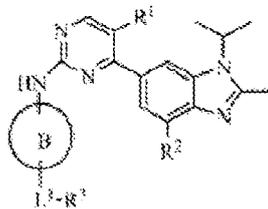
Técnicas anteriores

10 El tumor es un tipo de enfermedad del ciclo celular (CCD). La regulación o bloqueo del ciclo celular es una de las formas para tratar el tumor. Actualmente, se han descubierto muchas moléculas implicadas en la regulación del ciclo celular, en donde las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son las moléculas centrales en la red reguladora del ciclo celular. Las CDK son subunidades catalíticas y son una familia de serina (Ser)/treonina (Thr) quinasas, funcionan como importantes moléculas de transducción de señales en células, forman complejos de CDK-ciclina con ciclinas y están implicadas en el crecimiento, proliferación, latencia o entrada celular en la apoptosis. Las proteínas reguladoras del ciclo celular desempeñan un papel importante en la regulación de la proliferación celular. En las células tumorales, las ciclinas G1 y los trastornos de CDK son las variaciones más frecuentes en donde están implicados muchos mecanismos. Estas variaciones a menudo causan tumorigénesis activando genes tumorales y silenciando genes supresores de tumores. Las células malignas afectan a la expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular a través de mecanismos genéticos y de crecimiento, causando la sobreexpresión de ciclinas y la pérdida de expresión de los inhibidores de CDK seguido de una actividad de CDK incontrolable.

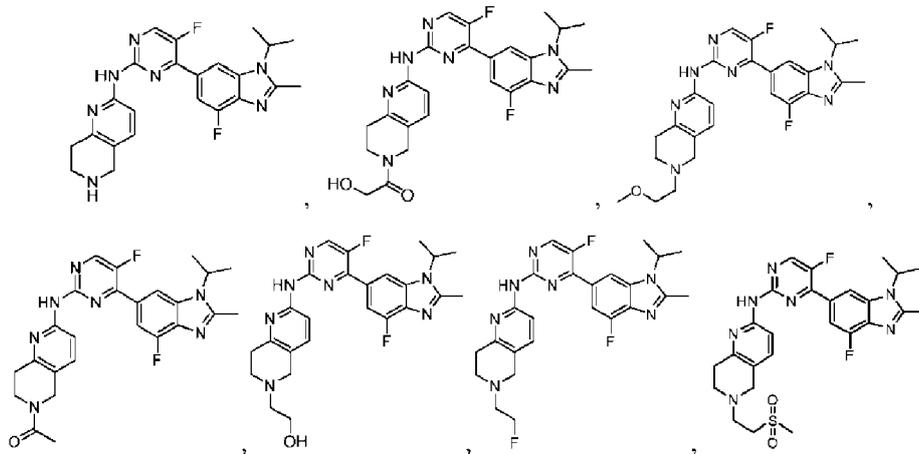
20 Los puntos de control del ciclo celular son los sitios limitantes de la velocidad que controlan el ciclo de proliferación celular, responsables de determinar la integridad de la síntesis de ADN, monitorizar la replicación del ADN, reparar el daño del ADN y bloquear la entrada en el período de mitosis antes de la replicación del ADN y la mitosis, regulan con precisión la progresión del ciclo celular y evitan errores en el ciclo de proliferación. Las células responden al daño del ADN, que activa los puntos de control del ciclo celular y provoca la detención del ciclo celular para reparar el ADN dañado, o inducir la muerte celular por apoptosis o terminación del crecimiento. La detención del ciclo celular a menudo se produce en la unión G1/S o G2/M, y las moléculas reguladoras del punto de control del ciclo celular también son nuevas dianas para fármacos antitumorales.

30 En el desarrollo de fármacos, la primera generación de inhibidores de CDK representados por flavopiridol, UCN-01, etc. son inhibidores de "pan-CDK", que bloquean todos los subtipos de la familia de CDK de manera equivalente, muestran una toxicidad relativamente alta en ensayos clínicos y algunos de ellos no pueden alcanzar la dosis terapéutica eficaz. Por lo tanto, la gente se inspira en desarrollar inhibidores selectivos de CDK, que se espera que mejoren la selectividad del tratamiento y eviten que las células normales sufran daños por los efectos secundarios. En los últimos años, se han presentado inhibidores selectivos de CDK y se han introducido en ensayos clínicos. Por lo tanto, el descubrimiento de reguladores del ciclo celular altamente específicos y de baja toxicidad es una frontera en la investigación de fármacos antitumorales.

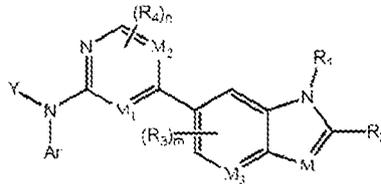
35 La patente internacional WO 2016/015604 A1 describe una serie de compuestos que tienen la siguiente fórmula, y algunos de los compuestos en la misma exhiben una actividad inhibidora hacia CDK4 y CDK6.



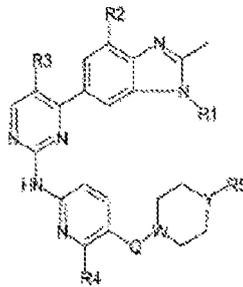
Específicamente, la patente internacional WO 2016/015604 A1 describe los siguientes compuestos:



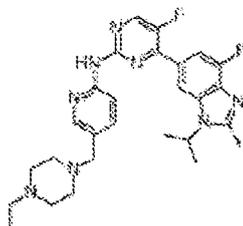
El documento CN 106188038 A describe una serie de compuestos que tienen la siguiente fórmula, y algunos de los compuestos en la misma exhiben una actividad inhibitora hacia CDK1 y CDK4.



- 5 La patente internacional WO 2010/075074 A1 describe una serie de compuestos que tienen la siguiente fórmula, y algunos de los compuestos en la misma exhiben una actividad inhibitora hacia CDK4 y CDK6.



Sánchez-Martínez Concepción et. al, "Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs", Bioorg. Med. Chem. Lett. (2015), 25, 3420-3435) describe una serie de compuestos, algunos de los cuales exhiben una actividad inhibitora hacia CDK1 y CDK4, tal como el siguiente compuesto

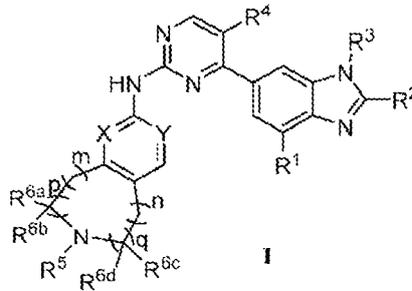


Contenido de la presente invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). El problema técnico a resolver en la presente invención es superar los reguladores del ciclo celular existentes acompañados de efectos secundarios clínicos graves debido a la baja especificidad, escasa selectividad, etc., o escasa actividad a pesar de la alta selectividad. Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, así como un método de preparación, un compuesto intermedio, una composición y un uso del mismo, los compuestos muestran una alta selectividad y una alta actividad inhibitora con respecto a CDK4 y CDK6 a nivel molecular, una excelente actividad inhibitora con respecto a células de cáncer de

mama a nivel celular, e inhibición significativa de la proliferación de células tumorales asociada con la actividad de quinasa dependiente de ciclina a nivel animal. Los compuestos también exhiben una buena estabilidad con respecto a microsomas hepáticos humanos o de ratón sin inhibición significativa de enzimas metabólicas, buena absorción *in vivo* en ratones y ratas, una alta biodisponibilidad y buena capacidad de administración de fármacos.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, un tautómero del mismo o un solvato del mismo;



en donde, p y q son independientemente 0 o 1;

- 10 m y n son independientemente 0, 1 o 2;

X e Y son independientemente CH o N;

preferiblemente, cuando p y q son ambos 1, m es 0 o 1, n es 0;

R¹ es hidrógeno, halógeno (por ejemplo flúor), trifluorometilo, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi) o cicloalquilo C₃-C₈ (por ejemplo ciclopropilo);

- 15 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi), alquiltio C₁-C₆ (por ejemplo metiltio), cicloalquilo C₃-C₈ (por ejemplo ciclopropilo), ciano, "amino alquilo C₁-C₆ monosustituido, disustituido

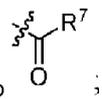
o no sustituido" o ; en donde, los dos sustituyentes en el "amino alquilo C₁-C₆ disustituidos" son iguales o diferentes;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, isopropilo o ciclopropilmetilo), cicloalquilo C₃-C₈

- 20 sustituido o no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o );

el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido" y "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R³ se refiere a estar independientemente sustituido con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, flúor, el número puede ser 1, 2 o 3), hidroxilo, alquilo C₁-C₃ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₈ (por ejemplo ciclopropilo); cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

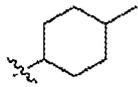
- 25

R⁴ es hidrógeno, halógeno (por ejemplo flúor), alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃ (por ejemplo metoxi), ciano o ;

- 30 R⁷ contenido en R² y R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo o etilo), cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo ciclobutilo, ciclopropilo o 4-metilciclohexilo), alcoxi C₁-C₆ o "amino alquilo C₁-C₆ monosustituido, disustituido o no sustituido"; en donde, el "sustituido" en el "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" se refiere a estar sustituido con alquilo C₁-C₆; los dos sustituyentes en el "amino alquilo C₁-C₆ disustituido" son iguales o diferentes;

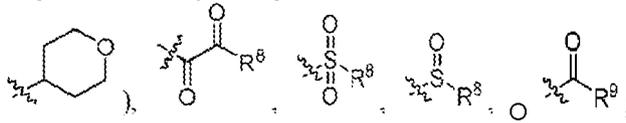
al menos uno de R¹ y R⁴ es halógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, dimetilaminometilo o 2-dimetilaminoetilo), cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo,



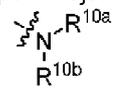
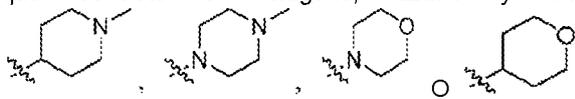
), heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en

oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido (por ejemplo tetrahydrogenopirrolilo, O



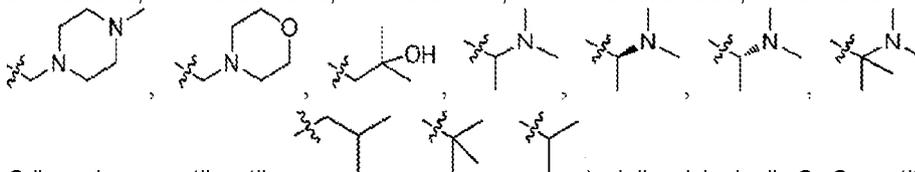
; en donde el "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través del átomo de carbono del mismo;

5 en R⁵, cada R⁸ es independientemente hidroxilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido" es preferiblemente "metilo o etilo sustituido o no sustituido"; por ejemplo dimetilaminometilo), cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido (por ejemplo,



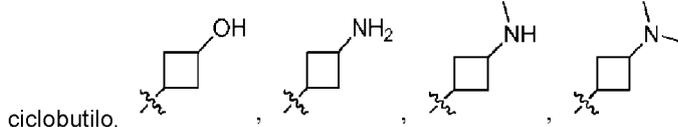
10 "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

en R⁵, cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, aminometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo,

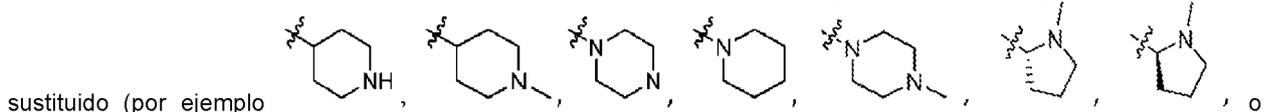


o metoximetilo; el "alquilo C₁-

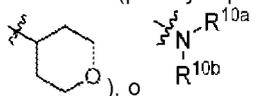
C₆" puede ser metilo, etilo,), vinilo, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo



15 ciclobutilo, o 4-metilciclohexilo), alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, 2-dimetilaminoetoxi; el "alcoxi C₁-C₆" puede ser metoxi o etoxi), o "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no

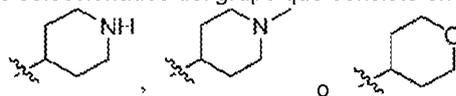


sustituido (por ejemplo



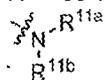
20 heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

en R⁸ y R⁹, cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo 2-dimetilaminoetilo o 2-hidroxietilo; en donde "alquilo C₁-C₆" puede ser etilo), cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y

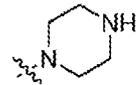


25 nitrógeno" sustituido o no sustituido (por ejemplo o); en donde "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

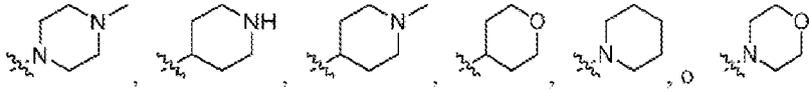
el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido", "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido o no sustituido" y "alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se refiere a estar independientemente sustituido con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en



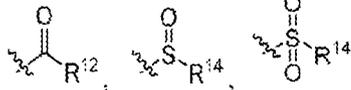
30 ; vinilo, hidroxilo, trifluorometilo, halógeno (por ejemplo flúor, el número puede ser 1, 2 o 3), ciano, alcoxi C₁-C₃ (por ejemplo metoxi), cicloalquilo C₃-C₈, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido (el "sustituido" se refiere a estar sustituido con alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo o propilo; el "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos



seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido tal como



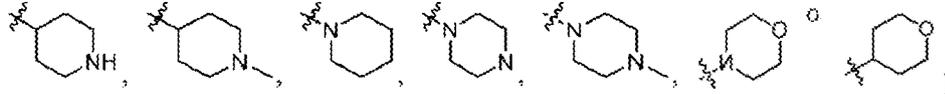
cuando hay más de un sustituyente,



los sustituyentes son iguales o diferentes), en donde el "heterocicloalquilo" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo; cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

5

en donde, R^{11a} y R^{11b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, alquilo C₁, C₂ o C₃), cicloalquilo C₃-C₆, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido, en donde el "heterocicloalquilo" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo (por ejemplo

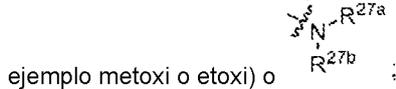


10

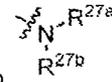
en donde el "sustituido" en el "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" en las definiciones de R^{11a} y R^{11b} se refiere a estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₆, cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

15

en donde cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo), hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ (por

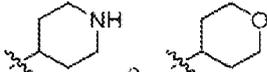


ejemplo metoxi o etoxi) o



en donde cada R¹⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o

en donde R^{27a} y R^{27b} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno (por ejemplo



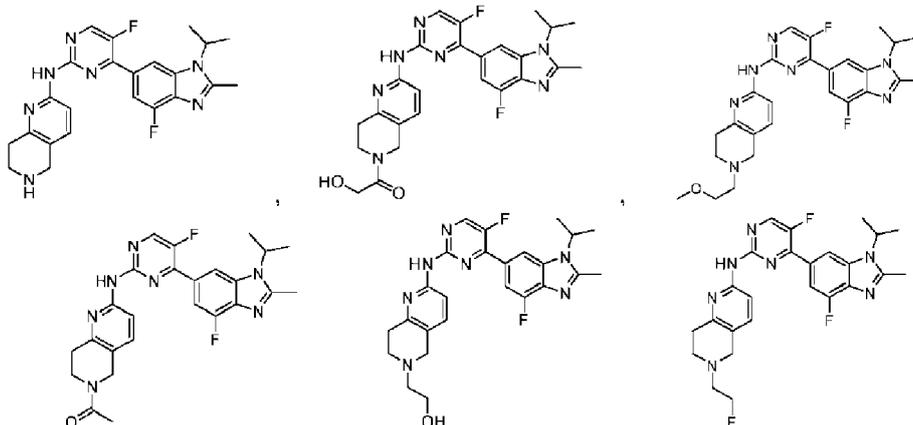
20

se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo); o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo o propilo); en donde el "heterocicloalquilo C₃-C₈"

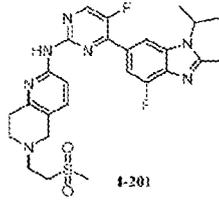
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₆, pero R^{6a} y R^{6b} no son hidroxilo al mismo tiempo, R^{6c} y R^{6d} no son hidroxilo al mismo tiempo; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo; o R^{6c} y R^{6d} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo;

25

y el compuesto I no se selecciona del grupo que consiste en

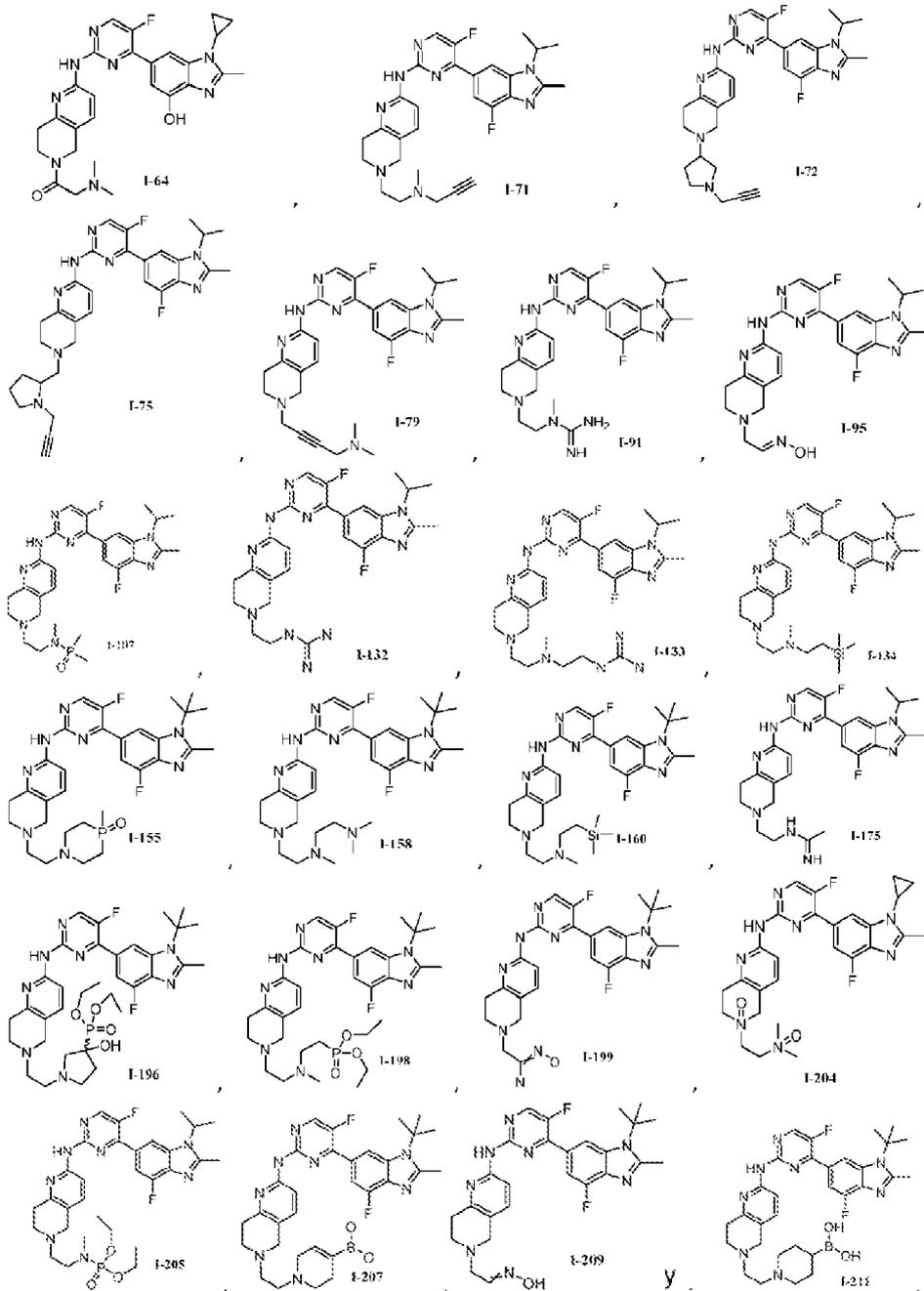


y



o el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en

5



10

En algunas realizaciones, las definiciones son preferiblemente las siguientes:

En el compuesto I, preferiblemente, p es 1, q es 1, m es 0 o 1, n es 0.

En el compuesto I, preferiblemente, X es N.

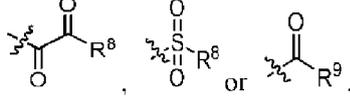
En el compuesto I, preferiblemente, R¹ es halógeno o trifluorometilo.

En el compuesto I, preferiblemente, R² es alquilo C₁-C₆.

5 En el compuesto I, preferiblemente, R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido.

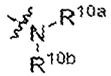
En el compuesto I, preferiblemente, R⁴ es halógeno.

En el compuesto I, preferiblemente, R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,



En el compuesto I, preferiblemente, R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o alcoxi C₁-C₆.

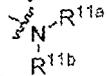
10 En el compuesto I, preferiblemente, R⁹ es vinilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con que tiene 3 a 8 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido o



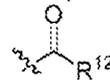
15 En el compuesto I, preferiblemente, R^{10a} y R^{10b} son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En el compuesto I, preferiblemente, el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" y "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" en las definiciones de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se

20 refiere a estar independientemente sustituido con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₃, "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos

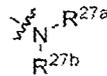


seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" y cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes.



En el compuesto I, preferiblemente, R^{11a} y R^{11b} son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆.

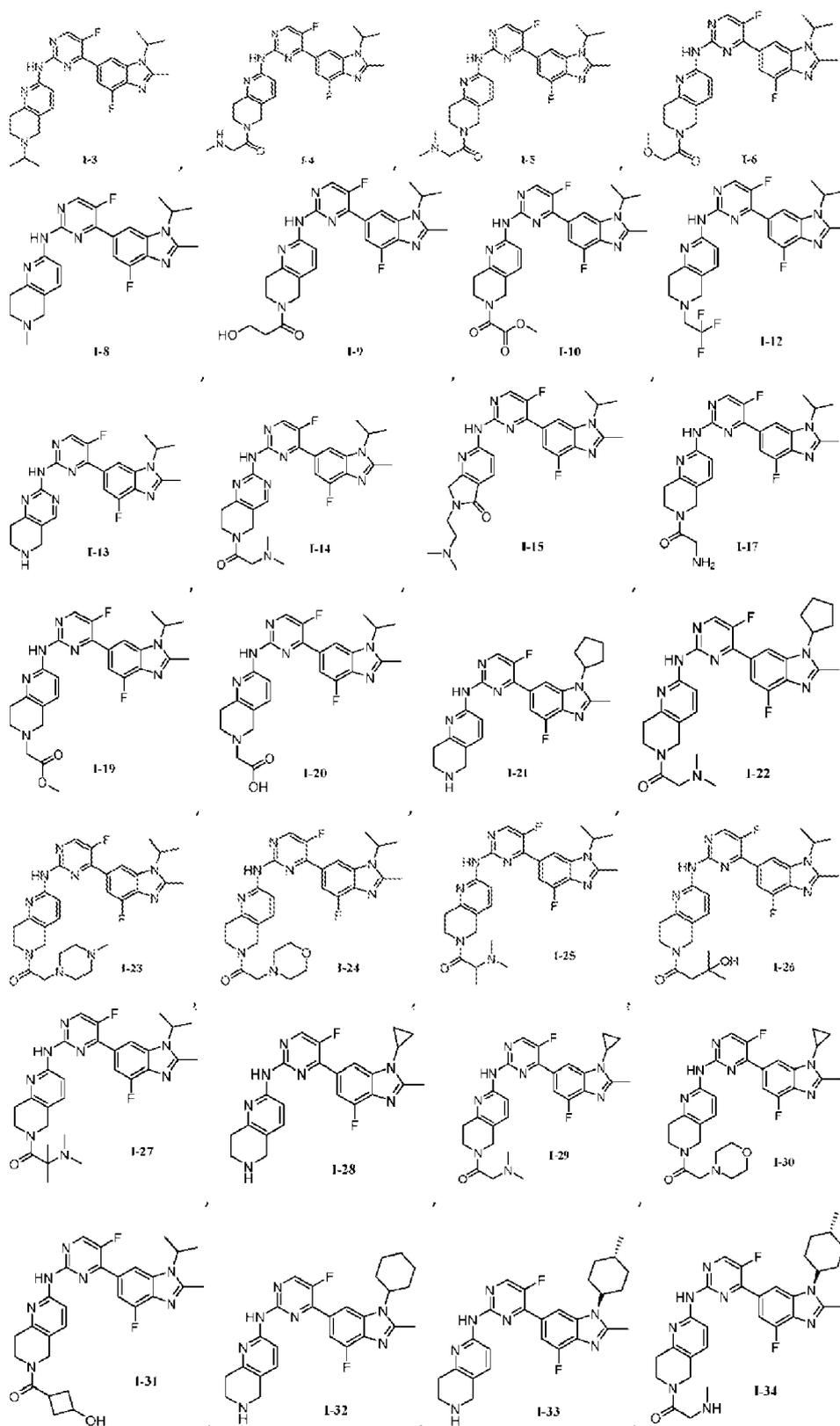
En el compuesto I, preferiblemente, R¹² es hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o

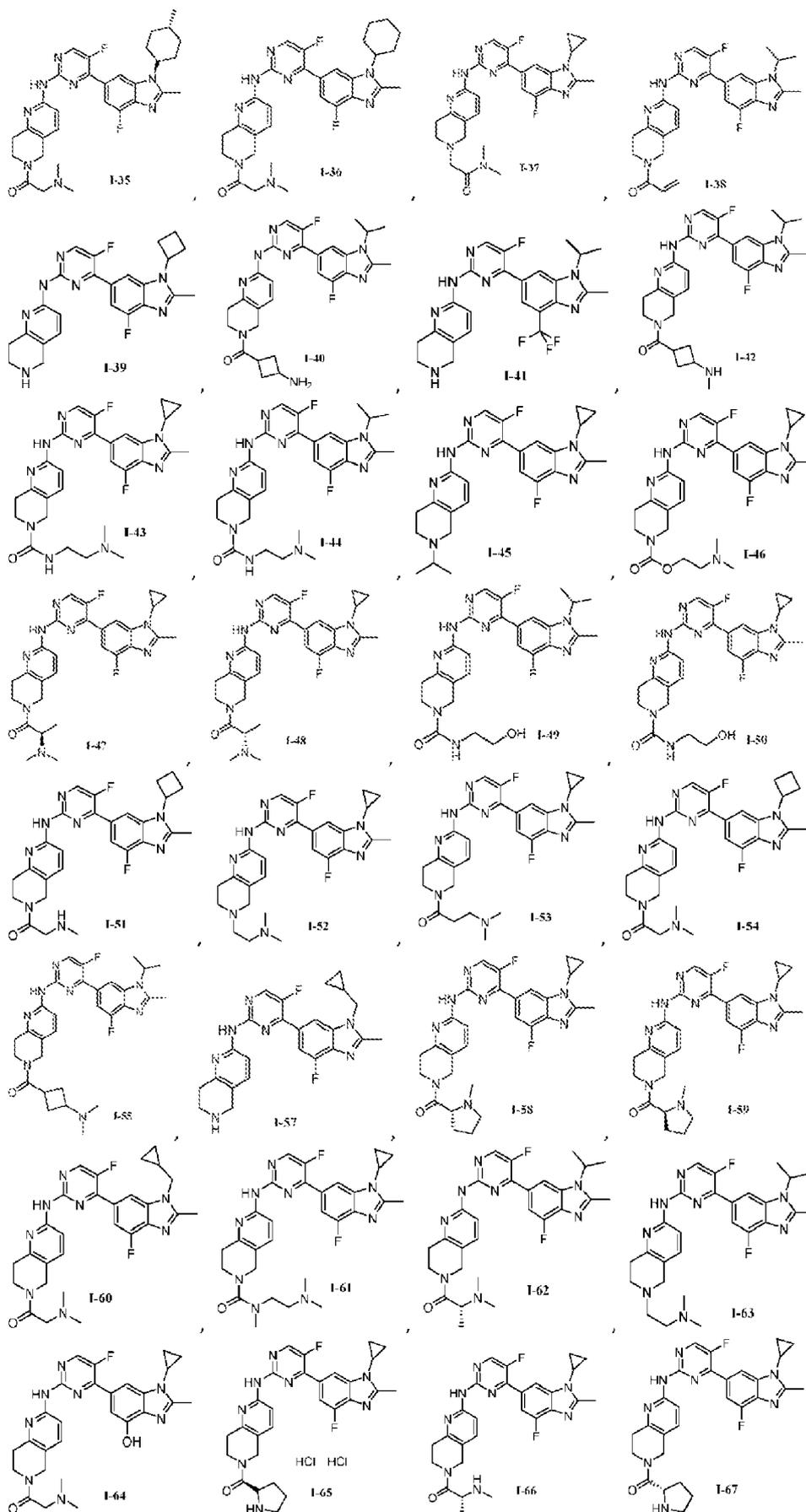


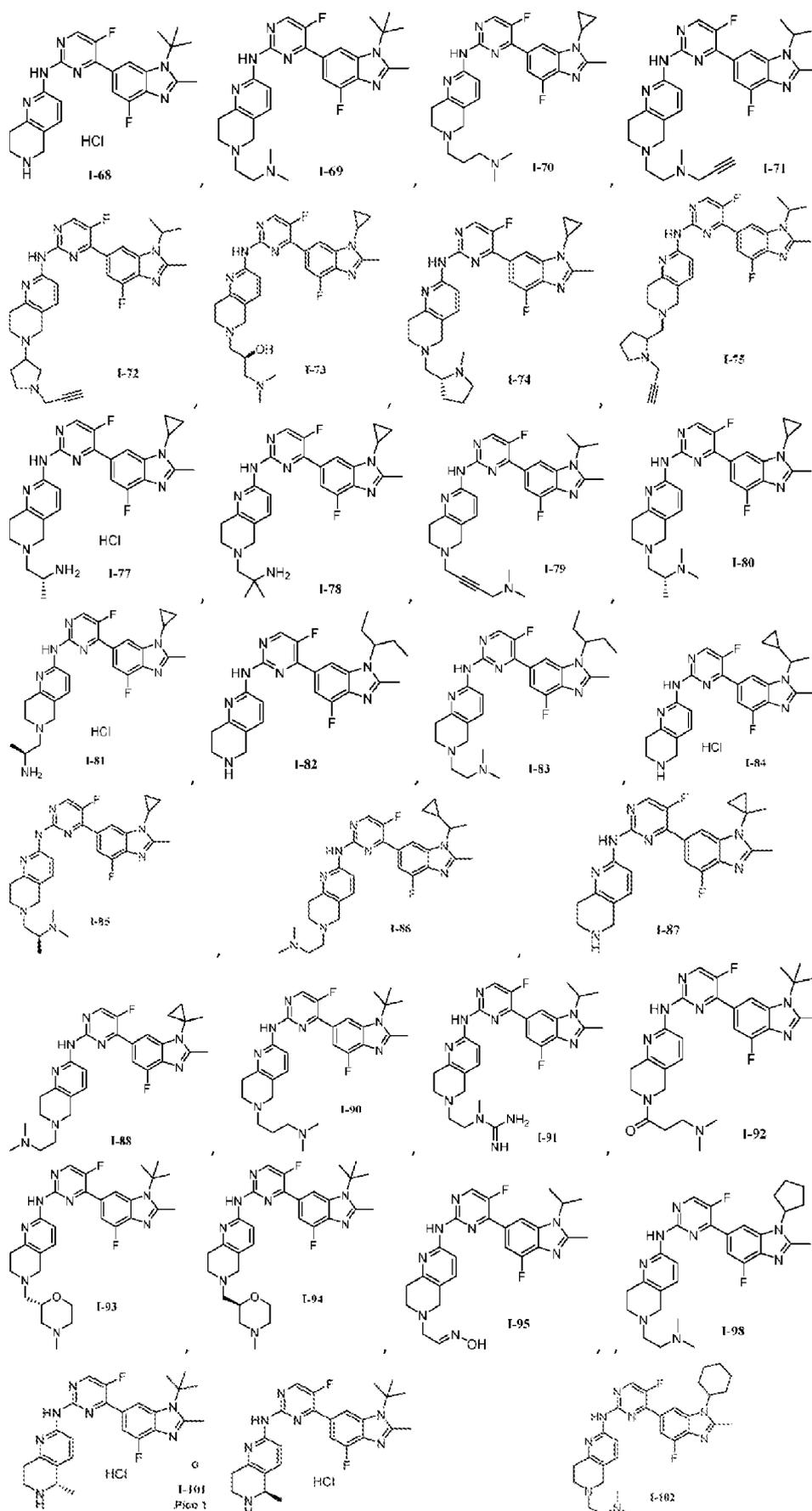
25 En el compuesto I, preferiblemente, R^{27a} y R^{27b} son independientemente alquilo C₁-C₆.

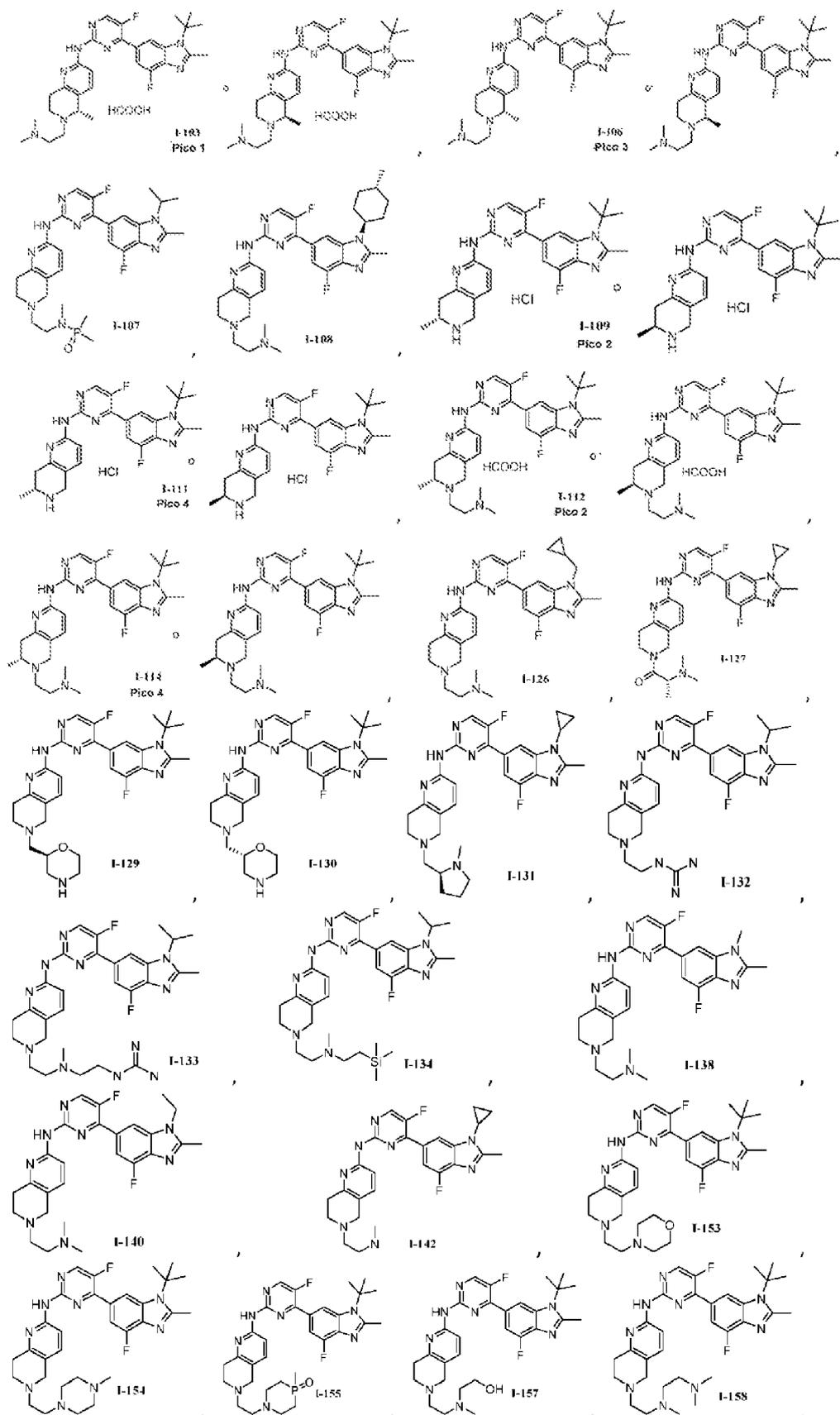
En el compuesto I, preferiblemente, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno; o R^{6c} y R^{6d} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo.

Preferiblemente, el compuesto I en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en









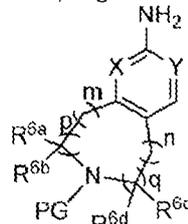
elección del grupo protector apropiado, pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. El proceso químico del grupo protector puede referirse a Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley & Sons, 1991, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

5 El método de preparación descrito en la presente memoria puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, que puede seleccionarse fácilmente por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Un disolvente adecuado no reacciona sustancialmente con los materiales de partida, compuestos intermedios o productos a la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción descrita. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción puede variar desde el punto de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de múltiples disolventes. Dependiendo de una etapa de reacción específica, se puede seleccionar el disolvente adecuado para la etapa de reacción específica.

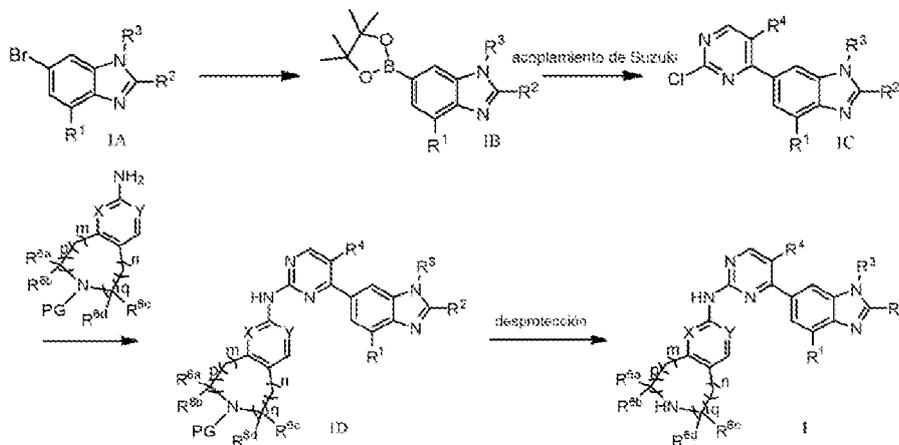
Sobre esta base, de manera particularmente preferible (pero no limitado a reactivos y disolventes en las condiciones de reacción), la presente invención proporciona además un método de preparación para el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, que es uno cualquiera de los siguientes procedimientos:

Método 1:

15 cuando R^5 es hidrógeno, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende llevar a cabo una reacción de acoplamiento de Suzuki para dar 1C, seguido de llevar a cabo un acoplamiento de Buchwald

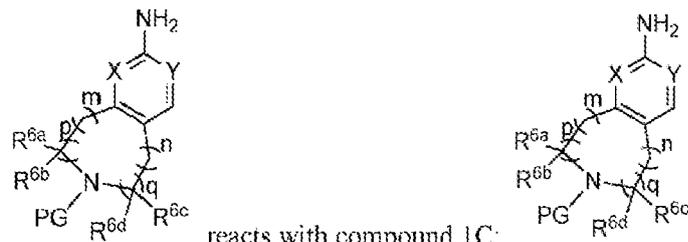


con el compuesto representado por la fórmula 1C y para eliminar el grupo protector y dar el compuesto representado por la fórmula I; el PG en el compuesto representado por la fórmula 1D es un grupo protector;



20 en donde X, Y, m, n, p, q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

el PG en el compuesto representado por la fórmula 1D puede ser diversos grupos protectores de amino convencionales en la técnica, preferiblemente Boc, con el fin de hacer que ciertos grupos reactivos (por ejemplo, grupo amino) no participen en la reacción cuando



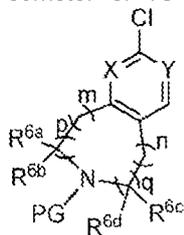
25 la condición de la reacción de desprotección puede ser condiciones de eliminación convencionales para diversos grupos protectores en la técnica, por ejemplo, condiciones de reacción de hidrólisis, condiciones de reacción de hidrólisis de amina, condiciones de reacción de hidrogenación, y similares;

después de la finalización de la reacción de desprotección, que comprende además preferiblemente un postratamiento; el método y la condición del postratamiento pueden ser métodos y condiciones convencionales para el tratamiento posreacción en la técnica, que comprende preferiblemente lavar el sistema de reacción, secar, filtrar, evaporar hasta sequedad; luego realizar cromatografía en columna; o, el sistema de reacción se destila para eliminar el disolvente, se lava, se filtra; o, el sistema de reacción se destila para eliminar el disolvente, se somete a cromatografía de capa fina;

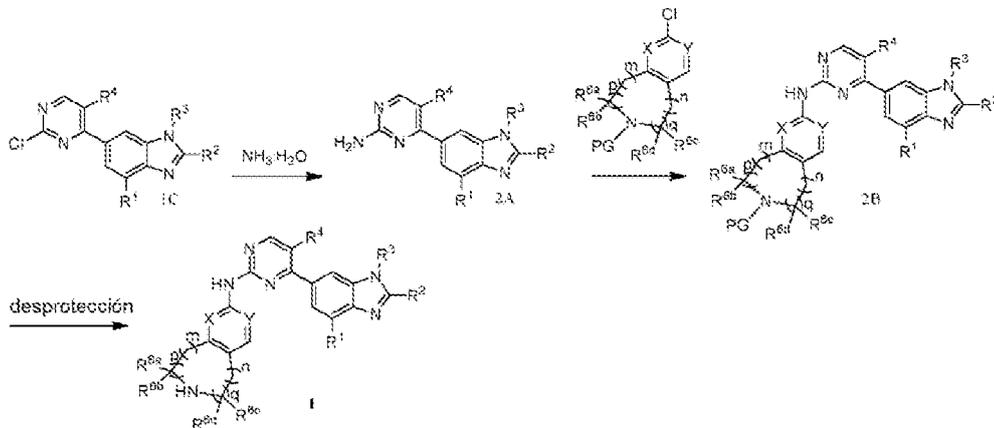
- 5
- la condición de la reacción de sustitución o la reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición puede ser diversas condiciones convencionales de dichas reacciones en la técnica; la reacción de sustitución puede llevarse a cabo calentando o presurizando o catalizando con ácido-base, etc.;
- 10 en donde, la condición de cada etapa de reacción en la ruta de reacción se puede llevar a cabo según las condiciones convencionales de tales reacciones en la técnica;

Método 2:

cuando R⁵ es hidrógeno, un método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende someter el 1C obtenido según el método 1 a una reacción de amonólisis, después hacer reaccionar con



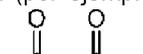
- 15 para dar 2B, seguido de la eliminación del grupo protector para dar el compuesto representado por la fórmula I;

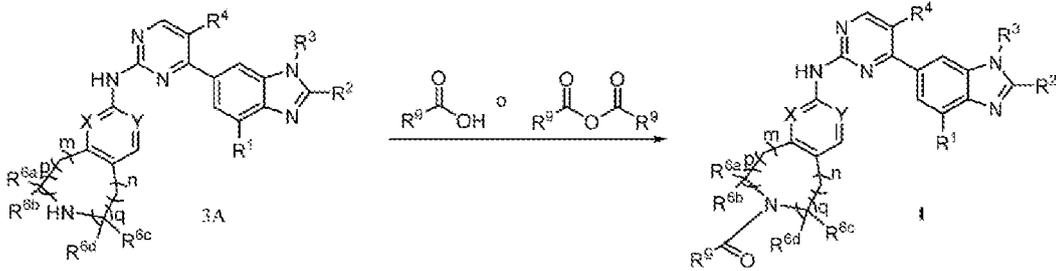


en donde X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son como se definen anteriormente;

método 3:

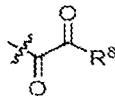
20 cuando R⁵ es , y R⁹ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, diclorometano y DMF), en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, HOBt y EDCI), llevar a cabo una reacción de condensación con el compuesto 3A y

25  o  para dar compuesto I; la condición de la reacción de condensación puede ser condiciones convencionales en la técnica;

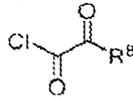


X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁹, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

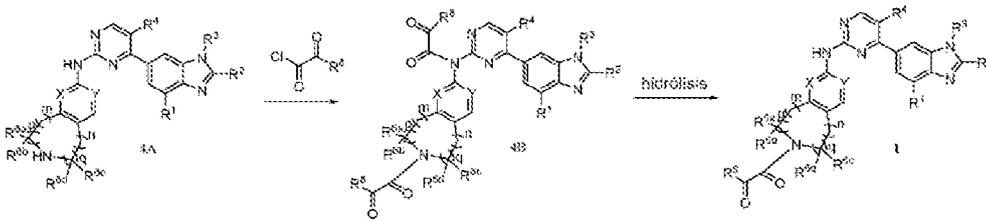
método 4:



5 cuando R⁵ es el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano), en presencia de la base (por ejemplo, piridina), hacer reaccionar



el compuesto 4A con para dar el compuesto 4B, seguido de llevar a cabo la reacción de hidrólisis para dar el compuesto I; las condiciones de la reacción de amida y la reacción de hidrólisis pueden ser condiciones convencionales en la técnica;

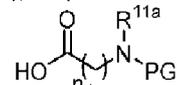


10 X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R⁸ se definen como anteriormente;

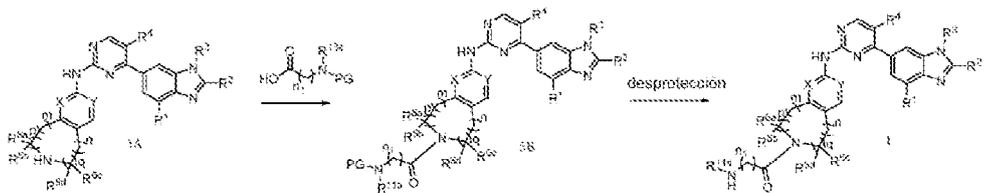
método 5:



15 cuando R⁵ es R⁹ es alquilo C₁-C₆ sustituido o cicloalquilo C₃-C₈, y el sustituyente es , cuando R^{13b} es H, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, diclorometano y DMF), en presencia de agente de

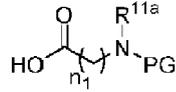


condensación (por ejemplo, HOBt y EDCI), hacer reaccionar el compuesto 5A con para dar el compuesto 5B, después eliminar el grupo protector del grupo amino para dar el compuesto I; la condición de la reacción de amida y la reacción de desprotección pueden ser condiciones convencionales en la técnica; R^{11a}NH-(CH₂)_{n1}-C(=O)- es R⁵; -(CH₂)_{n1}- es el alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido;



20 X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, n₁, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{11a} se definen como anteriormente;

PG en el compuesto representado por la fórmula 5B puede ser diversos grupos protectores de amino convencionales en la técnica, preferiblemente Boc, con el fin de hacer que ciertos grupos reactivos (por ejemplo, grupo amino) no



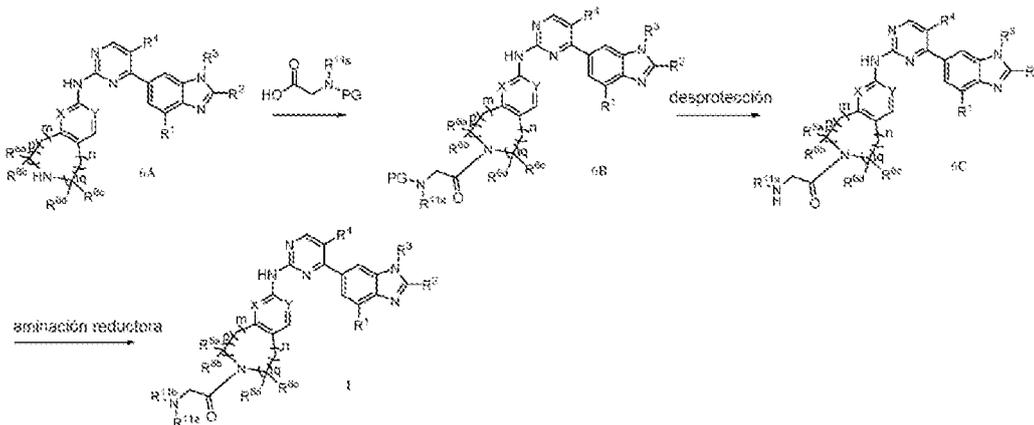
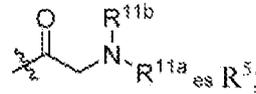
participen en la reacción cuando reacciona con el compuesto 5A;

método 6:

5 cuando R^5 es R^9 , R^9 es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, el sustituyente es $\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})\text{R}^{11\text{b}}$, y ni $\text{R}^{11\text{a}}$ o $\text{R}^{11\text{b}}$ es H, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, diclorometano y DMF), en presencia de

10 agente de condensación (por ejemplo, HOBt y EDCI), hacer reaccionar el compuesto 6A con $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})\text{PG}$ para dar el compuesto 6B, después eliminar el grupo protector del grupo amino y llevar a cabo la aminación reductora para dar el compuesto I; las condiciones de la reacción de amida, la reacción de desprotección y la aminación reductora

pueden ser condiciones convencionales en la técnica;



X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{11a} y R^{11b} se definen como anteriormente;

15 El PG en el compuesto representado por la fórmula 6B puede ser diversos grupos protectores de amino convencionales en la técnica, preferiblemente Boc, con el fin de hacer que ciertos grupos reactivos (por ejemplo, un

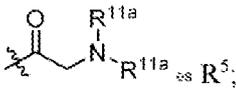
grupo amino) no participen en la reacción cuando reacciona con el compuesto 6A;

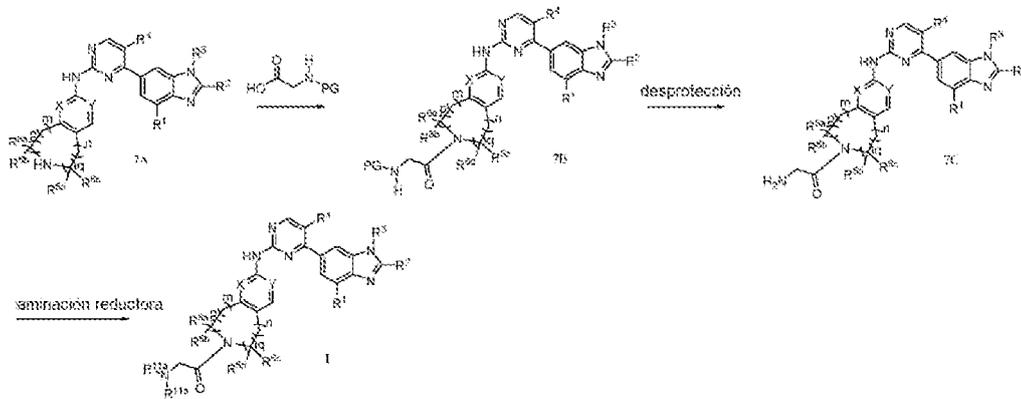
método 7:

20 cuando R^5 es R^9 , R^9 es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido y el sustituyente es $\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})\text{R}^{11\text{b}}$, $\text{R}^{11\text{a}}$ y $\text{R}^{11\text{b}}$ son iguales, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,4-dioxano, diclorometano y DMF), en presencia de

agente de condensación (por ejemplo, HOBt y EDCI), hacer reaccionar el compuesto 7A con $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})\text{PG}$ para dar el compuesto 7B, después eliminar el grupo protector del grupo amino y llevar a cabo la aminación reductora para dar

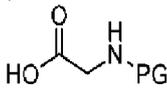
el compuesto I; las condiciones de la reacción de amida, la reacción de desprotección y la aminación reductora pueden

ser condiciones convencionales en la técnica; 



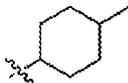
X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{11a} se definen como anteriormente;

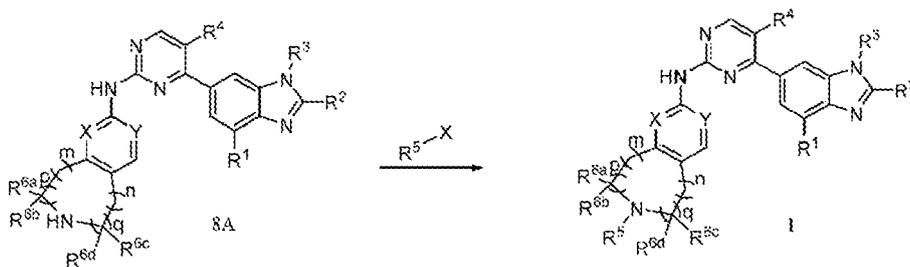
- 5 El PG en el compuesto representado por la fórmula 7B puede ser diversos grupos protectores de amino convencionales en la técnica, preferiblemente Boc, con el fin de hacer que ciertos grupos reactivos (por ejemplo, un

grupo amino) no participen en la reacción cuando  reacciona con el compuesto I;

método 8:

cuando R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo,

- 10 , y heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico (por ejemplo DMF y/o 1,4-dioxano), en presencia de base (por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina), llevar a cabo la reacción de sustitución con el compuesto 8A y R⁵-X para dar el compuesto I; las condiciones de la reacción de sustitución pueden ser condiciones convencionales en la técnica; X es halógeno (por ejemplo bromo) o CH₃SO₃⁻;

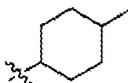


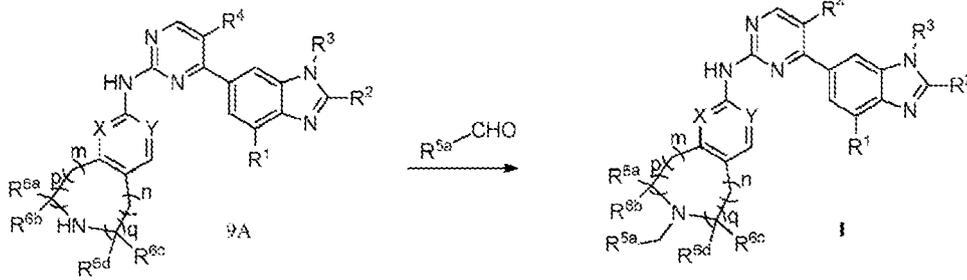
15

X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

método 9:

cuando R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo,

- 20 , o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dicloroetano, metanol y dioxano), en presencia de un agente reductor (por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio y/o cianoborohidruro de sodio), llevar a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto 9A y R^{5a}-CHO para dar el compuesto I; la condición de la reacción de aminación reductora puede ser condiciones convencionales en la técnica; R^{5a}CH₂- es R⁵;



X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

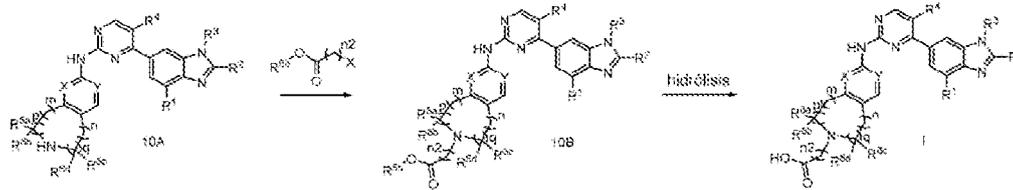
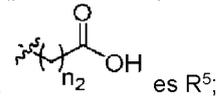
método 10:

cuando R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido, el sustituyente



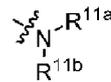
5 es R^{12} , y R¹² es hidroxilo, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en DMF, diclorometano y 1,4-dioxano), en presencia de base (por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina), llevar a cabo la reacción de sustitución con el compuesto 10A y R^{5b}-OC(=O)-(CH₂)_{n2}-X para dar el compuesto I; la condición de la reacción de sustitución y la reacción de hidrólisis pueden ser condiciones convencionales en la técnica; X es halógeno (por ejemplo, bromo) o CH₃SO₃-; R^{5b} es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo); -(CH₂)_{n2} es el alquilo C₁-C₆ sustituido (puede ser alquilo ramificado o alquilo

lineal) en R⁵, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido;

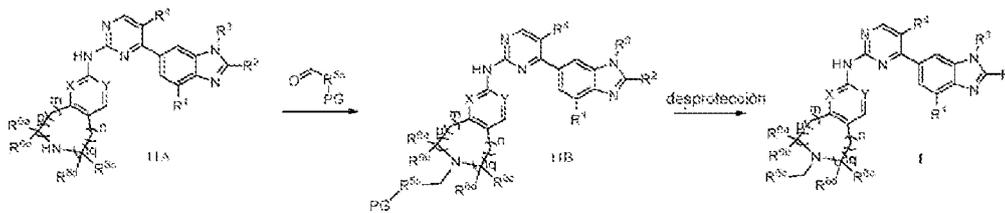


X, Y, Z, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, n₂, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

método 11:



15 cuando R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, el sustituyente es R^{11a} y R^{11b} (en donde al menos uno de R^{11a} y R^{11b} es hidrógeno) o hidroxilo, o, heterocicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dicloroetano, metanol y/o dioxano), en presencia de agente reductor (por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio y/o cianoborohidruro de sodio), llevar a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto 11A y PG-R^{5c}-CHO, eliminar después el grupo protector para dar el compuesto I; las condiciones de la reacción de aminación reductora y la reacción de desprotección pueden ser condiciones convencionales en la técnica; R^{5c}CH₂- es R⁵;

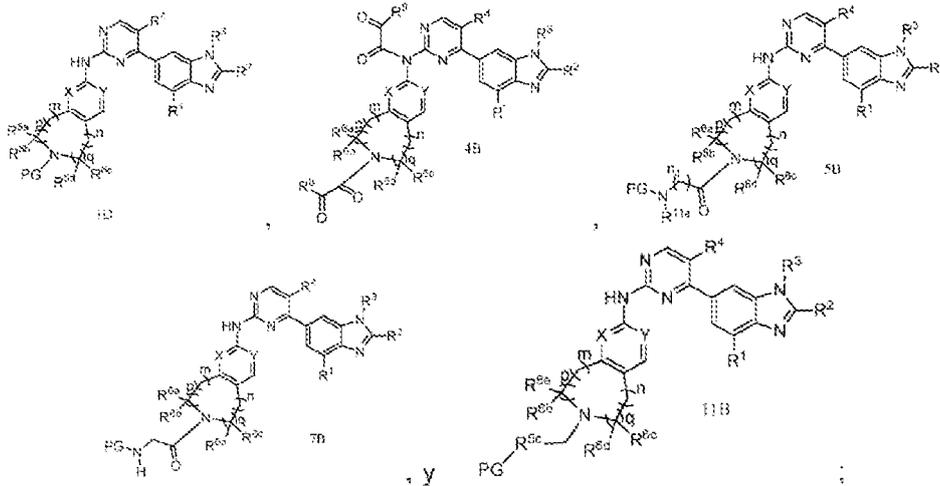


X, Y, Z, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, n₂, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen como anteriormente;

El PG en el compuesto representado por la fórmula 11B puede ser diversos grupos protectores de amino convencionales en la técnica, preferiblemente Boc, con el fin de hacer que ciertos grupos reactivos (por ejemplo, grupo amino) no participen en la reacción cuando PG-R^{5c}-CHO reacciona con el compuesto 11A.

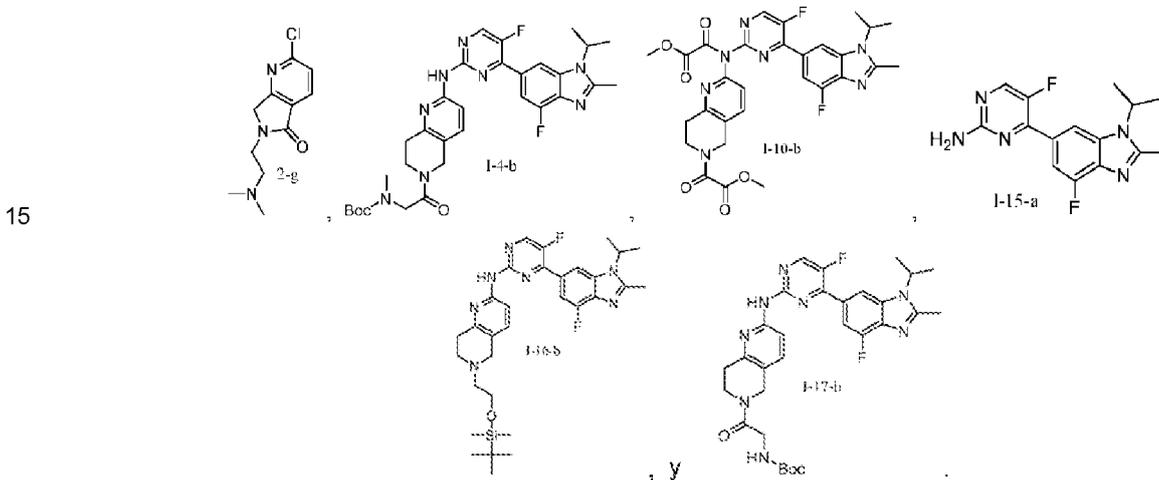
5 Después de completar el método de preparación para el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, se realiza preferiblemente el postratamiento; los métodos y condiciones del postratamiento pueden ser métodos y condiciones convencionales para el tratamiento posreacción en la técnica, que comprende preferiblemente lavar el sistema de reacción, secar, filtrar, evaporar a sequedad, someter después a cromatografía en columna; o, el sistema de reacción se destila para eliminar el disolvente, se lava y se filtra; o el sistema de reacción se destila para eliminar el disolvente, se somete a cromatografía de capa fina.

10 La presente invención también proporciona un compuesto II, que se selecciona del grupo que consiste en



en donde m, n, p, q, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R⁸, R^{11a}, n₁ y PG se definen como anteriormente.

Preferiblemente, el compuesto II se selecciona del grupo que consiste en



15 La presente invención también proporciona el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno asociado con una regulación anormal del ciclo celular; el "trastorno asociado con una regulación anormal del ciclo celular" es preferiblemente un "trastorno asociado con una anomalía de la quinasa dependiente de ciclina (preferiblemente CDK4 y/o CDK6)", más preferiblemente un tumor, lo más preferiblemente un tumor maligno (por ejemplo, cáncer de mama).

20 La presente invención también proporciona el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo para su uso para tener actividad inhibidora de células tumorales; la célula tumoral es preferiblemente una célula cancerosa; la célula cancerosa es preferiblemente una célula de cáncer de mama; la célula de cáncer de mama se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en células de cáncer de mama MCF-7, T-47D y ZR-75-1.

La presente invención también proporciona una composición, que comprende el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo, y al menos un excipiente farmacéutico.

5 La dosis del compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo puede ser una dosis terapéuticamente eficaz.

La selección del excipiente farmacéutico varía dependiendo de la vía de administración y de la característica de acción, generalmente pueden ser cargas, diluyentes, adhesivos, agentes humectantes, desintegrantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, etc. que son convencionales en la técnica.

10 La vía de administración de la composición farmacéutica puede ser administración oral, inyección (intravenosa, intramuscular, subcutánea e intracoronaria), administración sublingual, administración bucal, administración rectal, administración transuretral, administración transvaginal, administración nasal, administración inhalada o administración tópica, preferiblemente administración oral.

En la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos en la descripción y las reivindicaciones de la invención tienen los siguientes significados:

15 El término "halógeno" es preferiblemente flúor, cloro, bromo, yodo, más preferiblemente flúor.

El término "alquilo C₁-C₂₀" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. El alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de un sustituyente descrito en la presente invención. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), n-propilo (n-Pr, -CH₂CH₂CH₃), isopropilo (i-Pr, -CH(CH₃)₂), n-butilo (n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilpropilo o isobutilo (i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), 1-metilpropilo o sec-butilo (s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), *terc*-butilo (t-Bu, -C(CH₃)₃), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4-metilpentilo (-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃), 3-metilpentilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilpentilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃), 3,3-dimetilbutilo (-CH₂CH₂CH₂(CH₃)₂CH₃), 2,2-dimetilbutilo (-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), *n*-heptilo, *n*-octilo etc.

30 En la presente invención, el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado no aromático lineal, ramificado o cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El alqueno contiene preferiblemente un doble enlace carbono-carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alqueno C₂₋₁₂" se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. "alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye vinilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La cadena lineal, cadena ramificada o porción cíclica de alqueno puede contener un doble enlace, y si es alqueno sustituido, el alqueno puede estar sustituido.

35 El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Por lo tanto, "alquino C₂₋₁₂" se refiere a un grupo alquino que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. "Alquino C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye pero no se limita a etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinilo.

El término "alcoxi C₁-C₂₀" se refiere a alquilo C₁-C₂₀ conectado por el átomo de oxígeno; el alquilo C₁-C₂₀ se define como anteriormente.

El término "alquitio C₁-C₂₀" se refiere a alquilo C₁-C₂₀ conectado por el átomo de azufre; el alquilo C₁-C₂₀ se define como anteriormente.

45 El término "sililo C₁-C₂₀" se refiere a alquilo C₁-C₂₀ conectado por el átomo de silicio; el alquilo C₁-C₂₀ se define como anteriormente.

El término "cicloalquilo C₃-C₁₂" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono formadores de anillo, puede estar saturado o parcialmente insaturado (contiene 1 o 2 dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado), y no contiene heteroátomo; que incluye un monociclo que contiene de 3 a 12 átomos de carbono o un biciclo o triciclo que contiene de 7 a 12 átomos de carbono (que incluye anillo espiro, anillo en puente y anillo condensado); en donde uno o más de un átomo de hidrógeno en el anillo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de un sustituyente descrito en la presente memoria, y los átomos de carbono pueden oxidarse. Un anillo de carbono bicíclico que contiene de 7 a 12 átomos puede ser un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y un anillo de carbonos bicíclico que contiene 9 o 10 átomos puede ser un sistema bicíclico [5,6] o [6,6]. El grupo cicloalquilo adecuado incluye, pero no se limita a, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopentil-1-

enilo, 1-ciclopentil-2-enilo, 1-ciclopentil-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohexil-1-enilo, 1-ciclohexil-2-alqueno, 1-ciclohexil-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclononilo, cicloundecilo, ciclododecilo, adamantilo etc. Dependiendo de la estructura, el cicloalquilo puede ser un grupo monovalente o divalente, es decir cicloalquileo.

5 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de 3 a 10 miembros (que incluye anillo
 10 espiro, anillo con puente y anillo condensado) que contiene de 1 a 6 heteroátomos (seleccionados del grupo que
 consiste en N, S, B, P, Si, O y Se), en donde cada anillo puede contener uno o más de un doble enlace, pero ninguno
 de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado; el heteroátomo puede estar sustituido o no
 sustituido, y el átomo de N puede estar cuaternizado. El sistema heterocíclico puede estar unido a la estructura
 principal a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar un compuesto estable. Uno o más de un
 15 átomo de hidrógeno en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de un sustituyente
 descrito en la presente memoria. Por ejemplo, monociclo de 3 a 7 miembros (1 a 6 átomos de carbono y 1 a 3
 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, P, B, Si, S y Se, en donde N, S, B, P o Se está
 opcionalmente sustituido con uno o más de un átomo de oxígeno para formar grupos como NO, NO₂, BOH, SO, SO₂,
 PO, PO₂ y SeO, mientras tanto el grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente con -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=N)-; el
 grupo -SH₂- puede reemplazarse opcionalmente con -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=N)- o -S(=N)₂-; cuando el anillo es un
 anillo de 3 miembros, solo hay un heteroátomo), o un anillo bicíclico formado por 7 a 10 átomos (4 a 9 átomos de
 20 carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, P, B, Si y S, en donde N, S, B o P está
 opcionalmente sustituido con uno o más de un átomo de oxígeno para formar grupos como NO, NO₂, BOH, SO, SO₂,
 PO, PO₂, SeO, mientras tanto el grupo -CH₂- puede reemplazarse opcionalmente con -C(=O)-. Dependiendo de la
 estructura, el grupo heterocíclico puede ser un grupo monovalente o divalente, es decir, heterociclieno. En algunas
 realizaciones, el átomo de N en el heterociclo que contiene nitrógeno puede oxidarse para formar óxido de nitrógeno.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema aromático monocíclico o policíclico de 3 a 10 miembros que contiene
 de 1 a 6 heteroátomos (seleccionados del grupo que consiste en N, S, B, P, Si, O y Se, en donde el anillo
 25 heteroaromático bicíclico, el anillo heteroaromático tricíclico o el sistema de anillo heteroaromático tetracíclico forma
 el anillo en una forma condensada, y en donde N, S, B, P o Se está opcionalmente sustituido con uno o más de un
 átomo de oxígeno para formar grupos como NO, NO₂, BOH, SO, SO₂, PO, PO₂ y SeO, el átomo de N puede estar
 cuaternizado, uno o más de un átomo de hidrógeno en el anillo está opcionalmente sustituido independientemente
 con uno o más de un sustituyente descrito en la presente memoria. El heteroarilo puede estar unido a la estructura
 principal a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar un compuesto estable. Heteroarilo incluye,
 30 pero no se limita a, monociclo formado por 3 a 7 átomos, o anillo bicíclico formado por 7 a 10 átomos, o anillo tricíclico
 formado por 10 a 15 átomos. Un anillo bicíclico que contiene de 7 a 10 átomos puede ser un sistema bicíclico [4,5],
 [5,5], [5,6] o [6,6], el anillo tricíclico que contiene de 10 a 15 átomos puede ser un sistema tricíclico [5,5,6], [5,7,6] o
 [6,5,6]. Dependiendo de la estructura, el heteroarilo puede ser un grupo monovalente o divalente, es decir,
 heteroarileno. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 2-furilo, 3-furilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo,
 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-
 35 metilisoxazol-5-ilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, pirimidin-
 5-ilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo),
 triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo,
 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiodiazolilo, 1,3,4-tiodiazolilo, 1,2,5-
 40 tiodiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirazinilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, imidazo[1,5-a]piridin-6-ilo,
 bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, indolilo (por
 ejemplo 2-indolilo), purinilo, quinolilo (2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), isoquinolinilo (por ejemplo 1-
 isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), tetrahidronaftilo, benzopirazolilo, acridinilo, bencimidazolilo,
 benzoindolilo, benzoisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo,
 45 benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopirano, benzoxazinilo,
 benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, o-naftiridinilo, dibenzofuranilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo,
 indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo,
 decahidroindolilo, decahidroisoindolilo, oxazolidindionilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxirano, tea-
 diazobenceno, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo,
 50 piridopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, triazinilo, 2H-pirrol[3,4-c]piridinilo, pirazolo[2',1':2,3]oxazolo[4,5-
 c]piridilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]piridilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-
 b]piridilo, pirazolo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, 1H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]imidazolilo, 1-metil-1H-
 benzo[4,5]tieno[2,3-d]imidazolilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-b]piridilo,
 imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridilo, 1H-benzo[f]imidazo[4,5-b][1,4]tiazepina etc.

55 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de carbono monocíclico, bicíclico y tricíclico, en donde al menos un
 sistema de anillo es aromático, cada sistema de anillo contiene de 3 a 7 átomos, uno o más de un átomo de hidrógeno
 en el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de un sustituyente descrito en la
 presente memoria. El término "arilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo aromático", por ejemplo, pero
 no se limita a, fenilo, naftilo y antraceno. Dependiendo de la estructura, el arilo puede ser un grupo monovalente o un
 60 grupo divalente, es decir, arileno.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada por un ácido orgánico, ácido inorgánico,
 base orgánica o base inorgánica, no tóxico adecuado con compuesto I, que conserva la actividad biológica del
 compuesto I. El ácido orgánico puede ser diversos ácidos orgánicos convencionales en la técnica y capaz de formar

sales, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido naftalensulfónico y ácido salicílico. El ácido inorgánico puede ser un ácido inorgánico convencional diverso en la técnica y capaz de formar sales, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. La base orgánica puede ser una base orgánica convencional diversa en la técnica y capaz de formar sales, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en piridinas, imidazoles, pirazinas, indoles, purinas, aminas terciarias y anilinas. La base orgánica de aminas terciarias es preferiblemente trietilamina y/o *N,N*-diisopropiletilamina. La base orgánica de anilinas es preferiblemente *N,N*-dimetilanilina. La base orgánica de piridinas se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en piridina, metilpiridina, 4-dimetilaminopiridina y 2-metil-5-etilpiridina. La base inorgánica puede ser una base inorgánica convencional diversa en la técnica y capaz de formar sales, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en hidruro de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio, bicarbonato potásico y bicarbonato sódico. El hidruro de metal alcalino es preferiblemente hidruro de sodio y/o hidruro de potasio. El hidróxido de metal alcalino se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. El alcóxido de metal alcalino se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metóxido sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico y *tert*-butóxido sódico.

En la presente invención, el "solvato" se refiere a una sustancia formada por el compuesto I y un disolvente adecuado. El disolvente es preferiblemente agua o un disolvente orgánico.

Sin violar el sentido común en la técnica, las condiciones preferidas anteriores se pueden combinar arbitrariamente, y luego se obtienen realizaciones preferidas de la presente invención.

Los reactivos y materias primas usados en la presente invención están disponibles comercialmente.

El efecto positivo y progresivo de la presente invención es que el compuesto de la presente invención exhibe alta selectividad y alta actividad inhibitoria con respecto a CDK4 y CDK6 a nivel molecular, una excelente actividad inhibitoria con respecto a células de cáncer de mama a nivel celular, e inhibición significativa de proliferación de células tumorales asociada con actividad quinasa dependiente de ciclina a nivel animal. El compuesto también exhibe buena estabilidad con respecto a los microsomas hepáticos de ser humano o ratón, etc., sin inhibición significativa de enzimas metabólicas, buena absorción *in vivo* en ratones y ratas, alta biodisponibilidad y buena capacidad de formación de fármacos.

30 Descripción detallada de la realización preferida

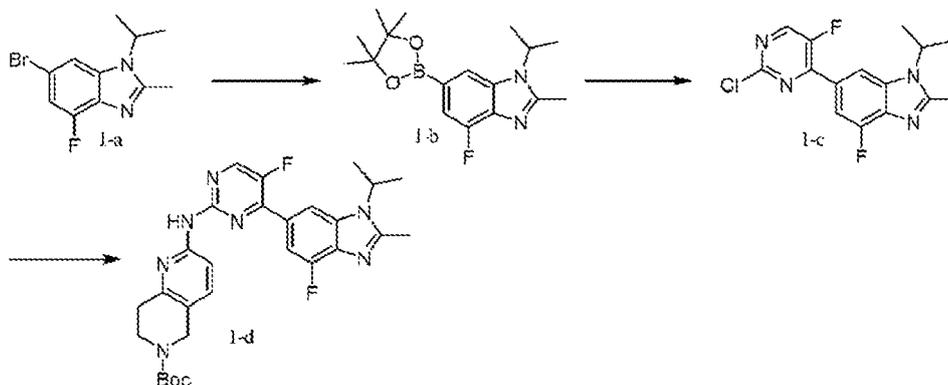
La estructura de todo el compuesto de la presente invención puede identificarse mediante resonancia magnética nuclear (¹H RMN) y/o espectrometría de masas (MS). El desplazamiento químico de ¹H RMN (δ) se registra en PPM (10⁻⁶). La RMN se determinó en un espectrómetro AVANCE-400 de Bruker.

La LC-MS se determinó en un espectrómetro de masas 1200 HPLC/6120 de Agilent.

35 El gel de sílice de capa fina fue una placa de gel de sílice HSGF254 de Yantai Huanghai o GF254 de Qingdao. La cromatografía en columna usa generalmente gel de sílice de malla 200-300 de Yantai Huanghai como vehículo.

Las siguientes realizaciones 76, 89, 96, 97, 99, 100, 104, 110, 113, 115-125, 128, 135-137, 139, 141, 143, 145-152, 156, 159, 161-174, 177-183, 185-191, 193-195, 197, 200 y 212-219 no son según la invención y están presentes para ilustración.

40 Realización de preparación 1



Etapa 1:

Se añadieron 6-bromo-4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*bencimidazol (200 mg, 0,73765 mmol) (compuesto representado por la fórmula 1-a), bis(pinacolato)diboro (280 mg, 1,1 mmol), triciclohexilfosfina (37 mg, 0,1320 mmol), acetato de potasio (218 mg, 2,221 mmol) y acetato de paladio (19 mg, 0,1148 mmol) a sulfóxido de dimetilo (2 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano del 0 al 50 %) para dar el compuesto 4-fluoro-1-isopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol representado por la fórmula 1-b (180 mg, 0,5657 mmol). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=319,2.

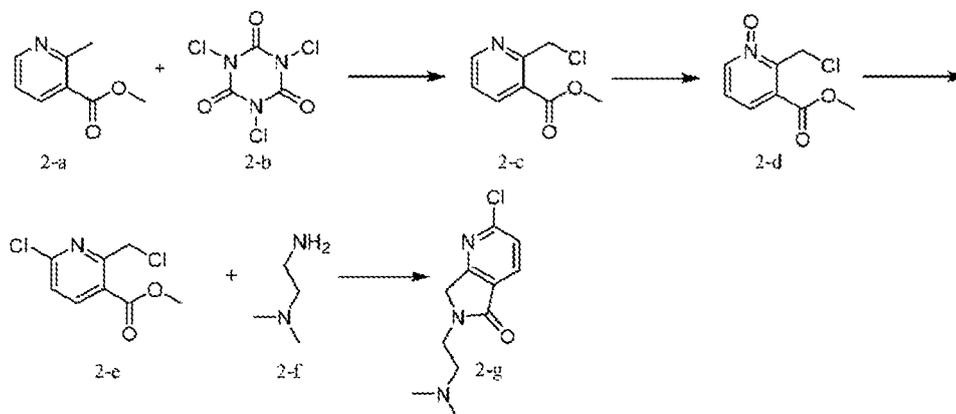
Etapa 2:

Se añadieron 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (110 mg, 0,65880 mmol) (representada por la fórmula 1-b), 4-fluoro-1-isopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol (180 mg, 0,5657 mmol), dicloruro de (bis(trifenilfosfina))paladio (30 mg) a una disolución 2 M de carbonato sódico (1 ml) y éter dimetílico de etilenglicol(3 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró y se recristalizó en acetonitrilo, se filtró para dar el compuesto 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-2-metil-bencimidazol representado por la fórmula 1-c (135 mg, 0,4183 mmol). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=323,2.

Etapa 3:

Se añadieron 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-2-metil-bencimidazol (110 mg, 0,3409 mmol) (representado por la fórmula 1-c), 2-amino-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, 0,3410 mmol), carbonato de cesio (222 mg, 1,1507 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (17 mg, 0,02938 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (13 mg) a 1,4-dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 0-10 %) para dar 2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *terc*-butilo representado por la fórmula 1-d (110 mg, 0,2054 mmol). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺=536,2.

Realización de preparación 2



30 Etapa 1

Se disolvieron 2-metilnicotinato de metilo (1,9 g, 13,0 mmol) (representado por la fórmula 2-a) y ácido tricloroisocianúrico (3,7 g, 16,0 mmol) (representado por la fórmula 2-b) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 2), las fases de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 100 % a 75 %) para dar 2-(clorometil)nicotinato de metilo representado por la fórmula 2-c (1,9 g, 10,3 mmol) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 186.

Etapa 2:

Se disolvieron 2-(clorometil)nicotinato de metilo (1,9 g, 10 mmol) (representado por la fórmula 2-c) y ácido *m*-cloroperóxibenzoico (2 g, 11,6 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano (60 ml x 2), las fases de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato

de etilo = 100 % a 0 %) para dar 1-óxido de 2-(clorometil)nicotinato de metilo representado por la fórmula 2-d (15 g, 7,4 mmol) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 202,2.

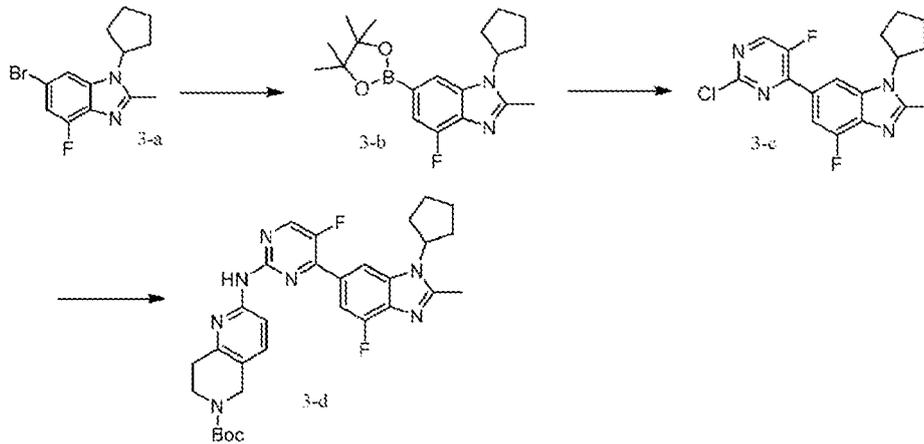
Etapa 3:

5 Se disolvió 1-óxido de 2-(clorometil)nicotinato de metilo (representado por la fórmula 2-d) (1,9 g, 9,4 mmol) en oxiclórico de fósforo (9 ml), la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió y se vertió en agua con hielo. Después se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano (60 ml x 2) y las fases de cloruro de metileno se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 100 %-0 %) para dar 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo representado por la fórmula 2-e (0,88 g, 4,0 mmol) como un sólido amarillo pálido. LC-MS m/z : (M+H)⁺ = 240,2.

Etapa 4:

15 Se disolvieron 6-cloro-2-(clorometil)nicotinato de metilo (representado por la fórmula 2-e) (70 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (representada por la fórmula 2-f) (50 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol = 10/1) para dar 2-cloro-6-(2-(dimetilamino)etil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona representada por la fórmula 2-g (40 mg, 0,17 mmol) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 240,2.

Realización de preparación 3



20 Etapa 1:

25 Se añadieron 6-bromo-4-fluoro-1-ciclopentil-2-metil-bencimidazol (200 mg, 0,6729 mmol) (representado por la fórmula 3-a), bis(pinacolato)diboro (260 mg, 1,1 mmol), triciclohexilfosfina (37 mg, 0,1320 mmol), acetato de potasio (218 mg, 2,221 mmol) y acetato de paladio (19 mg, 0,1148 mmol) a sulfóxido de dimetilo (2 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano de 0-50 %) para dar 4-fluoro-1-ciclopentil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol representado por la fórmula 3-b (180 mg, 0,523 mmol). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 345,2.

Etapa 2:

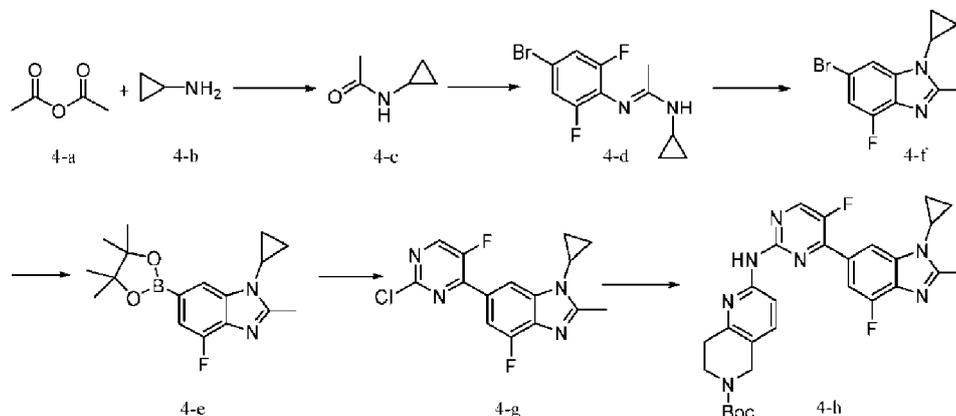
30 Se añadieron 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (110 mg, 0,65880 mmol), 4-fluoro-1-ciclopentil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol (180 mg, 0,523 mmol) (representado por la fórmula 3-b), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (30 mg) a una disolución 2 M de carbonato sódico (1 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (3 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró y se recristalizó desde acetonitrilo para dar 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-ciclopentil-2-metil-bencimidazol representado por la fórmula 3-c (135 mg, 0,37 mmol). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 349,8

Etapa 3:

40 Se disolvió 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-ciclopentil-7-fluoro-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol) (360 mg, 1,03 mmol) (representado por la fórmula 3-c) en 5 ml de dioxano, se añadieron 2-amino-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-metilcarboxilato de terc-butilo (257 mg, 1,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (94 mg, 0,10 mmol), 4,5-

bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (119 mg, 0,21 mmol) y carbonato de cesio (504 mg, 1,55 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 110 °C durante 18 horas. La disolución de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto representado por la fórmula 3-d como un sólido amarillo 340 mg, rendimiento del 82 %. LC-MS: m/z : (M+H)⁺ =548,2.

5 Realización de preparación 4



Etapa 1:

Se disolvieron ciclopropilamina (30 g, 525,5 mmol) y diisopropilacetamida (80 g, 790,6 mmol) en diclorometano (200 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente gota a gota anhídrido acético (115 g, 1126 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se evaporó a presión reducida, después se añadieron acetato de etilo y carbonato potásico (144 g, 1050 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 55 g de *N*-ciclopropilacetamida representada por la fórmula 4-c.

Etapa 2:

Se disolvieron *N*-ciclopropilacetamida (54 g, 544,7 mmol), 4-bromo-2,6-difluoroanilina (54,6 g, 263 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50,8 g, 393 mmol) en tolueno (250 ml), después se añadió lentamente oxloruro de fósforo (40,3 g, 263 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas, se evaporó a presión reducida, se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró, se suspendió con acetato de etilo, se filtró y el sólido se secó para dar 43,6 g de *N*'-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)*N*-ciclopropilacetamidina representada por la fórmula 4-d. LC-MS m/z : (M+H)⁺ =289,1, 291,1.

Etapa 3:

Se disolvió *N*'-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-*N*-ciclopropilacetamidina (43,6 g, 151 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml), se añadió lentamente *tert*-butóxido potásico (28 g, 249,5 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadieron 1,5 l de agua, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y se destiló a presión reducida para eliminar el agua, después se suspendió con un disolvente mixto de diclorometano/éter de petróleo = 1/2, y se filtró para dar 35g de 6-bromo-1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-bencimidazol representado por la fórmula 4-f. LC-MS m/z : (M+H)⁺ =269,1, 271,1.

Etapa 4:

Se disolvieron 6-bromo-1-ciclopropil-4-fluoro-2-metilbencimidazol (15 g, 55,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (16 g, 63 mmol), acetato de potasio (10 g, 102 mmol), triciclohexilfosfina (1,5 g, 5,3 mmol) y acetato de paladio (1 g, 4,45 mmol) en DMSO (60 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 80 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar un producto en bruto, que se suspendió con acetato de etilo. El producto parcial se recogió por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/diácido etílico = 100 % a 25 %) para obtener producto parcial, el producto se combinó para dar 5 g de 1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol representado por la fórmula 4-e. LC-MS m/z : (M+H)⁺ =317,2.

Etapa 5:

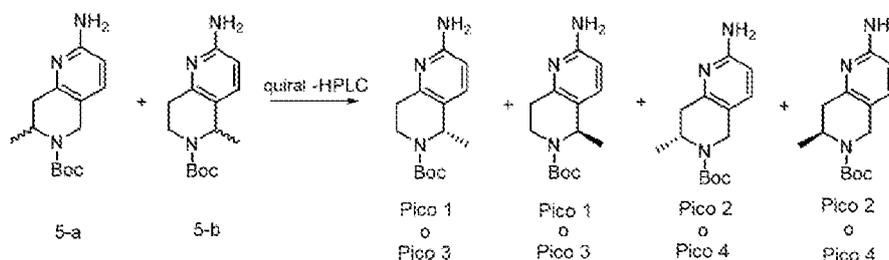
Se disolvieron 1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencimidazol (5 g, 15,8 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (3 g, 18,0 mmol), carbonato de sodio (3 g, 28,3 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (550 mg, 0,83 mmol) en una disolución mixta de éter dimetílico de etilenglicol (70 ml)

y agua (10 ml), la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 80 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el éter dimetílico de etilenglicol se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar un producto en bruto, que se suspendió con acetonitrilo, se filtró y se secó para dar 4,5 g de 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-bencimidazol representado por 4-g. LC-MS m/z : (M+H)⁺ = 321,2.

Etapa 6:

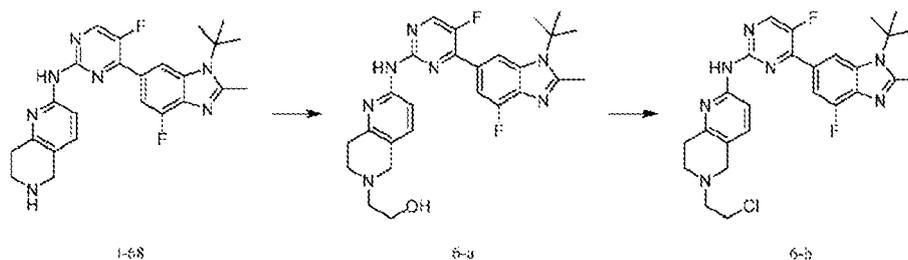
Se disolvieron 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-1-ciclopropil-4-fluoro-2-metilbencimidazol (4,5 g, 14 mmol), 2-amino-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (3,8 g, 15 mmol), carbonato de cesio (9 g, 27,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (900 mg, 0,98 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (500 mg, 0,86 mmol) en dioxano (100 ml), la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 90 °C durante 16 horas, después se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente, se diluyó con un disolvente mixto de diclorometano y metanol, se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100 % a 90 %) para dar 7 g de 2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo representado por 4-h. LC-MS m/z : (M+H)⁺ = 534,2.

Realización de preparación 5



La mezcla de 2-amino-7-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo y 2-amino-5-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (representado por la fórmula 5-a y 5-b, suministrado por KERMANDA) (3,0 g, 11,4 mmol) se aisló mediante preparación en fase líquida quiral para dar cuatro isómeros, que fueron 2-amino-5-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (pico 1, 0,5658 g), 2-amino-5-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (pico 3, 0,6884 g), 2-amino-7-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (pico 2, 0,4281 g), 2-amino-7-metil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (pico 4, 0,6460 g). LC-MS m/z : (M+H)⁺ = 264,2.

25 Realización de preparación 6:



Etapa 1:

Se añadieron DIPEA (1,757 g, 13,59 mmol) y 2-bromoetanol (1,446 g, 11,57 mmol) a una suspensión de *N*-(4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (1,3 g, 2,892 mmol) (representada por la fórmula 1-68) en DMF anhidra (22 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas. La TLC monitorizó que la mayoría de las materias primas ya habían reaccionado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de agua. El sólido precipitado se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó al vacío para dar un sólido amarillo 2-((4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)etanol representado por la fórmula 3-b (1,1 g, 2,229 mmol) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,40 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,95 (dd, *J* = 10,7, 4,6 Hz, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 1,91 (s, 9H).

LC-MS m/z : (M+H)⁺ = 494,2.

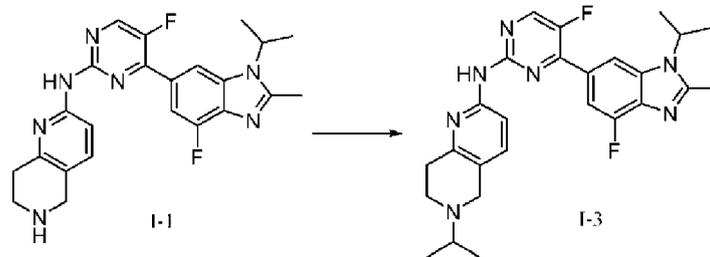
Etapa 2:

Se añadió cloruro de tionilo (7,954 g, 66,86 mmol) a una suspensión de 2-(2-((4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)etanol (1,1 g, 2,229 mmol) (representado por la fórmula 6-a) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LCMS monitorizó que la reacción estaba completa. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo sólido se disolvió en 100 ml de disolvente mixto de diclorometano y metanol (10:1, v/v). La fase orgánica se lavó hasta neutralidad con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después se lavó con salmuera saturada (50 ml x 2). La fase orgánica separada se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa biotage (metanol/diclorometano = 1 % a 5 %, v/v, columna de gel de sílice de 10 g) para dar un sólido amarillo de *N*-(4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-(2-cloroetil)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina (600 mg, 1,172 mmol) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,41 - 8,36 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 3,00 - 2,90 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 1,91 (s, 9H).

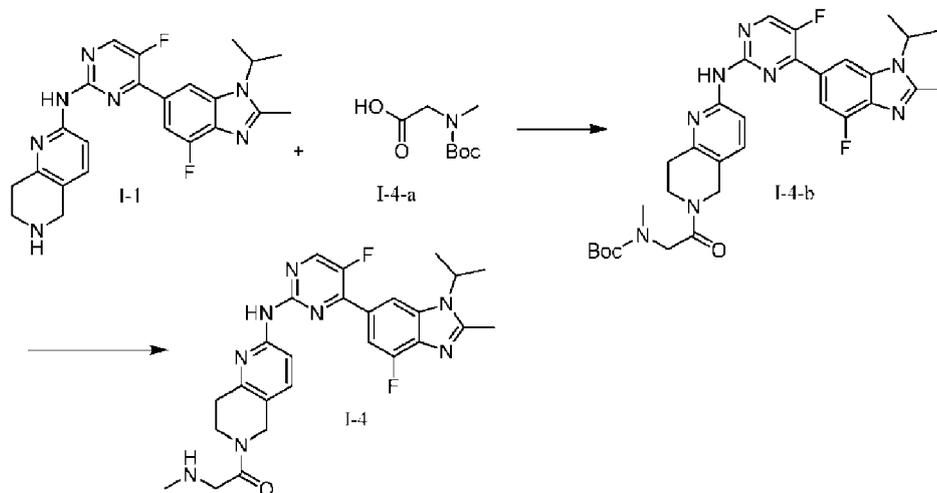
LC-MS m/z : (M+H) $^+$ = 512,2.

Realización 3:



Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (70 mg, 0,1607 mmol) (representada por la fórmula I-1), 2-bromopropano (40 mg, 0,32523 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (50 mg) a 1 ml de DMF, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol del 0 al 10 %) para dar *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-6-isopropil-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina representada por I-3 (30 mg, 0,06281 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 4,82-4,89 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,81 (a, 4H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,64 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz), 1,08 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz). LC-MS m/z : (M+H) $^+$ = 478,2.

Realización 4:



Etapa 1:

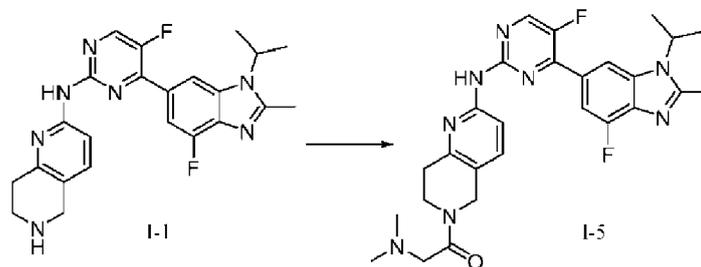
Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), *N*-*boc*-sarcosina (46 mg, 0,24312 mmol) (representada por la fórmula I-3-a), HOBt (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol del 0 al 10 %) para dar *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoetil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo representado por la fórmula I-4-b (50 mg, 0,08241 mmol). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 607,2.

5 Etapa 2:

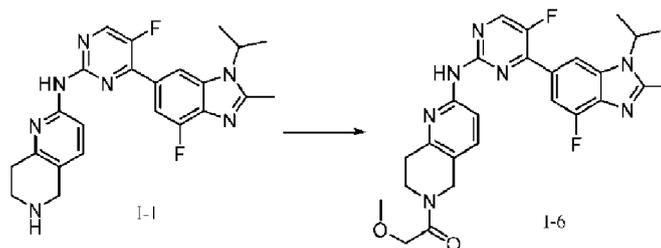
Se añadió *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoetil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,08241 mmol) (representado por la fórmula I-4-b) a una disolución de HCl 2 M/MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se concentró para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-(metilamino)etanona representada por la fórmula I-4 (30 mg, 0,05922 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96-8,97 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,8 Hz), 5,16-5,23 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,08 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,92 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,37-3,38 (m, 2H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (d, 3H, *J* = 2,8 Hz), 1,84 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 507,2.

Realización 5:



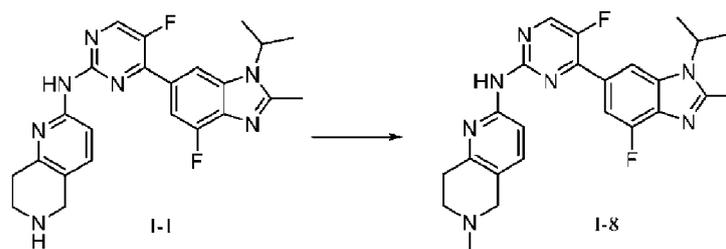
Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), *N,N*-dimetilglicina (20,5 mg, 0,199 mmol), HOBT (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol del 0 al 10 %) para dar 2-(dimetilamino)-1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)etanona representada por la fórmula I-5 (10 mg, 0,01921 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,26-8,30 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,86-4,90 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,92 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,00 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,92 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,74 (d, 6H, *J* = 7,2 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 521,2.

25 Realización 6:



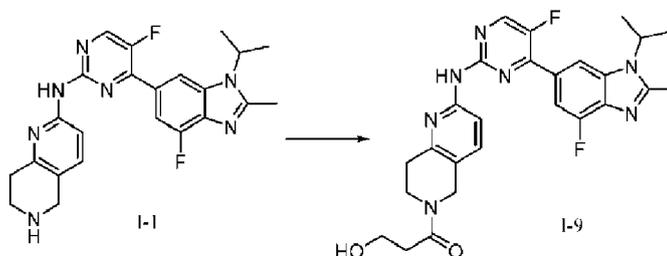
Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), ácido 2-metoxiacético (18 mg, 0,1998 mmol), HOBT (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol del 0 al 10 %) para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-metoxietanona (60 mg, 0,1182 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,87-4,96 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,92 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,82 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,46 (s, 1,8H), 3,44 (s, 1,2H), 2,98 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,93 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,71 (s, 3H), 1,73 (d, 6H, *J* = 7,6 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 508,2.

Realización 8:



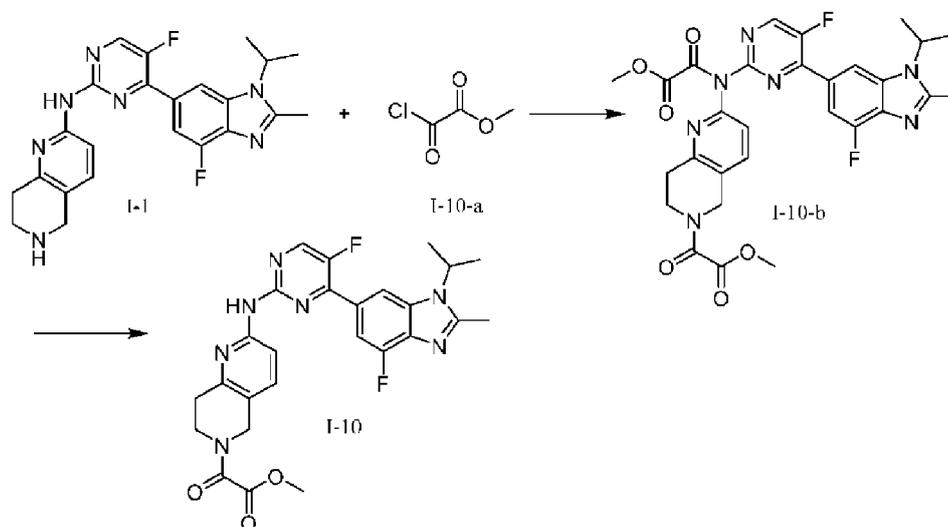
Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), formaldehído acuoso (20 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (128 mg) a 3 ml de dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-benzoimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-6-metil-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-8 (40 mg, 0,08899 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,22 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,85-4,96 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,98-3,03 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, *J* = 7,2 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 450,2.

Realización 9:



Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), ácido 3-hidroxipropiónico (18 mg, 0,1998 mmol), HOBt (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-3-hidroxiacetona (8 mg, 0,01576 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 8,70 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 7,60-7,63 (m, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 2H), 2,91 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,80 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,63 (m, 2H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 508,2.

Realización 10:



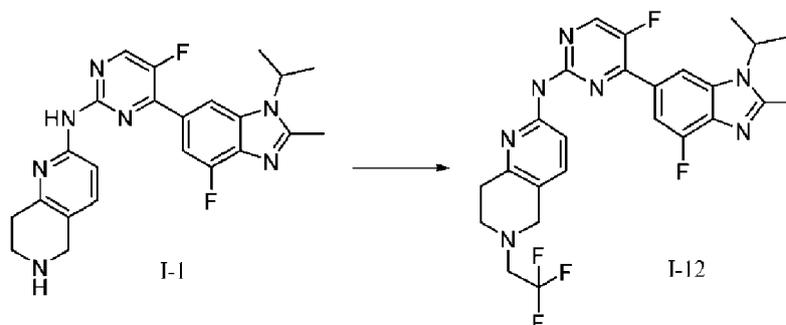
Etapa 1:

Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-1), piridina (120 mg, 1,517 mmol), cloruro de metiloxalilo (50 mg, 0,40813 mmol) (representada por la fórmula I-10-a) a 10 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-(2-metoxi-2-oxoacetil)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoacetato de metilo representado por la fórmula I-10-b (100 mg, 0,1646 mmol). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 608,2.

Etapa 2:

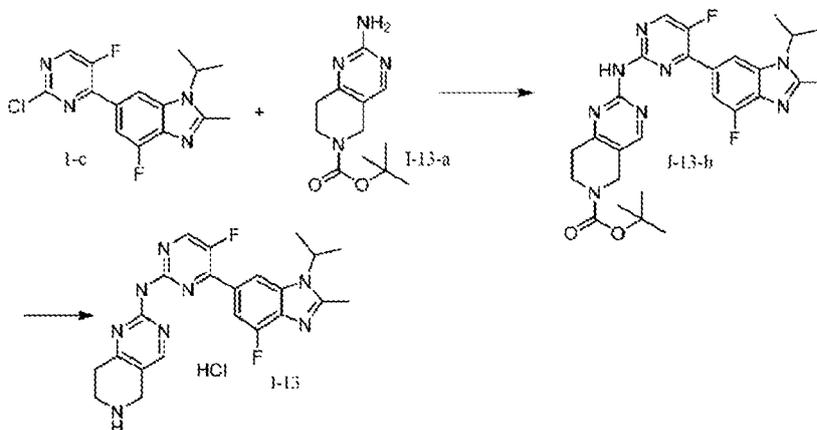
Se añadieron 2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-(2-metoxi-2-oxoacetil)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (100 mg, 0,1646 mmol) (representado por la fórmula I-10-b), hidróxido de litio (40 mg) y agua (0,5 ml) a 3 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoacetato de metilo representado por la fórmula I-10 (70 mg, 0,1342 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8,32 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,14-8,18 (m, 1H), 7,61-7,72 (m, 2H), 4,82-4,89 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,87-3,88 (m, 4H), 3,75 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 2,88-2,92 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 522,2.

Realización 12:



Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,18 mmol) (representada por la fórmula I-1), metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (60 mg, 0,26 mmol) y diisopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después, la disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se disolvió en diclorometano, se trató con ultrasonidos durante 30 minutos, se filtró, se enjuagó con diclorometano y el residuo se disolvió en metanol, se trató con ultrasonidos durante 30 minutos y después se filtró para dar *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-12 (45 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 8,31 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 7,48 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,83-4,88 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,40 (q, 2H, *J* = 10,4 Hz), 3,04 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,86 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,66 (s, 3H), 1,64 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 518,2.

Realización 13:



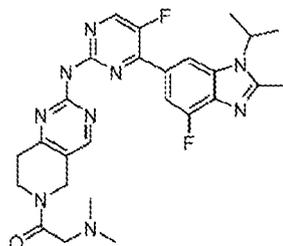
Etapa 1:

5 Se disolvieron 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (100 mg, 0,31 mmol) (representado por la fórmula 1-c), 2-amino-7, 8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,4 mmol) (representado por la fórmula I-13-a), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (50 mg, 0,05 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (30 mg, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (326 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 100 °C durante 18 horas. Después, la disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol: 0 % a 10 %) para dar *tert*-2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidina-6(5*H*)-carboxilato (45 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 537,2.

Etapa 2:

10 Se disolvió 2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,08 mmol) (representado por la fórmula I-13-b) en tetrahydrofurano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico (4 M) en tetrahydrofurano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró para dar *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-hidrobenzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (40 mg) representado por I-13 como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,29 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz), 3,51 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,06 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,75 (s, 3H), 1,65 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 437,2.

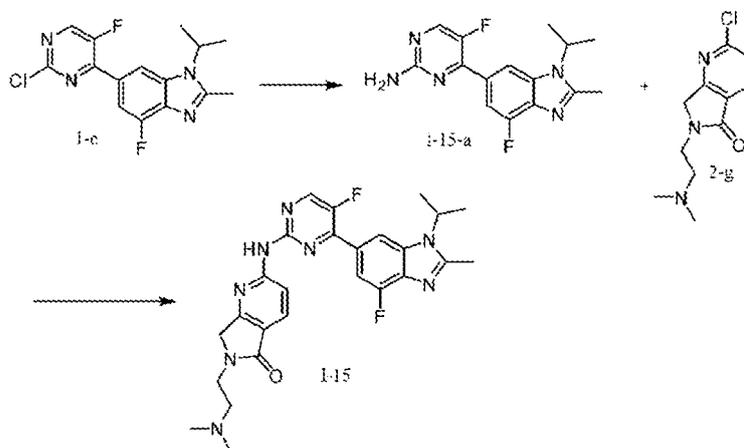
Realización 14:



I-14

20 Se disolvieron hidrocloreto de *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (30 mg, 0,06 mmol) (representado por la fórmula I-13), *N,N*-dimetilglicina (8 mg, 0,08 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol) y diisopropilacetamida (100 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la disolución de reacción se concentró, se purificó con TLC (DCM/CH₃OH = 10/1), seguido de cromatografía en columna (C18, H₂O/CH₃OH = 100 % a 5 %) para dar 2-dimetilamino-1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)acetamida representada por la fórmula I-14 (9 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54-8,55 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 4,73-4,85 (m, 3H), 3,97 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,24-3,26 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30-2,33 (m, 6H), 1,73 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 522,3.

Realización 15:



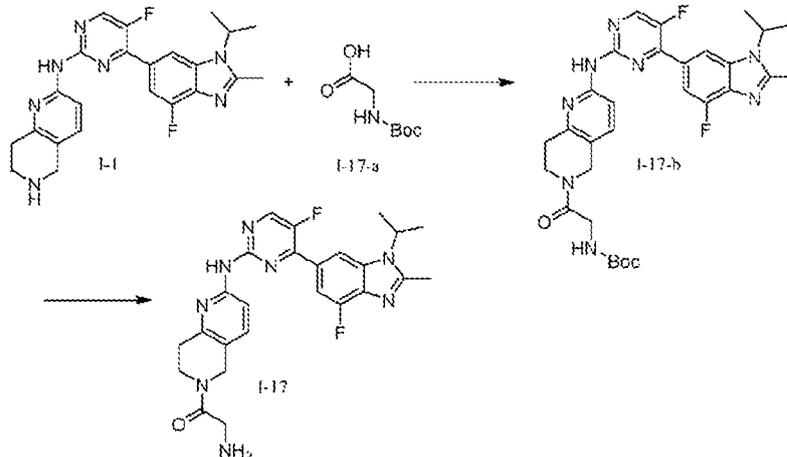
Etapa 1:

Se añadieron 6-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-isopropil-2-metilbencimidazol (500 mg, 1,55 mmol) (representado por la fórmula 1-c), amoníaco acuoso (5 ml, 35 %) y 1,4-dioxano (5 ml) a un tubo sellado y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas, después se concentró y se diluyó con diclorometano (30 ml). Después de 30 minutos bajo ultrasonidos, la mezcla se filtró, y el residuo se enjuagó con diclorometano y se secó para dar 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-amina representada por la fórmula I-15-a (280 mg, 0,92 mmol) como un sólido amarillo pálido. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 304,2.

Etapa 2:

2-Cloro-6-(2-(dimetilamino)etil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (40 mg, 0,17 mmol) (representada por la fórmula 2-g), 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidina-2-amina (60 mg, 0,19 mmol) (representada por la fórmula I-15-a), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (30 mg, 0,03 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (20 mg, 0,04 mmol) y carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 100 °C durante 18 horas, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol de 0 % a 10 %) para dar 6-(2-(dimetilamino)etil)-2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (45 mg, 0,09 mmol) representada por la fórmula I-15 como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,44 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,40 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 4,74-4,79 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,86 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,72 (s, 3H), 2,51 (s, 6H), 1,75 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 507,9

Realización 17:



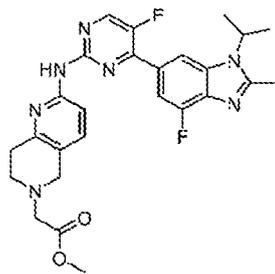
Etapa 1:

Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,18 mmol) (representada por la fórmula I-1), *N*-boc-glicina (39 mg, 0,22 mmol) (representada por la fórmula I-17-a), HOBT (30 mg, 0,22 mmol), EDCI (42 mg, 0,22 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 0-10 %) para dar el compuesto representado por la fórmula I-17-b como un sólido amarillo 43 mg, rendimiento del 39 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,34 (dd, 1H, *J* = 8,5, 3,3 Hz), 8,17-8,21 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 7,48 (d, 0,66H, *J* = 8,6 Hz), 7,43 (d, 0,44H, *J* = 8,6 Hz), 5,57 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,10 (t, 2H, *J* = 3,2 Hz), 3,98 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,75 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz), 3,00 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 2,96 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 2,71 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 593,2.

Etapa 2:

Se disolvió 2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piridin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (43 mg, 0,23 mmol) (representado por la fórmula I-17-b) en 5 ml de dioxano, se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 21 mg del compuesto representado por la fórmula I-17 como un sólido amarillo, rendimiento del 59 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (t, 2H, *J* = 9,3 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,14-5,15 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,83 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 493,2.

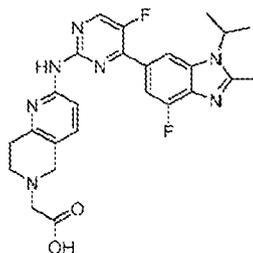
Realización 19:



I-19

Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (200 mg, 0,46 mmol) (representado por la fórmula I-1), bromoacetato de metilo (281 mg, 1, 837 mmol), - *N,N*-diisopropiletilamina (178 mg) a 10 ml de 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acetato de metilo representado por la fórmula I-19 (130 mg, 0,256 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (s, 0,5H), 3,51 (s, 1,5H), 2,97-3,02 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,73 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 508,2.

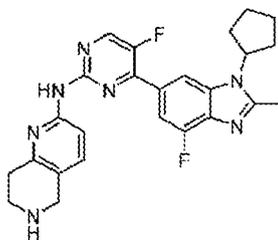
Realización 20:



I-20

Se añadieron 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acetato de metilo (100 mg, 0,197 mmol) (representado por la fórmula I-19), LiOH (42 mg), H₂O (10 ml) a MeOH (10 ml), la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 hora. La disolución de reacción se filtró y se lavó para dar ácido 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acético representado por la fórmula I-20 (70 mg, 0,14 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,83-4,88 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,64 (s, 6H, 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 495,2.

Realización 21:

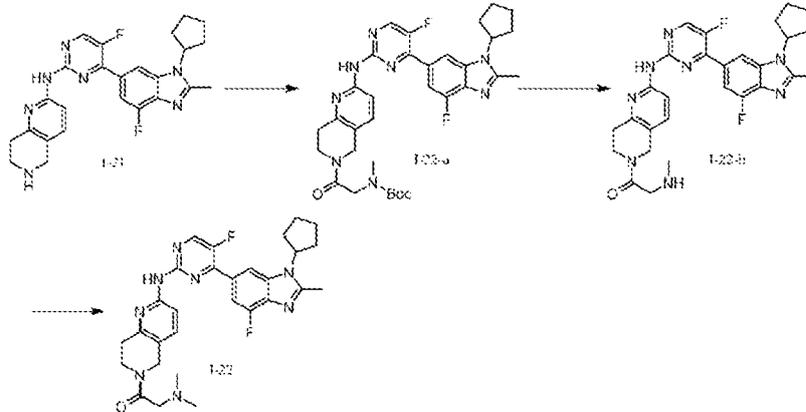


I-21

Se disolvió 2-((4-(1-ciclopentil-7-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, 0,61 mmol) (representado por la fórmula 3-d) en 5 ml de dioxano, se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 230 mg del compuesto representado por la fórmula I-21 como un sólido amarillo, rendimiento del 82 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 7,39-7,45 (m, 1H), 5,06-4,90 (m,

1H), 4,41 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,11-2,20 (m, 4H), 1,96-2,01 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 461,9.

Realización 22:



5 Etapa 1:

Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (90 mg, 0,195 mmol) (representada por la fórmula 1-21), *N*-boc-sarcosina (46 mg, 0,24312 mmol), HOBT (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoetil)-*N*-metil-carbamato de *tert*-butilo representado por la fórmula 1-22-a (100 mg, 0,158 mmol).

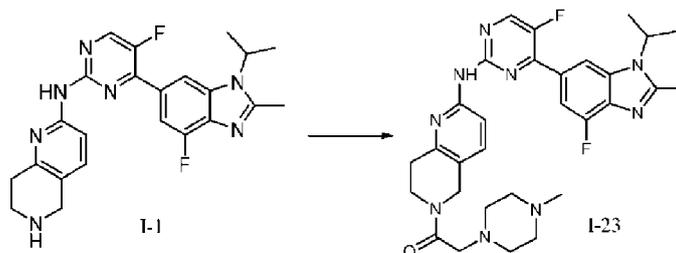
Etapa 2:

15 Se añadió *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-2-oxoetil)-*N*-metil-carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,158 mmol) (representado por la fórmula 1-22-a) a una disolución de HCl 2 M/MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-2-(metilamino)etanona representada por la fórmula 1-22-b (70 mg, 0,1314 mmol).

Etapa 3:

20 Se añadieron 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-2-(metilamino)etanona (70 mg, 0,1314 mmol) (representada por la fórmula 1-22-b), formaldehído acuoso (30 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (128 mg) a 3 ml de dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 2-(dimetilamino)-1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopentil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)etanona representada por la fórmula 1-22 (40 mg, 0,08899 mmol). ¹H RMN (CD₃OD) δ = 8,50 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,96-5,02 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,87-1,90 (s, 2H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 547,2.

Realización 23:

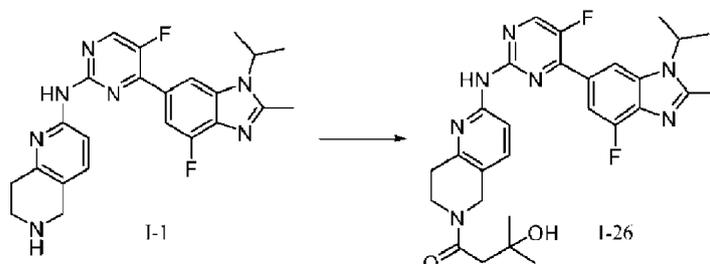


30 Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula 1-1), ácido 4-metil-1-piperazinacético (32 mg, 0,20 mmol), HOBT (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-

bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (60 mg, 0,104 mmol). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,99-10,02 (m, 1H), 8,69 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8,30 (s, 1H), 8,11-8,16 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,55-7,72 (m, 1H), 4,81-4,89 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,23-3,25 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 6H), 2,16 (s, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,64 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz). LC-MS: m/z : (M+H) $^+$ = 576,2.

5

Realización 26:

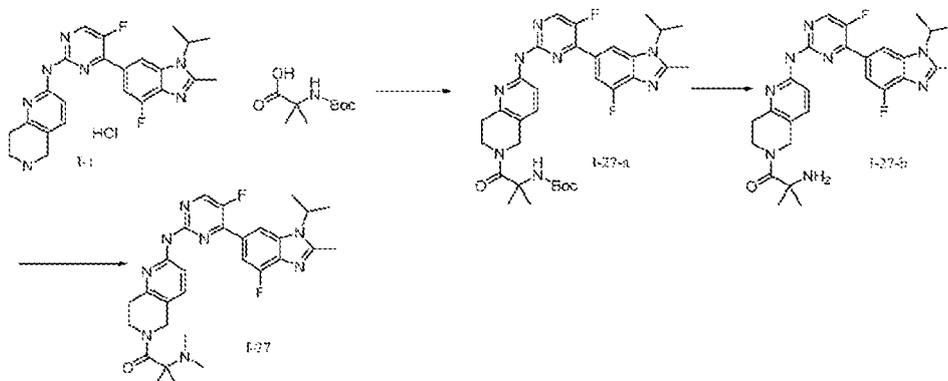


Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (representada por la fórmula I-1) (80 mg, 0,1837 mmol), ácido 3-hidroxi-3-metilbutírico (28 mg, 0,237 mmol), HOBT (25 mg, 0,18502 mmol), EDCI (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-3-hidroxi-3-metil-butanona representada por la fórmula I-26 (10 mg, 0,019 mmol). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,06 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 8,70 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8,32 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,57-7,63 (m, 1H), 4,81-4,87 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 2,89-2,92 (m, 1H), 2,79-2,82 (m, 1H), 2,66 2,57-2,59 (m, 3H), 1,64 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). LC-MS: m/z (M+H) $^+$ = 536,2.

10

15

Realización 27:



20 Etapa 1:

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (110 mg, 0,25 mmol) (representada por la fórmula I-1), *N*-*tert*-butoxicarbonil-2-metilalanina (100 mg, 0,49 mmol), EDCI (60 mg, 0,31 mmol), HOBT (40 mg, 0,29 mmol) y diisopropilacetamida (500 mg, 3,87 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH 0 a 10 %) para dar 1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo representado por la fórmula I-27-a (70 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS m/z : (M+H) $^+$ = 621,1.

25

Etapa 2:

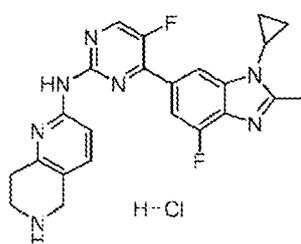
Se disolvió 1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (70 mg, 0,11 mmol) (representado por la fórmula I-27-a) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió una disolución de hidrócloruro (4 M) en 1,2-dioxano, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, la torta se disolvió en agua. Después de ajustar el pH a 7 añadiendo una disolución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con una disolución mixta de diclorometano y metanol, y la fase orgánica se concentró para dar 2-amino-1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropil-1-ona representada por la fórmula I-27-b (40 mg). LC-MS m/z : (M+H) $^+$ = 521,2.

35

Etapa 3:

Se disolvió 2-amino-1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropil-1-ona (40 mg, 0,077 mmol) (representada por la fórmula I-27-b) en dioxano (4 ml), se añadió lentamente gota a gota una disolución acuosa de formaldehído (10 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua, después se añadió bicarbonato sódico acuoso para ajustar el pH a 7, la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se purificó por cromatografía en capa fina (DCM/CH₃OH=10/1) para dar un producto en bruto, que se disolvió en sulfóxido de dimetilo, se filtró, y el residuo se enjuagó con metanol y se secó para dar 2-(metilamino)-1-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-hidrobenzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropil-1-ona (15 mg) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,44 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 8,29 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 7,42-7,50 (m, 1H), 5,40-5,44 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 2,96 (t, 2H, *J* = 4,4 Hz), 2,72 (s, 3H), 2,18-2,26 (m, 6H), 1,74 (d, 6H, *J* = 7,2 Hz), 1,28-1,32 (m, 6H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 548,9.

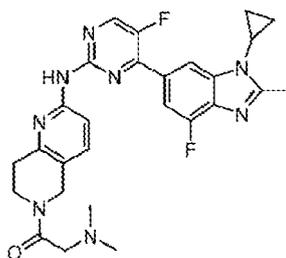
15 Realización 28:



I-28

Se disolvió 2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (7 g, 13,1 mmol) en dioxano (40 ml) y se añadió una disolución de ácido clorhídrico (2 M, 30 ml) en dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se suspendió con diclorometano para dar hidrocloreuro de *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amino representado por la fórmula I-28 (5,5 g). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,0 (s, 1H), 10,0 (s, 2H), 8,87 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,92-7,95 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,19 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,82 (s, 3H), 1,31-1,36 (m, 2H), 1,20-1,22 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 434,2.

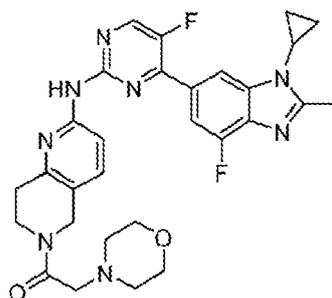
25 Realización 29:



I-29

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) (representada por la fórmula I-28), *N,N*-dimetilglicina (100 mg, 0,49 mmol), EDCI (60 mg, 0,31 mmol), HOBT (40 mg, 0,29 mmol) y diisopropilacetamida (500 mg, 3,87 mmol) en una disolución mixta de DMF (4 ml) y diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH/NH₃·CH₃OH = 100/10/1) para dar (1-(2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-(dimetilamino)etanona representada por la fórmula I-29 (70 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz), 7,44-7,46 (m, 1H), 4,64-4,67 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 4H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,28-1,35 (m, 2H), 1,08-1,10 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 519,2.

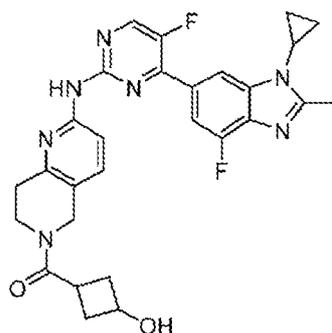
Realización 30:



I-30

5 Se disolvieron *N*- (5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol) (representada por la fórmula I-28), ácido *N,N*-morfolin-4-ilacético (100 mg, 0,49 mmol), EDCI (60 mg, 0,31 mmol), HOBT (40 mg, 0,29 mmol) y diisopropilacetamida (500 mg, 3,87 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH = 100 % a 90 %) para dar (1-(2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil)-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-2-morfolin-etanona representada por la fórmula I-30 (20 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,44-8,46 (m, 1H), 8,30-8,33 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 4,74-4,79 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 3H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 4H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13-1,17 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 561,2.

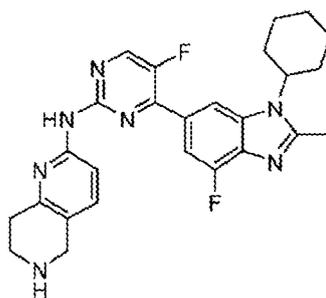
Realización 31:



I-31

15 Se añadieron ácido 3-hidroxiciclobutilcarboxílico (26 mg, 0,22391 mmol), *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-28), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,185 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar (2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-(3-hidroxiciclobutil)metanona (50 mg, 0,09370 mmol). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,05 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 5,07 (s, 1H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,64 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 534,2.

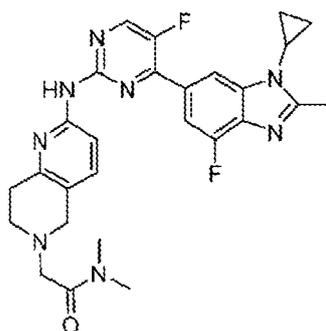
Realización 32:



I-32

Se añadieron ácido 3-hidroxiciclobutilcarboxílico (26 mg, 0,22391 mmol), *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (80 mg, 0,1837 mmol) (representada por la fórmula I-28), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,185 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36 mg, 0,18779 mmol) a 1 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol de 0 a 10 %) para dar (2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-(3-hidroxiciclobutil)metanona (50 mg, 0,09370 mmol). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,05 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 5,07 (s, 1H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,71-3,81 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,64 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 534,2.

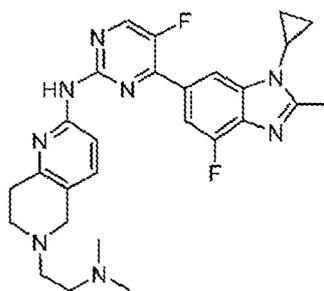
Realización 37:



I-37

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol) (representada por la fórmula I-28), 2-bromo-*N,N*-dimetilacetamida (50 mg, 0,30 mmol), diisopropilacetamida (200 mg, 1,55 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se enfrió y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (DCM/CH₃OH = 10/1). El producto en bruto se suspendió con acetato de etilo para dar (2-(2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-acetamida representada por la fórmula I-37 (5 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,43 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,23 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,75 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,96-3,01 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13-1,17 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 519,2.

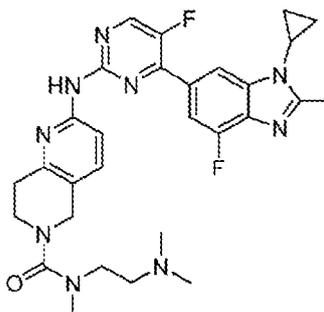
Realización 52:



I-52

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (1 g, 2,3 mmol) (representada por la fórmula I-28), 2-(dimetilamino)acetaldehído (600 mg, 6,9 mmol) en diclorometano, se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 g, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH = 100/10/2) para dar *N*-(4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)6-(2-dimetilaminoetil)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-52 (1,1 g) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,43 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,26 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 7,42 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,31-3,34 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,92-2,98 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,74 (s, 6H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,13-1,17 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 505,2.

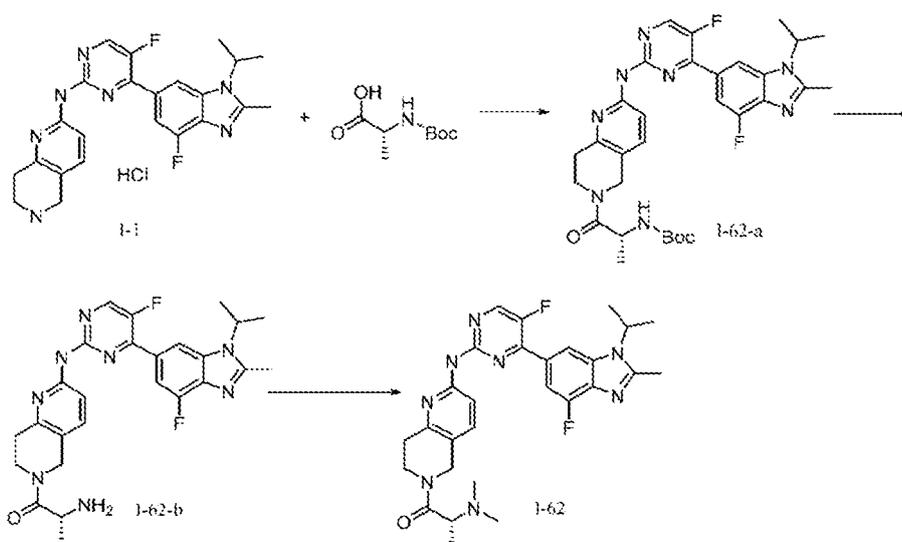
Realización 61:



I-61

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol) (representada por la fórmula I-28), bis(triclorometil)carbonato (40 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (120 mg, 0,93 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (50 mg, 0,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y agua, se repartió, y la fase acuosa se concentró y se purificó por cromatografía en columna (C18, H₂O/CH₃OH = 100 % a 90 %) y después se purificó por cromatografía en capa fina (DCM/CH₃OH = 10/1) para dar 2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-metil-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-carboxamida representada por la fórmula I-61 (10 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,93 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,28 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 5H), 2,80-8,83 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 1,22-1,24 (m, 2H), 0,95-0,98 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 562,3.

Realización 62:



Etapa 1:

Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (110 mg, 0,23 mmol) (representada por la fórmula I-1), Boc-*N*-metil-*D*-alanina (60 mg, 0,29 mmol), EDCI (60 mg, 0,31 mmol), HOBT (50 mg, 0,37 mmol) y diisopropilacetamida (100 mg, 0,77 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH 0 a 10 %) para dar *N*-((1*R*)-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-1-metil-2-oxo-etil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo representado por la fórmula I-62-a (130 mg) como un sólido amarillo pálido *m/z*: (M+H)⁺ = 607,2.

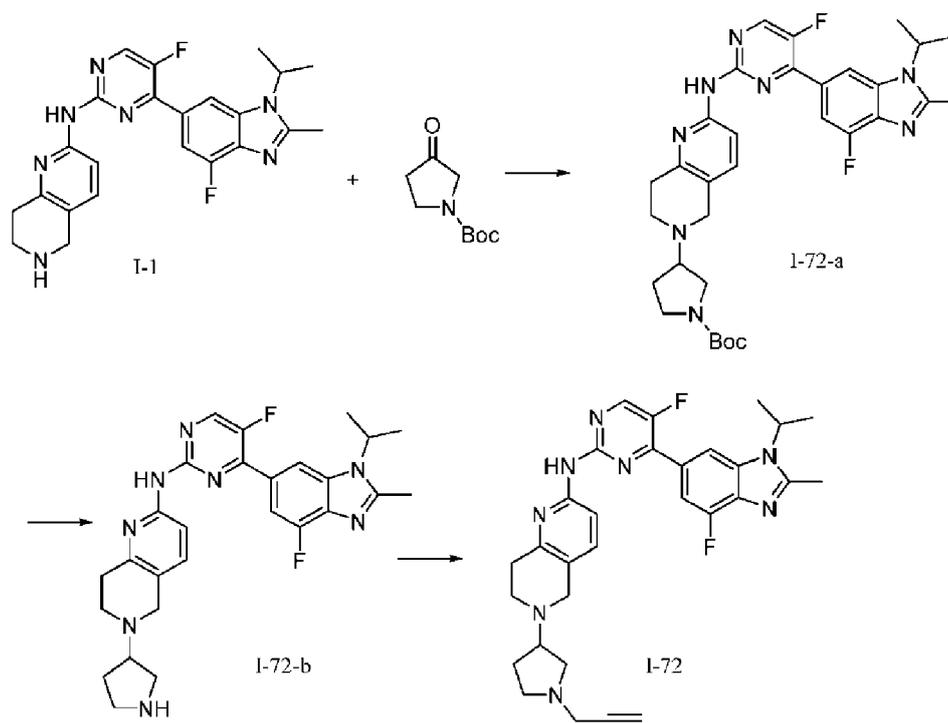
10 Etapa 2:

Se disolvió *N*-((1*R*)-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-1-metil-2-oxo-etil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,19 mmol) (representado por la fórmula I-62-a) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió una disolución de hidrócloruro (4 M) en 1,2-dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró, se disolvió en agua. Después de ajustar el pH a 7 añadiendo una disolución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con una disolución mixta de diclorometano y metanol, y el disolvente orgánico se concentró para dar (2*R*)-1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-il)-2-(metilamino)propil-1-ona representada por la fórmula I-62-b (110 mg). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 507,2.

Etapa 3:

Se disolvió (2*R*)-1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-il)-2-(metilamino)propil-1-ona (110 mg, 0,21 mmol) (representada por la fórmula I-62-b) en metanol (4 ml), se añadió lentamente gota a gota una disolución acuosa de formaldehído (10 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió cianoborohidruro sódico (50 mg, 0,44 mmol) y se agitó durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH = 10/1/0,2) para dar un producto en bruto, que después se purificó por cromatografía líquida preparativa para dar (2*R*)-2-(metilamino)-1-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)propil-1-cetona representada por la fórmula I-62 (30 mg) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,28 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 7,61-7,64 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 2H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4,45-4,49 (m, 1H), 3,85-4,11 (m, 2H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 1H), 2,84 (d, 6H, *J* = 3,6 Hz), 2,71 (s, 3H), 1,74 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz), 1,50-1,56 (m, 3H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 535,2.

Realización 72:



Etapa 1:

Se disolvió *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (200 mg, 0,46 mmol) (representada por la fórmula I-1) en 5 ml de metanol, se añadieron 1-*tert*-butoxicarbonil-3-pirrolidona (170 mg, 0,92 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (146 mg, 0,92 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano, se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto representado por la fórmula I-72-a como un sólido amarillo (170 mg), rendimiento del 61 %. LC-MS: 604,9 [M+H]⁺.

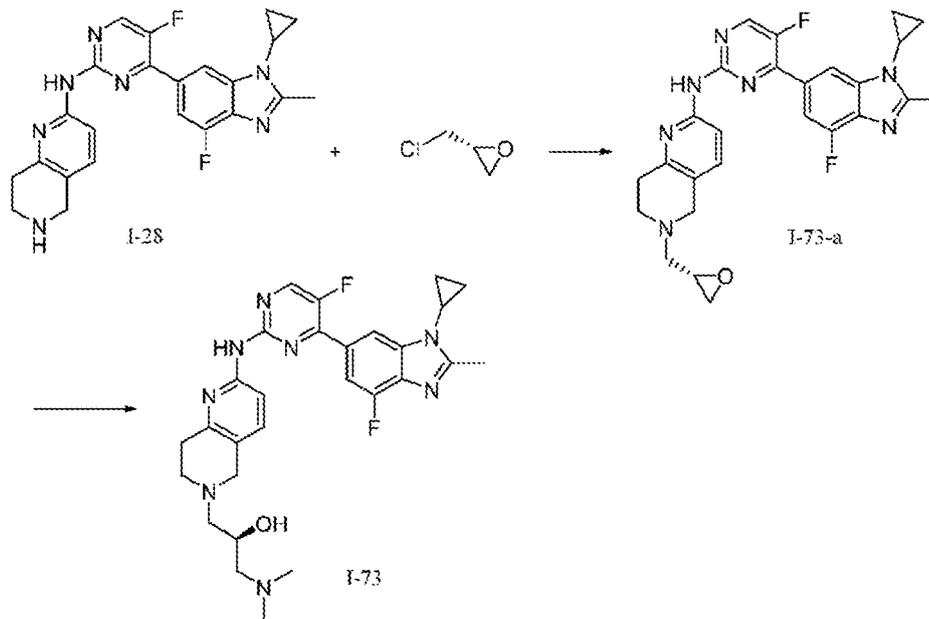
Etapa 2:

Se disolvió 3-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (representado por la fórmula I-72-a) (170 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de dioxano, se añadió gota a gota una disolución de HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto representado por la fórmula I-72-b como un sólido amarillo (138 mg), rendimiento del 97 %. LC-MS: 504,9 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Se disolvió *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (representada por la fórmula I-72-b) (138 mg, 0,27 mmol) en 5 ml de dioxano, se añadieron hidróxido de sodio (55 mg, 1,37 mmol) y bromopropino (32 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto representado por la fórmula I-72 como un sólido amarillo, 55 mg, rendimiento del 38 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,75 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 3,27 - 3,05 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,97 - 2,75 (m, 4H), 2,74 - 2,68 (m, 3H), 2,28 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,20 (dd, *J* = 13,0, 6,3 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 12,9, 6,4 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 542,9.

Realización 73:



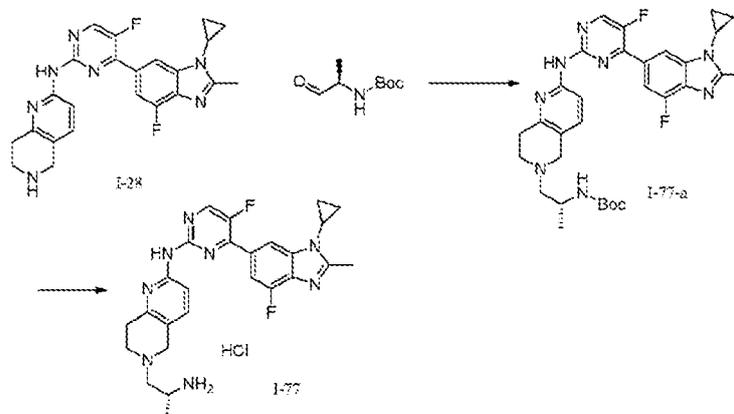
Etapa 1:

5 Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol) (representada por la fórmula I-28), 2(*R*)-2-clorometiloxirano (30 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL), la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH = 10/1) para dar (*S*)-*N*-(4-(1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-(epoxi-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-73-a (30 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 490,2.

10 Etapa 2:

15 Se disolvieron (*S*)-*N*-(4-(1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)-6-(epoxi-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (30 mg, 0,06 mmol) (representado por la fórmula I-73-a), dimetilamina (10 mg, 0,22 mmol) en etanol (5 ml), la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH = 10/1) para dar (*S*)-1-(2-((4-(1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-3-(dimetilamino)propil-2-ol representado por la fórmula I-73 (10 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,23 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 3,06-2,91 (m, 5H), 2,87 (s, 6H), 2,72-2,62 (m, 5H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 534,9.

20 Realización 77:



Etapa 1:

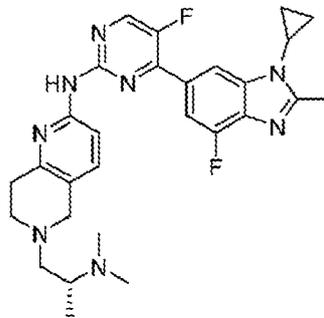
Se disolvieron *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-ciclopropil-2-metil-benzoimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,23 mmol) (representado por la fórmula I-28), *N*-boc-*D*-alanal (100 mg, 0,58 mmol) en

diclorometano, se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol), la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH/NH₃CH₃OH = 100/10/2) para dar *N*-(4-(3-*tert*-butil-*N*-((1*R*)-2-(2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metilbenzoimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-1-metil-etil)carbonato representado por la fórmula I-77-a (60 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 591,2.

Etapa 2:

Se disolvió *N*-((1*R*)-2-(2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-1-metil-etilo)carbonato de *tert*-butilo (60 mg, 0,2 mmol) (representado por la fórmula I-77-a) en diclorometano (4 ml), se añadió una disolución de ácido clorhídrico en 1,2-dioxano (4 M, 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución de reacción se concentró y se disolvió en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se filtró y se secó para dar hidrocloreto de 6-((2*R*)-aminopropil)*N*-(4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-il-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amino (60 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,75-4,44 (m, 2H), 4,08 (M, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,67-3,48 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 1,54 (M, 5H), 1,42-1,34 (m, 2H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 490,9.

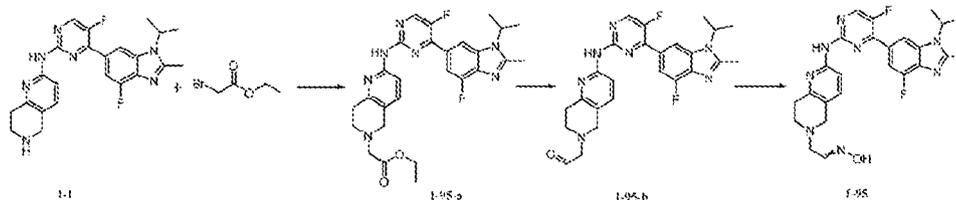
Realización 80:



I-80

Se disolvió 6-((2*R*)-aminopropil)-*N*-(4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amino (50 mg, 0,21 mmol) (representada por la fórmula I-77) en metanol (6 ml), se añadió gota a gota lentamente formaldehído acuoso (20 mg, 0,67 mmol), seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (50 mg, 0,24 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM/CH₃OH/NH₃CH₃OH = 10/1/0,2) para dar un producto en bruto, que se purificó por fase líquida preparativa para dar *N*-(4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-benzoimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-((2*R*)-2-(dimetilaminopropil)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amino representada por la fórmula I-80 (25 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,21-1,14 (m, 2H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 519,0

Realización 95:



Etapa 1:

Se añadieron carbonato potásico (75 mg, 0,55 mmol) y *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amino (120 mg, 0,275 mmol) a 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, seguido de la adición de bromoacetato de etilo (75 mg, 0,45 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar acetato de 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etilo representado por la fórmula I-95-a (100 mg) como un sólido amarillo pálido.

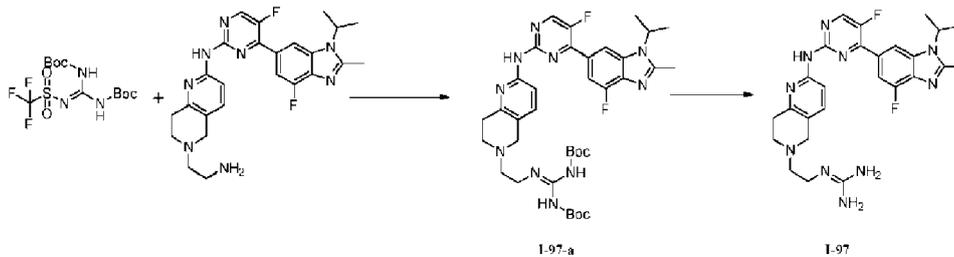
Etapa 2:

Se disolvió 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)acetato de etilo en 15 ml de diclorometano seco y se añadieron 2 ml de DIBAL-H (1 mol/l en tolueno) a -78 °C, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. Después, la reacción se inactivó con metanol, se añadieron 2 ml de cloruro de amonio saturado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)acetaldehído representado por la fórmula I-95-b, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 478.

Etapa 3:

Se añadieron 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)acetaldehído (80 mg, 0,167 mmol), acetato de sodio (100 mg, 0,73 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (70 mg, 1 mmol) a 15 ml de etanol y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)acetaldehído representado por la fórmula I-95 (28 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,55-7,42 (m, 1,44H), 6,90 (t, *J* = 4,5 Hz, 0,3H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 493.

Realización 97:



20

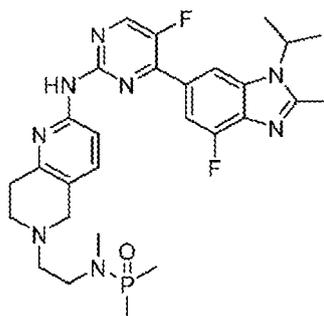
Etapa 1:

Se añadieron *tert*-butil-*N*-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N'*-(trifluorometilsulfonyl)carbamimidoil)carbamato (80 mg, 0,21 mmol), hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-*N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,21 mol) y trietilamina (0,5 ml) a 15 ml de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido *tert*-butil-*N*-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N'*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metilbencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)etil)carbamimidoil)carbámico representado por la fórmula I-97-a (130 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 721.

Etapa 2:

Se añadió ácido *tert*-butil-*N*-(*N*-*tert*-butoxicarbonil-*N'*-(2-(2-((5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metilbencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)etil)carbamimidoil)carbámico (120 mg, 0,166 mmol) a 5 ml de diclorometano y se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)etil)guanidina representada por la fórmula I-97 (50 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,84 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 521.

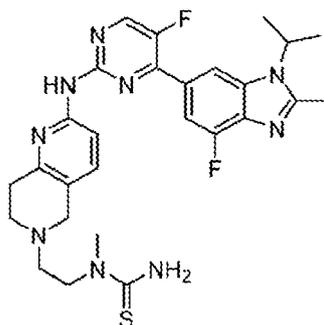
Realización 107:



I-107

Se añadieron trietilamina (0,5 ml) e hidrocloreto de *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,203 mmol) a 15 ml de diclorometano seco, después se añadió cloruro de dimetilfosfina (30 mg, 0,2667 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/CH₃OH/NH₃ CH₃OH = 10/1/0,2) para dar amida *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)-*N,P,P*-dimetilfosfínica representada por la fórmula I-107 (40 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 17,5, 9,9 Hz, 3H), 7,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,29 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,72 (d, *J* = 11,8 Hz, 6H), 1,74 (t, *J* = 9,7 Hz, 6H), 1,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 569.

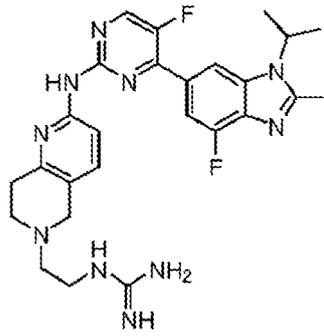
Realización 110:



I-110

Se añadieron hidrocloreto de *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,2 mmol), diisopropiletilamina (0,5 ml) y tiocarbonildiimidazol (74 mg 0,41 mmol) a 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de amoníaco acuoso a la disolución de reacción anterior, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)-1-metiltiourea representada por la fórmula I-110 (24 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,85 (dt, *J* = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 19,9 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 11,9 Hz, 4H), 2,72 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 552.

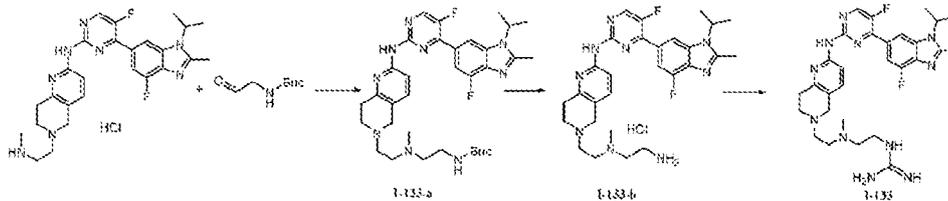
Realización 132:



I-132

Se disolvieron hidrocloreto de 6-(2-aminoetil)-*N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidina-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (120 mg, 0,25 mol) e hidrocloreto de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina (73 mg, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), después se añadió diisopropiletilamina (350 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se evaporó a presión reducida y después se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)guanidina (28 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,29 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 0H), 3,69 (s, 0H), 3,45 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 521.

Realización 133:



Etapa 1:

Se añadieron hidrocloreto de *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (90 mg, 0,15 mmol), ácido *tert*-butil(2-oxoetil)carbámico (50 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (1 ml) a 25 ml de diclorometano, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (65 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-((2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)(metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo representado por la fórmula I-133-a (80 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 636.

Etapa 2:

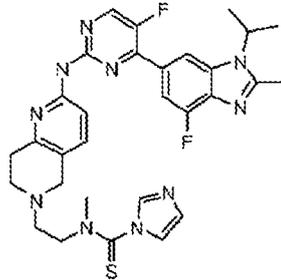
Se disolvió 2-((2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)(metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,14 mmol) en metanol (3 ml), se añadieron 4 ml de disolución de hidrocloreto de 4 mol/l en 1,4-dioxano, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar hidrocloreto de *N*¹-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)*N*¹Clorhidrato de -metiletano-1,2-diamina representado por la fórmula I-133-b (80 mg) como un sólido blanco. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 536.

Etapa 3:

Se disolvieron hidrocloreto de *N*¹-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)*N*¹-metiletano-1,2-diamina (80 mg, 0,15 mmol) e hidrocloreto de 1*H*-pirazol-1-carboxamidina (45 mg, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y se añadió diisopropiletilamina (350 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)(metil)amino)etil)guanidina (29 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,97 (s,

2H), 3,37 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 578.

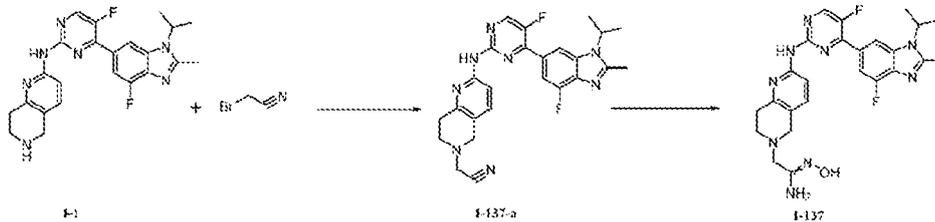
Realización 135:



I-135

- 5 Se añadieron hidrocloreto de *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,2 mmol), diisopropiletilamina (0,5 ml) y tiocarbonildiimidazol (74 mg, 0,41 mmol) a 15 ml de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 30 ml de metanol. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se evaporó hasta sequedad a presión reducida, y se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar *N*-(2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)*N*-metil-1*H*-imidazol-1-carbotioamida representada por la fórmula I-135 (21 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,90 - 4,76 (m, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,55 (d, $J = 3,7$ Hz, 4H), 3,05 - 2,95 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 603.
- 15

Realización 137:



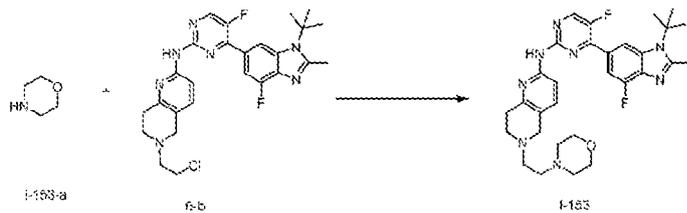
Etapa 1:

- 20 Se añadieron diisopropiletilamina (0,5 ml) y *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (132 mg, 0,3 mmol) a 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, se añadió bromoacetnitrilo (72 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)acetnitrilo representado por la fórmula I-137-a (120 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 475.
- 25

Etapa 2:

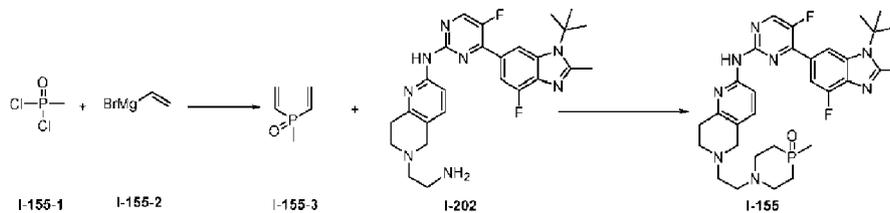
- 30 Se añadió 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)acetnitrilo (120 mg, 0,253 mmol) a un disolvente mixto de 20 ml de etanol y 20 ml de tetrahidrofurano, después se añadieron 0,5 ml de disolución acuosa de hidroxilamina al 50 % y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La disolución de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-*N*'-hidroxiacetimidamida representada por la fórmula I-137 (85 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 508.
- 35

Realización 153



Se añadieron sucesivamente *N*-(4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-(2-cloroetil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-amina (50 mg, 0,09766 mmol) (representada por la fórmula 6-b), acetonitrilo anhidro (1 ml) y morfolina (85 mg, 0,9766 mmol) a un matraz seco a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La CLMS monitorizó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol = 10:1, v/v) para dar *N*-(4-(3-*tert*-butil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-(2-dietilaminoetil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-153 (12,8 mg, 0,0227 mmol) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,41 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 6H), 3,02 - 2,93 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 1,90 (s, 9H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 563,40.

Realización 155:



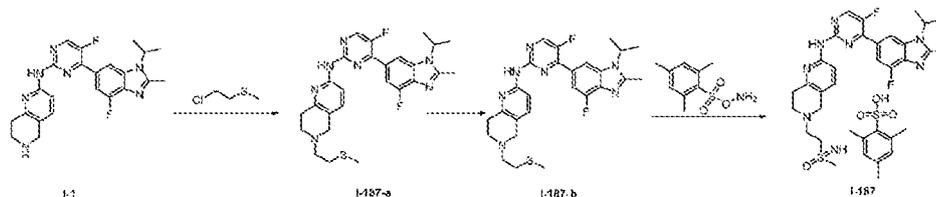
15 Etapa 1:

Se añadió bromuro de vinilmagnesio (25 ml, 0,7 mmol/l) a una disolución de dicloruro metilfosfónico (1 g, 7,52 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C en más de media hora. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas, después se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con amoniaco metanólico 7 M al 10 % en diclorometano. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto (0,1 g) como un líquido viscoso incoloro, rendimiento del 10 %, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Se añadieron óxido de metildivinilfosfina (20 mg, 0,17 mmol) y 6-(2-aminoetil)-*N*-(4-(1-(*tert*-butil)-4-fluoro-2-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (50 mg, 0,1 mmol) a un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6 ml) y agua (2 ml), después se añadieron 0,5 ml de trietilamina y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano = 0-20 %) para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar 4-óxido de 1-(2-(2-((4-(1-(*tert*-butil)-4-fluoro-2-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)etil)-4-metil-1,4-azafosfinano (8 mg) como un sólido amarillo, rendimiento del 12 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,83 (m, 9H), 1,95 (t, 13H), 1,57 (d, *J* = 12,9 Hz, 3H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 609.

Realización 187:



Etapa 1:

35 Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (400 mg, 0,918 mmol) y diisopropiletilamina (1 ml) a un disolvente mixto de 10 ml de *N,N*-dimetilformamida y 20 ml de acetonitrilo, después se añadió sulfuro de 2-cloroetilmetilo (0,6 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Se añadió sulfuro de 2-cloroetilmetilo adicional (0,6 ml) y se agitó a 70 °C durante la noche.

La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metiltio)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (210 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 510.

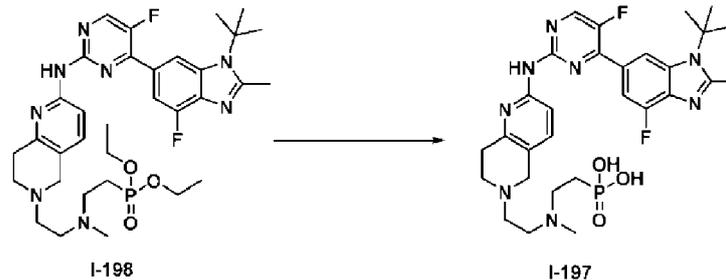
Etapas 2:

- 5 Se añadió *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metiltio)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,1962 mmol) a 10 ml de diclorometano, después se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (42 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina representada por la fórmula I-187-b (80 mg) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 526.

Etapas 3:

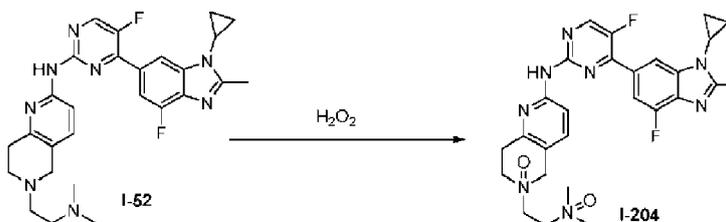
- 15 Se añadieron *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (90 mg, 0,17 mmol) y 2-((aminooxi)sulfonyl)-1,3,5-trimetilbenceno (60 mg, 0,28 mmol) a un disolvente mixto de 10 ml de diclorometano y 10 ml de acetonitrilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de *N*-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilsulfonyl)etil)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina representado por la fórmula I-187 (30 mg) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,07 (s, 4H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 3,28 (dd, *J* = 14,5, 9,5 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 541.

Realización 197:



- 25 Se añadió (2-((2-(2-((4-(1-(*tert*-butil)-4-fluoro-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2(5*H*)-il)etil)(metil)amino)etil)fosfonato de dietilo (100 mg, 0,15 mmol) a 10 ml de diclorometano, seguido de la adición de yoduro de trimetilsililo (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar ácido (2-((2-(2-((4-(1-(*tert*-butil)-4-fluoro-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)etil)(metil)amino)etil)fosfónico (50 mg) como un sólido amarillo pálido, rendimiento del 54 %. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,13 - 3,00 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,04 - 1,82 (m, 12H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 615.

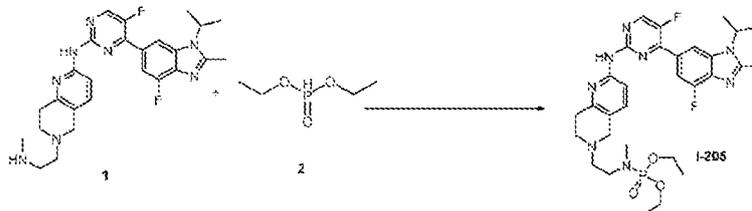
Realización 204:



- 35 Se disolvió *N*-(4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-(2-dimetilaminoetil)-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-2-amina (100 mg, 0,198 mmol) en peróxido de hidrógeno (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, después se inactivó añadiendo una disolución acuosa de sulfito sódico. El agua se separó por destilación a presión reducida. El sólido se disolvió en un disolvente mixto de diclorometano y metanol, después se filtró y el filtrado se purificó por HPLC para dar 2-((2-((4-(3-ciclopropil-7-fluoro-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino)6-oxo-7,8-dihidro-5*H*-1,6-naftiridin-6-il)-*N,N*-dimetil-etilamino)oxi

representado por la fórmula I-205 (30 mg) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61-8,47 (br, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,52-7,30 (br, 2H), 4,60-4,40 (br, 4H), 4,14-3,85 (m, 2H), 3,56-3,70 (br, 4H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 2H), 1,05-0,84 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 537$.

Realización 205:



5

Se añadieron fosfonato de dietilo (50 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,5 ml) y *N*-(5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(metilamino)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina (120 mg, 0,24 mmol) a un disolvente mixto de 10 ml de acetonitrilo, 10 ml de tetracloruro de carbono y 5 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (2-(2-((5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*-il)etil)(metil)fosforamidato (90 mg) como un sólido amarillo pálido, rendimiento 58 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 13,9, 6,9$ Hz, 1H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,94 (dt, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 5H), 1,74 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,37 - 1,27 (t, 6H).

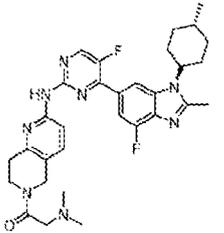
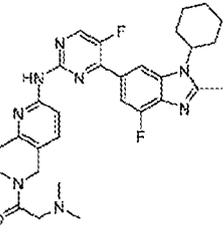
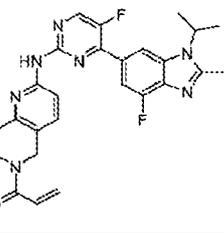
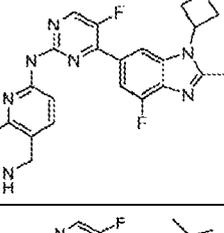
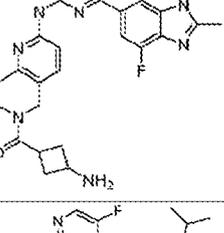
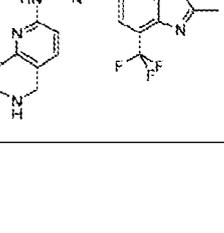
10

15

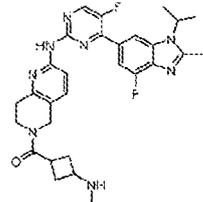
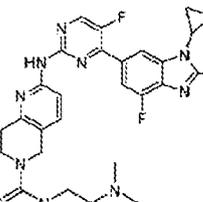
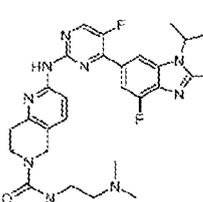
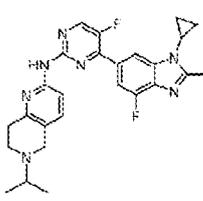
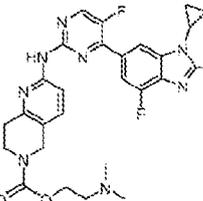
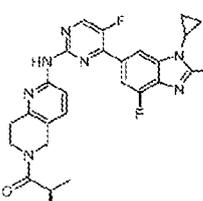
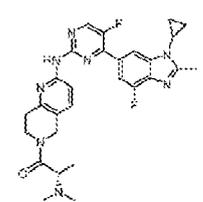
LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 607$.

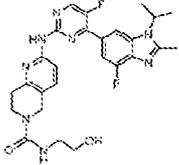
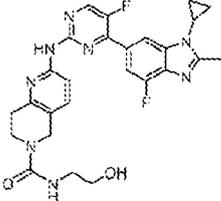
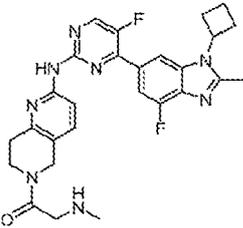
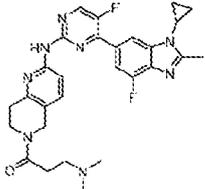
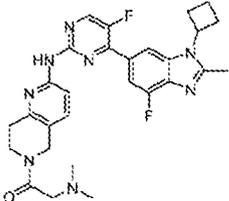
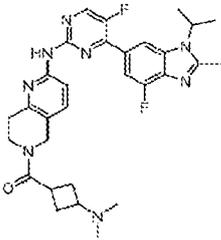
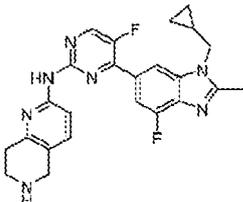
Tabla 1: Lista de realizaciones

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
24		Polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 4,86 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 40,6$ Hz, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 18,6$ Hz, 4H), 3,42 (d, $J = 40,8$ Hz, 4H), 2,88 (d, $J = 55,2$ Hz, 3H), 2,66 (s, 4H), 1,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 7H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 563,2$.	I-5
25		Polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J = 51,2$ Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15 - 3,80 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 25,8$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 31,7$ Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 1,53 (s, 2H), 1,33 (d, $J = 20,5$ Hz, 3H), 1,19 (s, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 533,2$	I-22
33		Sólido amarillo, rendimiento 98 % ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 22,4$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 489,9$.	Realización de preparación 4
34		Sólido amarillo, rendimiento 94 %. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (br, 2H), 8,70 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 2H), 4,64 (d, $J = 32,0$ Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,17 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 3,80 (dt, $J = 56,6, 5,8$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 44,2$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 3,1$ Hz, 3H), 2,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,92 (dd, $J = 28,7, 12,4$ Hz, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 2H), 1,04 - 0,90 (m, 3H).	I-4

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
		LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 560,9.	
35		Sólido. ¹ H-RMN A(400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,08-10,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,54-7,59 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,79-2,82 (m, 1H), 2,66 (s, 4H), 2,22-2,29 (m, 8H), 1,86-1,97 (m, 4H), 1,21-1,29 (m, 3H), 0,95-0,99 (m, 3H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 575,2.	I-5
36		Sólido. ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,44 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,20-8,22 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 4,74-4,80 (m, 2H), 4,22-4,29 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,22-2,33 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 561,2.	I-5
38		Sólido. ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,12-10,14 (m, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,58-7,72 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,18 (dd, 1H, J = 16,8 Hz, 2 Hz), 5,75 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, 2,4 Hz), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,68-4,79 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,64 (d, 6H, J = 7,2 Hz), 1,24 (s, 3H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 490,2.	I-10
39		Sólido amarillo 760 mg, rendimiento 98 %. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s, 2H), 8,83 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,27 - 5,12 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 3H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 447,9.	I-28
40		Sólido. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,51 (m, 2H), 5,00 - 4,78 (m, 1H), 4,59 (d, J = 25,3 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 39,2 Hz, 2H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 2,83 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,25 (dd, J = 22,7, 9,9 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 532,9.	I-4
41		Sólido. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,88 (br, 1H), 8,93 - 8,72 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 485,9.	I-28

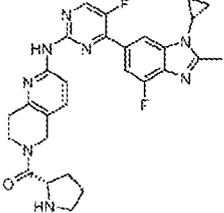
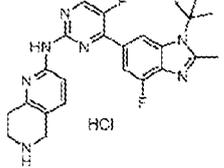
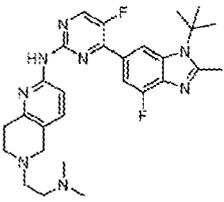
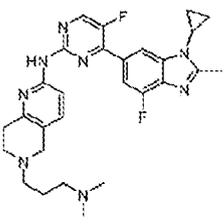
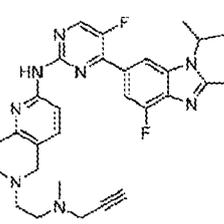
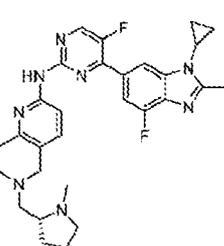
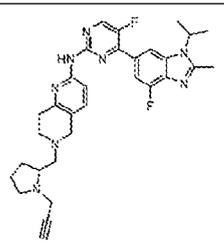
ES 2 994 614 T3

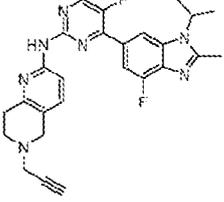
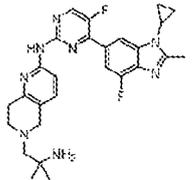
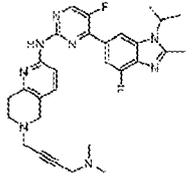
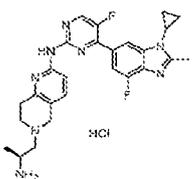
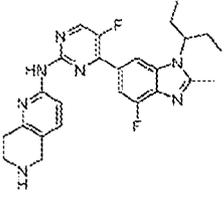
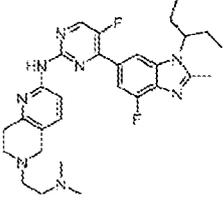
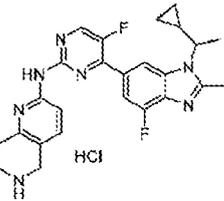
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
42		Sólido amarillo 5 mg, rendimiento 11 %. ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (d, J = 31,3 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 26,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,83 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,61 (s, 1H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 547,3.	I-4
43		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 - 8,20 (m, 2H), 7,84 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,21 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 1,37 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,20 (s, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 548.	I-61
44		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 - 4,88 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,95 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 550.	I-61
45		Sólido amarillo pálido. ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,19-8,35 (m, 3H), 7,81 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,35-1,37 (m, 2H), 1,30 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,13-1,17 (m, 2H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 476,2	I-3
46		Sólido. ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,99 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,56 (s, 2H), 4,15 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 3,71-3,75 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,53-2,56 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,24-1,28 (m, 3H), 1,12-1,15 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 549,2.	I-61
47		Sólido. ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,97 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,61-7,66 (m, 1H), 4,56-4,86 (m, 2H), 3,66-3,94 (m, 3H), 3,44-3,48 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,17 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 1,26-1,30 (m, 2H), 1,13 (s, 2H), 1,05 (d, 3H, J = 6,4 Hz). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 533,2.	I-22
48		Polvo amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,07 (d, J = 31,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 47,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,73 (d, J = 17,8 Hz, 4H), 1,56 (dd, J = 18,3, 6,7 Hz, 7H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 519,2.	I-22

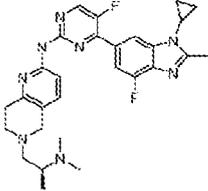
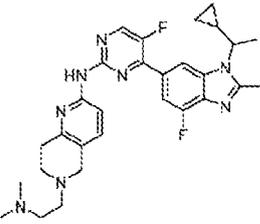
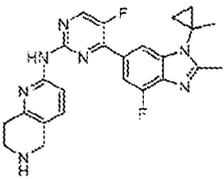
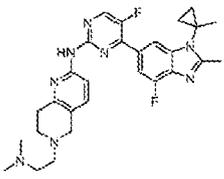
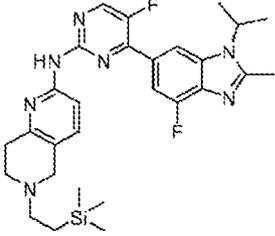
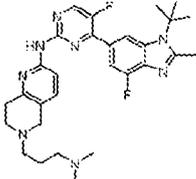
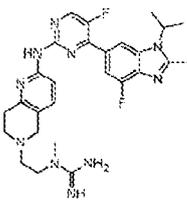
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
49		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,18 - 2,88 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,14 (d, $J = 62,1$ Hz, 4H), 1,74 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 522,9$.	I-61
50		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 54,3$ Hz, 4H), 3,67 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,14 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,14 - 1,79 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 520,9$.	I-61
51		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,07 (s, 2H), 8,88 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 45,3, 10,2$ Hz, 2H), 5,22 - 5,13 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 25,5$ Hz, 2H), 4,20 (dd, $J = 17,8, 12,4$ Hz, 2H), 3,83 (dt, $J = 52,4, 5,7$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 51,3$ Hz, 2H), 2,82 (dd, $J = 20,4, 10,6$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65 (dd, $J = 16,9, 7,9$ Hz, 2H), 2,58 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 1,99 (dd, $J = 23,4, 10,6$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 518,9$.	I-4
53		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,00 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 29,5$ Hz, 2H), 7,87 - 7,57 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 23,5$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,33 (s, 5H), 2,88 (d, $J = 49,8$ Hz, 6H), 2,67 (s, 3H), 1,27 (s, 2H), 1,13 (s, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 532,9$.	I-6
54		Sólido. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,02-10,04$ (m, 1H), 8,70 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,35 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7,58-7,61 (m, 1H), 5,32-5,35 (m, 1H), 5,07-5,12 (m, 1H), 4,61-4,72 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,95-2,04 (m, 6H), 1,44-1,48 (m, 2H), 0,84-0,88 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 533,2$.	I-5
55		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,06 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 1H), 7,86 - 7,52 (m, 2H), 4,96 - 4,76 (m, 1H), 4,62 (dd, $J = 20,8, 13,4$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 33,9$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,84 (d, $J = 32,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,46 - 2,18 (m, 4H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 560,9$.	I-22
57		Polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 21,3, 10,1$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 4H), 3,75 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 0,83 - 0,73 (m, 2H), 0,67 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 448,2$.	I-28

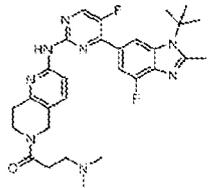
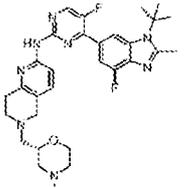
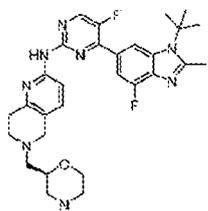
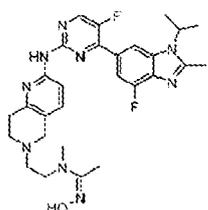
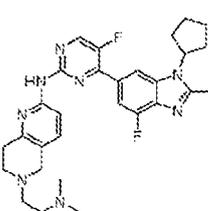
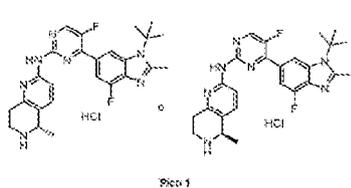
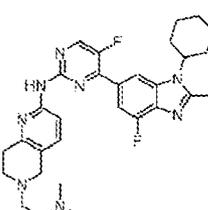
ES 2 994 614 T3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
58		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 30,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 27,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,08 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,90 (d, J = 32,8 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 39,8 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 22,1 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,55 (d, J = 36,5 Hz, 3H), 2,16 (d, J = 72,2 Hz, 4H), 1,19 (s, 2H), 1,05 - 0,69 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 544,9.	I-22
59		Sólido. ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98-10,00 (m, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,20-8,21 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 7,62-7,67 (m, 1H), 4,55-4,82 (m, 2H), 3,80-4,04 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,28-2,33 (m, 4H), 1,79 (s, 2H), 1,24-1,30 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 545,2.	I-22
60		Polvo amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (d, J = 33,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 29,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,92 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 33,6 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 41,1 Hz, 4H), 3,88 (d, J = 63,1 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 36,9 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 0,74 - 0,42 (m, 4H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 533,2.	I-5
63		Sólido. ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,82-4,87 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,80-2,84 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,58-2,63 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,64 (d, 6H, J = 6,8 Hz). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 507,9.	I-52
64		Sólido amarillo pálido. ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44-8,45 (m, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,65-4,74 (m, 2H), 3,80-3,98 (m, 4H), 3,37-3,38 (m, 1H), 2,94-3,03 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,15-1,17 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 517,2.	I-5
65		Sólido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 17,2, 6,6 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 108,9, 17,0 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 30,6, 26,8 Hz, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,76 - 1,90 (m, 4H), 1,67 - 1,48 (m, 2H), 1,35 (d, J = 30,5 Hz, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 530,9.	I-4
66		Polvo blanco. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,07 (d, J = 31,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 47,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,73 (d, J = 17,8 Hz, 4H), 1,56 (dd, J = 18,3, 6,7 Hz, 7H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 519,2.	I-4

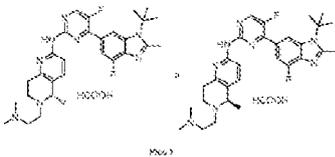
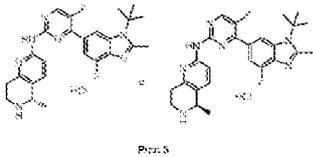
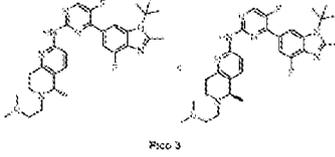
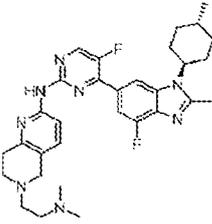
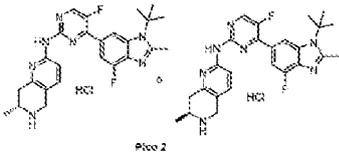
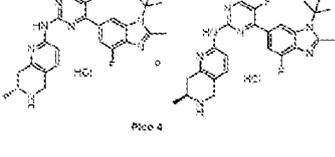
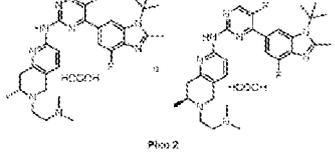
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
67		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (dd, $J = 9,3, 7,7$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 4,6$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 33,1, 18,6$ Hz, 4H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,16 - 1,91 (m, 4H), 1,41 - 1,30 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530,9$.	I-4
68		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 9,6, 7,2$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,07 (s, 9H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 449,9$.	I-28
69		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45-8,39 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,99 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,94-2,88 (m, 5H), 2,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 1,94 (s, 9H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 521,0$.	I-52
70		Polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,62 (dd, $J = 12,8, 6,0$ Hz, 4H), 2,43 (s, 6H), 1,91 (dd, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 2H), 1,36 - 1,31 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 519,3$.	I-3
71		Sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,23 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,75 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,77 (s, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530,9$.	I-52
74		Sólido amarillo ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 35,1, 14,8$ Hz, 4H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 5H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530,9$.	I-3
75		Sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 2,93 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 2,86 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,21 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,30 (d, $J = 11,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 557,3$.	I-72

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
76		Polvo amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,96 - 4,78 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,85 (dd, $J = 10,4, 4,3$ Hz, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 473,9$.	I-3
78		Sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,64 (dt, $J = 9,4, 4,4$ Hz, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,02 (d, $J = 24,1$ Hz, 4H), 1,50 (d, $J = 35,2$ Hz, 4H), 1,42 - 1,27 (m, 6H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 504,9$.	I-77
79		Sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 530,9$.	I-3
81		Sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 1H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 491,2$.	I-52
82		Sólido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,64 (s, 4H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 7H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 464,9$.	I-39
83		Sólido amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,82 (dd, $J = 9,4, 4,2$ Hz, 5H), 2,66 - 2,57 (m, 7H), 2,22 (s, 7H), 2,13 (dd, $J = 16,9, 7,2$ Hz, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 7H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535,0$.	I-52
84		Sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 1H), 3,71 (dd, $J = 10,9, 4,8$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,78 (dd, $J = 11,8, 5,4$ Hz, 1H), 0,93 (m, 1H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,69-0,60 (m, 1H), 0,50-0,38 (m, 1H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 462,0$.	I-28

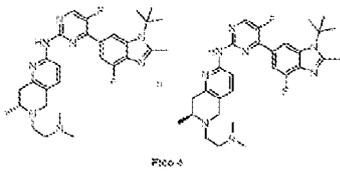
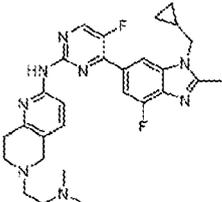
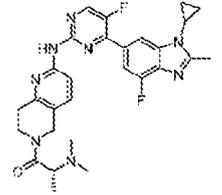
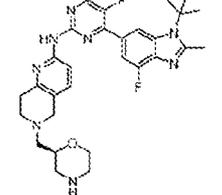
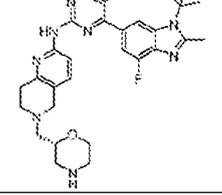
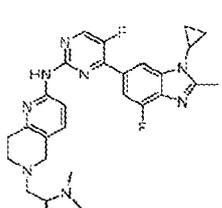
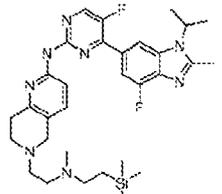
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
85		Polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (dt, $J = 10,5, 8,3$ Hz, 2H), 2,99 - 2,95 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,15 (s, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 519,3$.	I-80
86		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,00 (dq, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,03-2,95 (m, 6H), 2,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 1,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,61-0,53 (m, 1H), 0,37-0,28 (m, 1H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 533,3$.	I-52
87		Sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,38 - 1,13 (m, 4H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 447,9$.	I-28
88		Sólido amarillo pálido ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (dd, $J = 15,2, 5,8$ Hz, 4H), 2,28 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,23 (d, $J = 11,8$ Hz, 4H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 518,9$.	I-52
89		Sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ 8,52 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,20 (dd, $J = 10,9, 5,4$ Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,14 (d, $J = 3,3$ Hz, 9H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 536,0$.	I-3
90		Sólido Tawney ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,25-3,29 (m, 4H), 3,10-3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,96 (s, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 534,9$.	I-3
91		Sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,97 (s, 4H), 2,85 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535,0$.	I-72

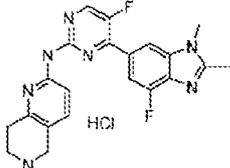
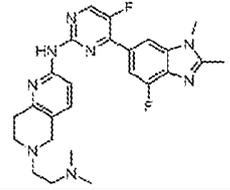
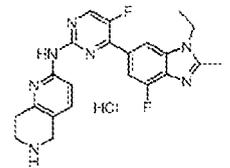
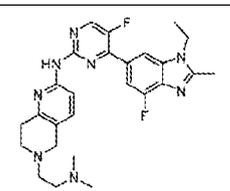
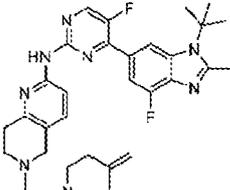
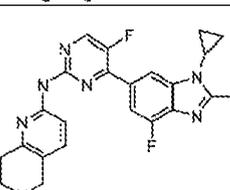
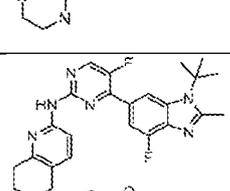
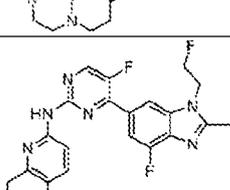
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
92		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 12,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 6H), 2,52 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,96 (d, $J = 3,3$ Hz, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 548,9$.	I-5
93		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,70 (td, $J = 11,7, 2,2$ Hz, 2H), 3,04-2,98 (m, 5H), 2,2-2,89 (m, 4H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,66 (dd, $J = 13,3, 4,1$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (td, $J = 11,8, 3,3$ Hz, 1H), 1,97 (s, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 563,3$.	I-22
94		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (td, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 3,10-3,07 (m, 3H), 3,04-3,0 (m, 3H), 2,95 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,54-2,35 (m, 4H), 1,96 (s, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 563,3$.	I-22
96		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,85 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,73 - 2,68 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 550,3$.	I-95
98		Sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 17,6, 8,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,95 (dd, $J = 10,0, 4,4$ Hz, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,31 - 2,22 (m, 4H), 2,08 (td, $J = 12,9, 6,7$ Hz, 2H), 1,90 (dt, $J = 9,6, 3,4$ Hz, 2H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 533,3$.	I-52
101		Sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,84 - 4,79 (m, 1H), 3,83 (dt, $J = 11,0, 5,7$ Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,07 (s, 9H), 1,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 464,3$.	I-28
102		Sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,92 (dd, $J = 13,7, 4,3$ Hz, 4H), 2,78-2,68 (m, 7H), 2,40 (s, 6H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 4H), 1,84 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 547,3$.	I-52

ES 2 994 614 T3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
103		Sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,93 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,84-2,76 (m, 1H), 1,96 (s, 9H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52
104		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 3,83 (dt, J = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,07 (s, 9H), 1,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 464,3.	I-28
106		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 9,6, 5,9 Hz, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52
108		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,03-2,95 (m, 6H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,38 (dd, J = 24,7, 10,6 Hz, 2H), 2,09-1,94 (m, 4H), 1,67 - 1,50 (m, 1H), 1,44-1,27 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 561,3.	I-52
109		Sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,64-4,48 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,07 (s, 9H), 1,63 (d, J = 2,1 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 464,3.	I-28
111		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,07 (s, 9H), 1,64 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 464,2.	I-28
112		Sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,91 (m, 10H), 2,69 (dd, J = 17,2, 4,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52

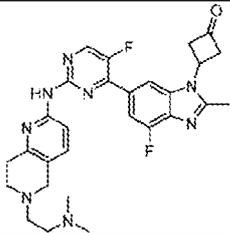
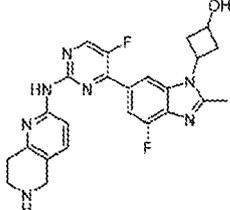
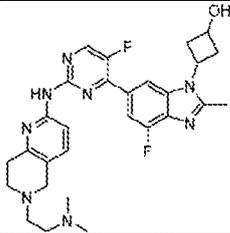
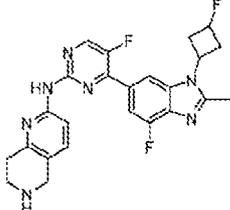
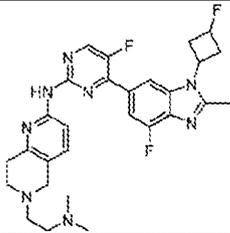
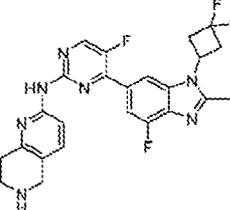
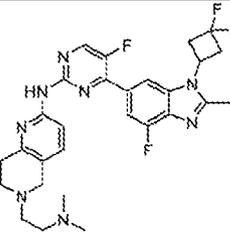
ES 2 994 614 T3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
114		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,17 (dd, J = 17,2, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (td, J = 5,2, 1,4 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,90 (s, 3H), 2,69 (dd, J = 17,2, 4,7 Hz, 1H), 1,97 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52
126		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,94 (d, J = 9,3 Hz, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (s, 4H), 2,47 (s, 6H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 0,66 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 0,51 (d, J = 10,7 Hz, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 519,3.	I-52
127		Polvo amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (d, J = 51,2 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,58 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15 - 3,80 (m, 2H), 3,41 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 31,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 1,53 (s, 2H), 1,33 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 1,19 (s, 2H). LC-MS: m/z (M+H) ⁺ = 533,2.	I-22
129		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,56-8,47 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 10H), 2,65 (m, 3H), 1,95 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 549,3.	I-77
130		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,56-8,47 (m, 2H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 3H), 3,07-2,85 (m, 10H), 2,65 (m, 3H), 1,95 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 549,3.	I-77
131		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,10 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (q, J = 14,6 Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,30 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 4,0 Hz, 5H), 2,62 (ddd, J = 33,3, 13,4, 7,3 Hz, 2H), 1,97 - 1,76 (m, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,13 (t, J = 8,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 531,3.	I-3
134		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 6H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,11-0,99 (m, 2H), 0,11 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 593.	I-3

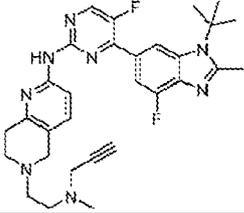
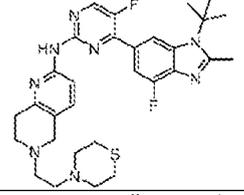
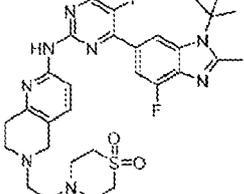
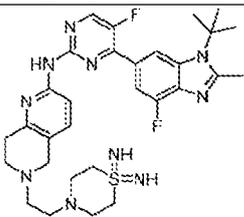
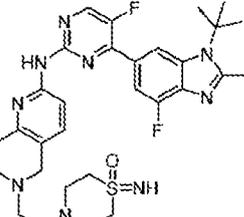
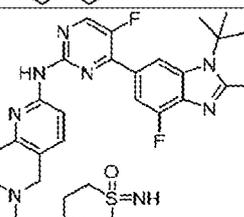
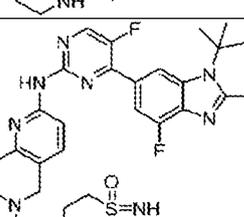
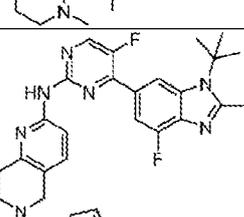
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
136		Sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, D ₂ O) δ 8,34 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,82 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 408,2.	I-21
138		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 479,3.	I-52
139		Sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 16,0, 10,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,67 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 422,2.	I-21
140		Sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,97 (m, 12H), 2,69 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 493,3.	I-52
141		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 573,2.	I-52
142		Sólido amarillo pálido 1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,68 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 40,3 Hz, 4H), 3,33 (s, 17H), 2,75 (dt, J = 70,0, 16,4 Hz, 14H), 2,59-2,35 (m, 20H), 2,35 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,20 (d, J = 53,8 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 491,2.	I-77
143		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 575,2.	I-52
145		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 440,2.	Realización de preparación 4

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
146		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 511,3.	I-52
147		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 458,2.	Realización de preparación 4
148		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 529,3.	I-52
149		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 476,2.	Realización de preparación 4
150		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 547,2.	I-52
151		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 490,3.	Realización de preparación 4
152		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 561,3.	I-52
154		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,15 (dd, J = 17,9, 12,0 Hz, 6H), 3,07 - 2,97 (m, 5H), 2,94 - 2,84 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 1,95 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 576,3.	I-52

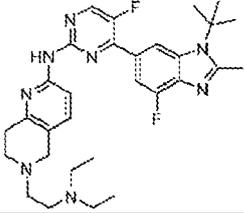
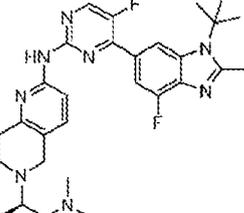
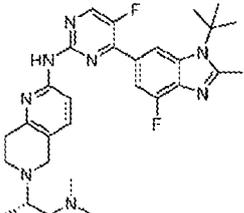
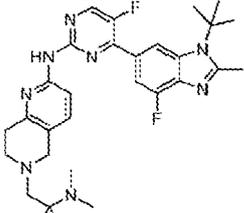
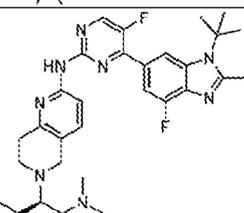
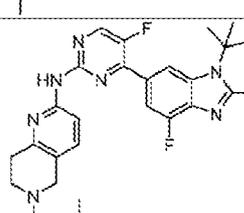
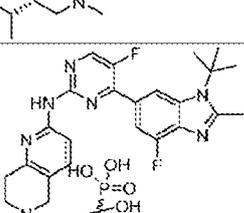
Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
156		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 490,3.	I-52
157		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 3,04 - 2,92 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,93 (s, 9H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 551,30.	I-72
158		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 6H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,90 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 578,40.	I-153
159		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 611,2.	I-3
160		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,95 (s, 9H), 1,10 - 1,02 (m, 2H), 0,11 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 607,3.	I-72
161		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 627,2.	I-52
162		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 591,3.	I-52
163		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 462,3.	Realización de preparación 4

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
164		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 533,3.	I-52
165		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 464,2.	Realización de preparación 4
166		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,2.	I-52
167		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 466,2.	Realización de preparación 4
168		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 537,2.	I-52
169		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 484,2.	Realización de preparación 4
170		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 555,2.	I-52

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
171		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 450,2.	Realización de preparación 4
172		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 521,2.	I-52
173		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 463,2.	Realización de preparación 4
174		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 534,2.	I-52
175		Sólido amarillo. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,44 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 520,3.	I-3
176		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,80 (d, J = 12,8 Hz, 9H), 2,66 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,87 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 507,3.	I-77
177		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 590,3.	I-95
178		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 547,3.	I-72

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
179		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 545,3.	I-72
180		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 579,3.	I-52
181		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 611,2.	I-187
182		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 609,3.	I-187
183		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 610,3.	I-187
185		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 598,3.	I-187
186		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 612,3.	I-187
188		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 545,3.	I-52

ES 2 994 614 T3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
189		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 549,3.	I-52
190		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52
191		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,3.	I-52
192		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 549,3.	I-52
193		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 563,3.	I-52
194		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 563,3.	I-52
195		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 643,3.	I-3

ES 2 994 614 T3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
196		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (br.s, 1H), 8,41 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 (pd, J = 7,2, 3,4 Hz, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,24 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,07 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 11,0, 8,3 Hz, 1H), 2,97 - 2,86 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,88 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 6H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 699,35.	I-153
198		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 9H), 2,66 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,90 (s, 9H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 6H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 671,3.	I-72
199		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 522,3.	I-137
200		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 550,3.	I-137
202		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 - 8,40 (m, 3H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 4H), 2,86 (d, J = 6,7 Hz, 5H), 1,94 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 536.	I-71
203		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 16,5, 5,2 Hz, 6H), 2,72 - 2,64 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 505.	I-71
206		Sólido amarillo pálido. ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,74 - 2,61 (m, 11H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 1,81 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 535,40.	I-3

Realización	Estructura	Datos analíticos	Método
207		1H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 4H), 3,02 - 3,00 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 2,47 - 2,53 (m, 2H), 1,96 (s, 9H). LC-MS: m/z: (M+H) ⁺ = 603,4.	I-153
208		Sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (d, J = 6,7 Hz, 8H), 1,88 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 556,2.	I-3
209		Sólido amarillo pálido. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,80 (s, 1H), 9,98 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 - 7,97 (m, 1H), 7,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 3,58 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 7H), 1,86 (s, 9H). LC-MS: 507,2 (M+H) ⁺ .	I-95
210		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 521,2.	I-77
211		Sólido amarillo pálido. LC-MS m/z: (M+H) ⁺ 605,2.	I-207

Realización del efecto 1

Método de prueba:

5 El ensayo de actividad inhibitora de la quinasa CDK usó la técnica LANCE[®] Ultra, los compuestos de prueba se examinaron en las quinasas CDK4/CycD3, CDK6/CycD3 y CDK2/CycA2 a una concentración de ATP de Km. Durante la prueba, la concentración inicial del compuesto de prueba fue de 3333 nM, cada compuesto de prueba estableció 10 concentraciones diluidas en serie, el factor de dilución fue 3 veces, cada concentración estableció 2 pocillos duplicados.

10 CDK4/CycD3, CDK6/CycD3 y CDK2/CycA2 se adquirieron de Carna Biosciences, Inc.; el sulfóxido de dimetilo, el ATP, la disolución de DTT se adquirieron de Sigma-Aldrich; la disolución de EDTA se adquirió de GIBCO; el tampón de detección LANCE[®], 10 \times y la proteína 1 de unión eIF4E anti-fosfo-europio LANCE[®] Ultra (Thr37/46) y el péptido de la proteína 1 de unión a eIF4ELANCE[®] Ultra ULight[™] (Thr37/46) se adquirieron de Perkin Elmer.

Procedimiento de la prueba:

15 1. Tomar una disolución madre de 10 mM del compuesto de prueba, en una placa de compuesto de 96 pocillos, se usó DMSO para diluir el compuesto a una concentración inicial de 100 \times , luego esta concentración se usó como la primera concentración, se diluyó 3 veces para hacer 10 concentraciones en serie; luego se añadió 1 μ L de cada dilución en serie a 19 μ L de tampón de reacción 1 \times para preparar el compuesto 5 \times para su uso; 2 μ L de compuesto 5 \times se transfirieron de la placa de 96 pocillos a la placa de 384 pocillos; el pocillo de control sin compuesto se añadió con 2 μ L del siguiente líquido: tampón de reacción 1 \times con la adición de 1 μ L de DMSO; se añadieron 2 μ L de EDTA 250 mM al pocillo de control Min.

20 Se usó un tampón de reacción 2,1 \times para formular la quinasa, el sustrato y el ATP en una mezcla de enzima/sustrato 2,5 \times y una disolución 2,5 \times ATP respectivamente. En el experimento, la concentración final de la quinasa CDK4/CycD3

5 es de 0,76 ng/μL, la concentración final de ATP es de 80 μM; la concentración final de la quinasa CDK6/CycD3 es de 0,5 ng/μL, la concentración final de ATP es de 50 μM; la concentración final de la quinasa CDK2/CycA2 es de 0,86 ng/μL, la concentración final de ATP es de 15 μM; la concentración final de la quinasa CDK2/CycE1 es de 1,016 ng/μL, la concentración final de ATP es de 20 μM; se añadió una mezcla de enzima/sustrato 2,5× a una placa de 384 pocillos, se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos; luego se añadió una disolución de ATP 2,5× y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

10 Se usó el tampón de detección LANCE® 1× para preparar la proteína 1 de unión a eIF4E anti-fosfo-europio LANCE® Ultra (Thr37/46) 2× para su uso. Después de que la reacción enzimática se continuó durante 30 minutos, se añadió EDTA 10 mM a una placa de 384 pocillos y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió la proteína 1 de unión a eIF4E anti-fosfo-europio LANCE® Ultra (Thr37/46) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora.

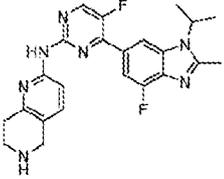
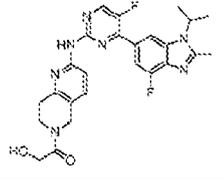
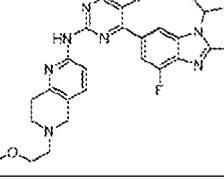
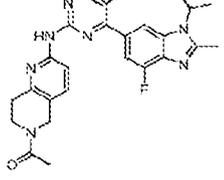
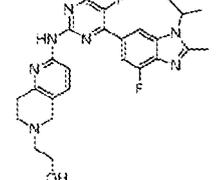
15 4. La placa de 384 pocillos se colocó en la centrífuga HERAEUS Multifuge X1R y se centrifugó a 2000 rpm durante 2 minutos; los datos se midieron en EnVision™, se usó un láser de longitud de onda de 337 nm como luz de excitación, se usó una prueba a RFU665nm y RFU615nm, y se utilizó RFU665nm/RFU615nm × 10000 como datos finales para el análisis.

5. Se usó Graphpad Prism 5.0 para realizar el ajuste de la curva de pendiente de la variable de respuesta (cuatro parámetros) vs. logaritmo (inhibidor) en los datos y se calculó la IC₅₀ correspondiente (mitad de la concentración inhibitoria máxima).

El resultado de la prueba se muestra en la Tabla 3.

20

Tabla 2: Estructuras de los ejemplos comparativos A-F y LY2835219

Ejemplo comparativo A	
Ejemplo comparativo B	
Ejemplo comparativo C	
Ejemplo comparativo D	
Ejemplo comparativo E	

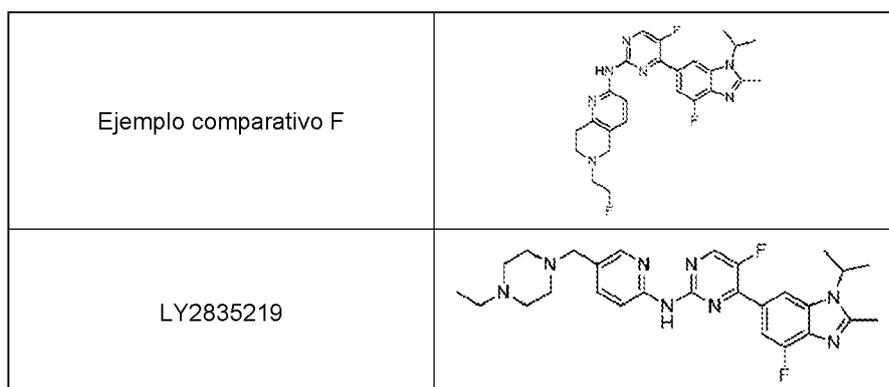


Tabla 3 Resultados de la prueba de actividad a nivel de quinasa

Número de compuesto	IC ₅₀ de CDK4, nM	IC ₅₀ de CDK6, nM	IC ₅₀ de CDK2, nM
LY2835219	2,51	11,7	52,2
I-3	2,08	10,4	35,0
I-4	1,72	3,49	29,6
I-5	1,64	4,14	33,7
I-6	1,72	7,57	28,7
I-8	2,05	7,07	15,5
I-9	1,74	7,09	13,4
I-10	2,21	7,81	10,4
I-12	3,55	14,2	60,4
I-13	42,3	327	558
I-14	14	140	1090
I-15	20,1	113	306
I-17	2,54	4,88	37,2
I-19	2,34	12,4	38,2
I-20	4,49	22,3	7,34
I-21	4,84	25,0	128
I-22	3,49	10,6	193
I-23	2,88	4,17	14,8
I-24	3,90	6,44	31,1
I-25	3,08	5,78	57,9
I-26	2,23	8,12	37,2
I-27	5,23	14,1	151
I-28	4,11	18,9	143
I-29	1,81	4,98	304
I-30	2,23	3,38	154
I-31	2,35	4,84	20,4
I-32	3,54	13,2	146
I-33	1,65	6,23	65,5
I-34	2,07	2,56	89,7
I-35	1,97	4,53	87,6
I-36	2,75	7,41	281
I-37	4,68	16,1	413
I-38	2,34	4,37	32,3
I-39	2,18	7,43	72,1
I-40	2,53	3,59	40,6
I-41	74,9	272	>3330
I-42	7,05	13,4	84,3
I-43	2,94	3,57	122
I-44	3,21	2,82	54,1
I-45	7,14	22,7	710
I-46	2,52	3,42	346
I-47	2,36	4,16	559
I-48	1,65	4,88	91,0
I-49	3,36	5,17	28,2
I-50	2,71	3,94	334

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de CDK4, nM	IC ₅₀ de CDK6, nM	IC ₅₀ de CDK2, nM
I-51	1,83	2,88	129
I-52	3,88	3,81	700
I-53	1,70	5,46	314
I-54	4,27	7,50	294
I-55	2,47	3,56	58,9
I-57	3,55	6,14	109
I-58	3,20	6,14	93,7
I-59	3,14	4,78	93,4
I-60	1,47	3,47	79,4
I-61	1,12	2,55	364
I-62	1,44	4,51	28,3
I-63	1,12	2,0	47,7
I-64	3,26	8,47	>1020
I-65	1,35	3,75	>3470
I-66	1,06	6,36	661
I-67	1,53	6,24	212
I-68	1,09	2,97	18,5
I-69	1,13	1,57	54,9
I-70	1,68	5,51	1490
I-71	1,34	3,47	167
I-72	1,12	2,58	110
I-73	3,14	6,91	371
I-74	2,08	3,15	317
I-75	3,37	5,16	74,9
I-76	2,45	4,58	33,9
I-77	2,07	3,15	249
I-78	4,41	5,60	567
I-79	1,92	2,69	35,5
I-80	2,22	3,67	647
I-81	1,68	3,34	207
I-82	0,86	3,16	16,5
I-83	1,08	1,55	17,4
I-84	1,54	3,21	15,0
I-85	0,94	2,54	135
I-86	0,96	1,49	16,3
I-87	0,92	2,21	10,3
I-88	0,91	1,41	16,3
I-89	3,74	17,9	62,4
I-90	1,16	1,56	28,5
I-91	0,99	1,70	16,3
I-92	0,99	1,39	14,3
I-93	0,96	1,33	16,3
I-94	1,16	1,37	10,3
I-95	1,18	2,02	6,02
I-97	1,73	2,11	15,0
I-98	1,04	5,01	670
I-101	1,79	2,90	14,5
I-102	1,02	2,41	19,2
I-103	1,02	0,97	23,8
I-104	4,21	9,25	31,1
I-106	1,33	2,67	83,3
I-107	1,56	4,59	135
I-108	1,61	2,23	116
I-109	1,59	3,86	30,7
I-110	2,00	5,89	14,5
I-111	1,09	2,98	11,2
I-112	1,37	1,70	44,9
I-114	1,74	1,77	23,6
I-126	2,21	6,26	232
I-127	1,65	4,88	444
I-129	0,70	1,13	62,4
I-130	1,02	1,48	14,3

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de CDK4, nM	IC ₅₀ de CDK6, nM	IC ₅₀ de CDK2, nM
I-131	0,91	1,41	28,5
I-132	0,99	0,77	19,4
I-133	1,52	1,82	78,2
I-134	1,35	1,59	25,1
I-135	17,7	111	147
I-136	14,1	84,2	486
I-137	1,55	4,78	8,43
I-138	4,26	33,0	>3330
I-139	8,12	29,3	126
I-140	2,35	5,67	358
I-142	1,96	3,25	301
I-153	2,26	1,87	42,8
I-154	1,9	1,97	39,6
I-155	1,45	2,08	67,0
I-157	2,06	2,03	48,4
I-158	1,27	1,60	73,1
I-160	3,77	2,46	34,6
I-175	1,86	3,86	21,0
I-176	1,49	1,51	6,68
I-192	1,54	1,53	29,0
I-196	3,06	2,99	60,2
I-197	15,9	12,9	27,6
I-198	1,91	2,03	59,3
I-199	1,53	2,31	27,0
I-200	2,15	5,89	40,2
I-202	1,14	1,11	20,8
I-203	1,51	1,28	20,0
I-204	12,1	25,7	1250
I-205	4,83	14,7	117
I-206	1,56	1,76	50,3
I-207	2,27	1,73	32,0
I-208	1,39	2,58	13,1
I-209	1,48	2,39	14,0
I-210	2,11	1,80	18,0
I-211	1,45	1,36	18,5
Ejemplo comparativo A	3,80	13,2	17,0
Ejemplo comparativo B	2,93	7,58	13,5
Ejemplo comparativo C	2,37	7,26	21,5
Ejemplo comparativo D	2,06	7,22	31,9
Ejemplo comparativo E	2,06	9,17	19,9
Ejemplo comparativo F	1,72	2,67	22,5

Realización del efecto 2

- 5 Se realizaron ensayos de inhibición de la proliferación de células MCF-7, T-47D, ZR-75-1, COLO 205 y A549 usando el método de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®. Se realizaron experimentos en células de cáncer de mama humano MCF-7, T-47D y ZR-75-1, células de cáncer de colon humano COLO 205 y células de carcinoma de células no pequeñas humano A549, se usó el método CellTiter para determinar el efecto inhibitor del compuesto sobre la proliferación de cinco líneas celulares. Durante la prueba, la concentración inicial del compuesto de prueba fue de 10 µM, todos los compuestos de prueba se establecieron en 10 concentraciones diluidas en serie, el factor de dilución fue de 3 veces, cada concentración estableció 2 pocillos duplicados.
- 10 Célula MCF-7, adquirida en ATCC, artículo n.º HTB-22;
T-47D, adquirida en ATCC, artículo n.º HTB-133;
ZR-75-1, adquirida en el banco de células de Shanghai, artículo n.º TCHU126;
- 15 Célula de cáncer de colon humano COLO 205, adquirida en el Banco de células de la Colección de cultivos tipo de la Academia China de Ciencias/Banco de células de los Institutos de Ciencias Biológicas de Shanghai, Academia China de Ciencias, catálogo n.º TCHU02;
Célula de cáncer de células no pequeñas humana A549, adquirida en ATCC, catálogo n.º CCL-185™;

ES 2 994 614 T3

Kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo[®], adquirido en Promega, número de catálogo G7573;

RPMI-1640, adquirido en Life Technologies, artículo n.º A1049101;

Mezcla de nutrientes F-12K, adquirida en Life Technologies, artículo n.º 21127-002;

FBS, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 10099-141;

5 Antibiótico, adquirido en Life Technologies, artículo No. 10378-016;

PBS, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 10010-023;

Sulfóxido de dimetilo, adquirido en Sigma-Aldrich, artículo n.º D8418;

Placa de cultivo celular de 384 pocillos, adquirida en Corning, artículo n.º 3570.

Procedimiento de la prueba:

- 10 1. Se sembraron células de cáncer de mama humano cultivadas normalmente, células de cáncer de colon humano COLO 205 de 12.^a generación cultivadas normalmente y células A549 de 7.^a generación cultivadas normalmente en una placa de 384 pocillos a una determinada densidad celular; las células MCF-7 y T-47D se sembraron a una densidad de 500 células/pocillo, las células ZR-75-1, COLO 205 y las células A549 se sembraron a una densidad de 250 células/pocillo, la placa de cultivo celular se colocó a 37 °C en condiciones de 5 % de CO₂ durante 24 horas.
- 15 2. Un día después de sembrar las células de cáncer de mama humano, se usó una placa para medir el valor de fondo de Celltiter que se registró como Control D1. La dosificación en las placas restantes se realizó para establecer el grupo de control celular. La concentración inicial del compuesto de prueba fue de 10 µM, seguida de 10 diluciones en serie, el factor de dilución fue de 3 veces, cada concentración estableció 2 pocillos duplicados.
- 20 2'. Después de sembrar las células COLO 205 y las células A549 durante 24 horas, se añadió el gradiente de concentración configurado del fármaco a los pocillos celulares correspondientes, respectivamente. El grupo de control Control era una disolución de medio sin fármaco que contenía 0,2 % de DMSO. El pocillo celular sin tratar se usó para medir el valor de fondo que se registró como Blanco. La placa de cultivo celular se colocó a 37 °C, las células COLO 205 se cultivaron en condiciones de 5 % de CO₂ durante 6 días, las células A549 se cultivaron en condiciones de 5 % de CO₂ durante 4 días.
- 25 3. Células de cáncer de mama humano: después de 6 días de tratamiento con el compuesto de prueba, se añadieron 50 µL de disolución de detección CellTiter a cada pocillo, la mezcla se agitó durante 2 min, se mezcló completamente, se centrifugó, se dejó reposar durante 10 min, se registró la señal fluorescente. El grupo de fármaco se registró como Fármaco D7. El grupo de control se registró como Control D7.
- 30 3'. Células COLO 205 y células A549: la microplaca se sacó de la incubadora y se equilibró a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a cada pocillo 50 µL de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo[®] que se había equilibrado a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 700 rpm a temperatura ambiente durante 2 minutos, la microplaca se colocó en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R a 2000 rpm durante 1 minuto; se equilibró a temperatura ambiente durante 10 minutos, se midió el valor de la señal de fluorescencia en EnVision™.
- 35 4. Se usó Graphpad Prism 5.0 para realizar el ajuste de la curva de pendiente de la variable de respuesta (cuatro parámetros) vs. logaritmo (inhibidor) en los datos y se calculó la IC₅₀ correspondiente (mitad de la concentración inhibitoria máxima).

Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 4, en donde las estructuras de los ejemplos comparativos A-F se refieren a las enumeradas en la realización de efecto 1.

Tabla 4: Resultados de actividad a nivel celular

Número de compuesto	IC ₅₀ de MCF- 7, nM	IC ₅₀ de T-47D, nM	IC ₅₀ de ZR-75-1, nM	IC ₅₀ de COLO 205, nM	IC ₅₀ de A549 , nM
LY2835219	116	38,4	108	411	436
I-3	82,1	79,3	110	213	
I-4	185	267	85,2	103	
I-5	69,4	9,02	78,4	121	
I-6	119	322	253		
I-8	154	110	63,2	267	
I-9	241	418	176		
I-10	895	8680	838		
I-12	138	141	1390		
I-13	3520	2880	4940		

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de MCF- 7, nM	IC ₅₀ de T-47D, nM	IC ₅₀ de ZR-75-1, nM	IC ₅₀ de COLO 205, nM	IC ₅₀ de A549 , nM
I-14	1590	1370	2230		
I-15	>33300	>33300	4760		
I-17	176	330	314		
I-19	533	198	426		
I-20	2090	985	3390		
I-21	684	809	335		
I-22	245	116	324		
I-23	108	20,7	187	120	
I-24	93,5	464	235		
I-25	96,3	39,4	139	235	
I-26	145	637	301		
I-27	275	122	1260		
I-28	525	212	381		
I-29	28,0	16,9	50,0	352	
I-30	188	229	1010		
I-31	218	660	369		
I-32	457	4930	605		
I-33	648	1320	269		
I-34	116	131	141		
I-35	92,3	66,0	73,9	1150	
I-36	140	32,9	72,5	542	
I-37	666	243	409	1150	
I-38	94,1	137	219	161	
I-39	2490	137	146	816	
I-40	1090	484	369	303	
I-41	1320	1430	1500	786	
I-42	1050	1200	354	575	
I-43	1590	26,1	60,5	598	
I-44	771	410	126	367	
I-45	2810	283	352	1340	
I-46	15,8	47,0	160	522	
I-47	35,0	58,8	62,1	637	
I-48	27,9	32,5	119	1210	
I-49	1590	396	220	195	
I-50	88,0	34,6	68,8	614	
I-51	314	42,0	83,4	461	
I-52	23,3	19,8	25,5	563	49,3
I-53	73,2	23,4	57,0	468	317
I-54	94,1	30,3	56,2	573	
I-55	377	16,4	82,5	360	
I-57	214	1120	210	478	
I-58	431	56,0	88,9	485	
I-59	62,3	44,0	35,8	533	
I-60	36,2	24,3	61,4	521	
I-61	41,5	13,1	68,6	361	
I-62	22,6	21,9	49,9	194	
I-63	7,03	8,62	21,5	94,5	75,3
I-64	443	72,7	244	3600	
I-65	139	33,0	109	72,9	
I-66	165	48,1	142	1340	
I-67	182	43,8	74,3	607	465
I-68	73,8	131	75,3	96,1	
I-69	18,7	5,05	14,1	56,0	58,7
I-70	102	56,7	139	1420	125
I-71	609	2000	692	871	
I-72	247	797	130	219	
I-73	344	21,3	184	1270	
I-74	21,0	8,05	36,1	302	44,1
I-75	308	64,6	272	463	
I-76	461	197	232	375	
I-77	163	26,9	61,4	541	

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de MCF- 7, nM	IC ₅₀ de T-47D, nM	IC ₅₀ de ZR-75-1, nM	IC ₅₀ de COLO 205, nM	IC ₅₀ de A549 , nM
I-78	136	87,9	164	803	
I-79	39,4	14,8	53,6	202	
I-80	32,7	42,0	69,6	431	30,8
I-81	145	29,9	60,0	449	
I-82	27,4	130	65,7	150	
I-83	12,6	8,26	13,6	68,0	179
I-84	22,2	73,9	52,0	93,2	
I-85	69,1	16,3	174	250	69,0
I-86	19,9	7,81	29,3	84,0	93,1
I-87	98,4	189	97,0	130	72,6
I-88	21,0	6,29	16,8	70,8	93,3
I-89	522	738	492	770	573
I-90	27,9	8,99	14,5	105	140
I-91	1940	336	1300	3530	3130
I-92	115	18,5	80,0	78,3	69,9
I-93	44,6	14,0	141	189	441
I-94	48,9	25,1	114	335	376
I-95	56,4	179	85,7	114	226
I-97	1380	375	1610	2690	6830
I-98	49,3	47,7	191	578	612
I-101	31,0	61,9	50,7	89,8	54,4
I-102	54,0	62,8	141	1130	1510
I-103	6,99	5,21	16,3	50,4	139
I-104	71,6	237	162	199	148
I-106	23,4	34,7	123	170	337
I-107	551	29,0	110	387	934
I-108	239	118	674	1730	2190
I-109	28,1	94,3	76,7	157	74,7
I-110	152	344	353	350	451
I-111	19,4	77,9	46,4	89,4	70,0
I-112	21,1	4,69	15,0	44,2	195
I-114	7,73	3,24	9,65	40,7	259
I-126	21,2	26,2	61,8	284	68,5
I-127	27,9	32,5	118	1210	
I-129	33,1	9,18	133	299	353
I-130	47,14	9,04	45,10	572,50	454
I-131	44,5	30,5	77,2	762	1360
I-132	39,6	405	731	>10000	>10000
I-133	882	810	1360	6210	2690
I-134	86,2	750	479	189	352
I-135	963	1680	1260	1310	1290
I-136	1080	1670	1420	1870	1550
I-137	185,90	140,40	268,40	386,20	482
I-138	224	188	608	2290	3570
I-139	756	808	452	929	1180
I-140	23,2	15,2	80,5	384	2900
I-142	224	15,0	57,9	265	816
I-153	14,8	333,6	41,5	80,6	169
I-154	72,9	9,89	31,3	68,3	
I-155	157	106	40,2		425
I-157	296	7,20	19,4	42,2	113
I-158	76,0	45,0	82,5		546
I-160	118	70,5	438	240	424
I-175	612	74,4	261	117	305
I-176	238	5,91	40,4	11,4	37,2
I-187	454	340	574	660	1100
I-192	17,4	10,6	17,7		
I-196	51,7	1500	149	425	
I-197	957	1240	>10000	7620	>10000
I-198	95,6	26,6	114	96,0	213
I-199	135	169	92,0		

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de MCF- 7, nM	IC ₅₀ de T-47D, nM	IC ₅₀ de ZR-75-1, nM	IC ₅₀ de COLO 205, nM	IC ₅₀ de A549 , nM
I-200	399	76,6	132	125	422
I-202	158	36,0	122	59,4	52,0
I-203	29,8	4,25	14,9	26,1	205
I-204	568	555	1930	5830	>10000
I-205	150	140	452		1060
I-206	20,5	17,8	35,2		
I-207	67,2	484	74,8		
I-208	66,8	182	56,0		
I-209	86,2	127	76,5		
I-210	54,6	28,2	72,8		
I-211	88,7	229	56,1		
Ejemplo comparativo A	79,1	129	108	114	
Ejemplo comparativo B	134	229	309	114	
Ejemplo comparativo C	148	119	75,1	371	
Ejemplo comparativo D	152	406	367		
Ejemplo comparativo E	176	134	59,3	132	
Ejemplo comparativo F	291	740	178		

Realización del efecto 3

- 5 En los experimentos de inhibición de la proliferación *in vitro* de las líneas celulares U87, MGU251, K562, THP1, HepG2, SK-HEP-1, SNU-5, N87, H1975, H1993, CFPAC1, PANC-1, LNCap y PC-3 se usó el método de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®. Los experimentos se realizaron en células U87, MGU251, K562, THP1, HepG2, SK-HEP-1, SNU-5, N87, H1975, H1993, CFPAC1, PANC-1, LNCap y PC-3. Se usó el método CellTiter para determinar el efecto inhibitor del compuesto sobre la proliferación. Durante la prueba, la concentración inicial del compuesto de prueba fue de 10 µM, cada compuesto de prueba estableció 10 concentraciones diluidas en serie, el factor de dilución fue 3 veces, cada concentración estableció 2 pocillos duplicados.
- 10 Línea celular de astrocitoma del cerebro humano U87MG, adquirida en ATCC, artículo n.º HTB-14
- Célula K-562, adquirida en el Banco de Células de la Colección de Cultivos Tipo de la Academia China de Ciencias, artículo n.º TCHu191;
- Célula PANC-1, adquirida en el Banco de Células de la Colección de Cultivos Tipo de la Academia China de Ciencias, artículo n.º TCHu98;
- 15 Célula THP1, adquirida en ATCC, artículo n.º TIB-202;
- Línea celular de hepatoma humano HepG2, adquirida en ATCC, artículo n.º HB-8065;
- Célula SK-HEP-1, adquirida en el Banco de Células de la Colección de Cultivos Tipo de la Academia China de Ciencias, artículo n.º TCHu109;
- Célula SNU-5, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-5973;
- 20 Célula N87, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-5822;
- Célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas H1975, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-5908;
- Célula H1993, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-5909;
- Célula CFPAC1, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-1918;
- 25 Célula MGU251, adquirida en el Banco de Células de la Colección de Cultivos Tipo de la Academia China de Ciencias, artículo n.º TCHu58;
- Célula LNCap, adquirida en ATCC, artículo n.º CRL-1740;
- Célula PC-3, adquirida en ATCC, artículo n.º TCHu158;

ES 2 994 614 T3

Medio RPMI-1640, adquirido en Life Technologies, artículo n.º A1049101;

Medio IMDM, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 12440;

Medio DMEM, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 11995;

Medio MEM, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 51200;

5 FBS, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 10099;

Antibiótico, adquirido en Life Technologies, artículo No. 10378;

PBS, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 10010;

β -mercaptoetanol, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 1150809;

F-12K, adquirido en Life Technologies, artículo n.º 21127022;

10 HepG2, adquirido en ATCC, artículo n.º HB-8065; U87MG, adquirido en ATCC, artículo n.º HTB-14; PC-3, adquirido en el Banco Celular, Shanghai, artículo n.º TCHu158; kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®, adquirido en Promega, n.º de catálogo G7573; placa de cultivo celular de 384 pocillos, adquirida en Corning, artículo n.º 3570; placa de compuesto de 96 pocillos, adquirida en Nunc, artículo n.º 267245.

Procedimiento de la prueba:

15 1. U87MG (medio DMED, 11.ª generación, 12.ª generación y 13.ª generación), MGU251 (4.ª generación), K562 (10.ª generación, densidad de placa celular 125 células/pocillo), THP1 (6.ª generación, 8.ª generación y 10.ª generación), HepG2 (medio DMED, 7.ª generación, 10.ª generación y 13.ª generación), SK-HEP-1 (7.ª generación), SNU-5 (5.ª generación), N87 (medio 1640, Ensayo 1: 11.ª generación, Ensayo 2: 12.ª generación, Ensayo 3: 13.ª generación), H1975 (medio RPMI, 6.ª generación, 9.ª generación, 11.ª generación), H1993 (8.ª generación), CFPAC1 (medio IMDM, Ensayo 1: 9.ª generación, Ensayo 2: 10.ª generación, Ensayo 3: 12.ª generación), PANC-1 (5.ª generación), LNCap (7.ª generación, 10.ª generación y 12.ª generación, densidad de placa celular 625 células/pocillo), PC-3 (8.ª generación), sembradas en una placa de 384 pocillos a una densidad celular de 250 células/pocillo.

25 2. Un día después de la siembra, se usó una placa para medir el valor de fondo de Celltiter, que se registró como Control D1. La dosificación en las placas restantes se realizó para establecer el grupo de control celular. La concentración inicial del compuesto de prueba fue de 10 μ M, seguida de 10 diluciones en serie, el factor de dilución fue de 3 veces, cada concentración se estableció en 2 pocillos duplicados.

30 3. Después de ciertos días (células U87MG durante 4 días, células MGU251 durante 6 días, células K562 durante 4 días, células THP1 durante 4 días, células HepG2 durante 4 días, células SK-HEP-1 durante 4 días, células SNU-5 durante 6 días, células N87 durante 4 días, células H1975 durante 4 días, células H1993 durante 6 días, células CFPAC1 durante 4 días, células PANC-1 durante 4 días, células LNCap durante 6 días, células PC-3 durante 6 días) de tratamiento del compuesto de prueba, se añadieron 50 μ L de disolución de detección CellTiter a cada pocillo, la mezcla se agitó durante 2 min, se mezcló totalmente, se centrifugó, se dejó reposar durante 10 min, se detectó y se registró la señal fluorescente. El grupo de fármacos se registró como Fármaco D7. El grupo de control se registró como Control D7.

35 4. Se usó Graphpad Prism 5.0 para realizar el ajuste de la curva de pendiente de la variable de respuesta (cuatro parámetros) vs. logaritmo (inhibidor) en los datos y se calculó la IC₅₀ correspondiente (mitad de la concentración inhibitoria máxima).

Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 5 y la Tabla 6.

Tabla 5: Datos de actividad de I-52 en diferentes células tumorales

Línea celular	LY283521 (IC ₅₀ , nM)			I-52 (IC ₅₀ , nM)		
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo3	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo3
HepG2	246	204	198	35,5	22,6	21,8
U87MG	711	792	614	37,9	35,5	22,2
LNCap	73,2	81,0	97,8	35,6	67,0	37,5
PC-3	5850	11800	>10000	4190	8760	37500
THP1	251	123	187	36,8	34,1	36,6

Tabla 6: Datos de actividad de I-63 en diferentes células tumorales

Línea celular	LY283521 (IC ₅₀ , nM)			I-63 (IC ₅₀ , nM)		
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo3	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo3
U87	711	792	614	198	154	267
MGU251	232	403	246	111	181	114
K562	974	1110	1190	211	334	352
THP1	251	123	187	61,5	40,9	44,8
HepG2	246	204	198	33,3	24,7	21,8
SK-HEP-1	430	401	402	147	108	153
SNU-5	422	460	685	226	206	340
N87	573	592	391	392	530	346
H1975	603	1040	677	346	367	268
H1993	1120	1240	1100	1000	619	663
CFPAC1	508	378	228	2670	178	272
PANC-1	664	658	782	288	373	297
LNCap	73,2	80,9	97,8	16,1	31,7	20,1
PC-3	5850	11800	8310	541	535	1480

Realización del efecto 4 (farmacodinámica *in vivo* de los compuestos sobre células de cáncer de mama humano MCF-7 en el modelo de xenoinjerto subcutáneo en ratones desnudos BALB/c)

Objetivo experimental:

- 5 Evaluar la farmacodinámica *in vivo* de los compuestos de prueba en células de cáncer de mama humano MCF-7 en el modelo de xenoinjerto subcutáneo en ratones desnudos BALB/c.

Diseño experimental:

64 ratones desnudos BALB/c, de 6-8 semanas de edad, peso 18-22 g, hembras, proporcionados por ShanghaiSippr-bk Laboratory Animal Ltd., según la Tabla 7.

- 10 Tabla 7: Farmacodinámica *in vivo* de los animales de experimentación, agrupación y régimen de dosificación

Grupo	N ¹	compuesto	Dosis	Volumen de dosificación	Vía de administración	Frecuencia de dosificación
1	8	disolvente	-	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
2	8	Compuesto de prueba I-52	25 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
3	8	Compuesto de prueba I-52	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
4	8	Compuesto de prueba I-52	100 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
5	8	Compuesto de prueba I-63	10 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
6	8	Compuesto de prueba I-63	25 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
7	8	Compuesto de prueba I-63	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días
8	8	Compuesto de prueba LY2835219	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 días

Nota: N¹: el número de ratones por grupo

Volumen de dosificación: 10 µL/g en función del peso de los ratones. Si la pérdida de peso supera el 15 %, se debe ajustar el régimen de dosificación en consecuencia.

Ruta del experimento:

- 15 1. Cultivo celular: la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 se cultivó en una monocapa *in vitro*, la condición de cultivo estuvo de acuerdo con la especificación técnica del proveedor o las referencias. Las células de pasaje se trataron con tripsina-EDTA para digestión convencional dos veces por semana. Cuando la saturación celular fue del 80 %-90 % y la cantidad alcanzó los requisitos, las células se recolectaron, se contaron y se inocularon.
- 20 2. Inoculación del comprimido de estrógeno y micción: 2 días antes de la inoculación celular, el comprimido de liberación sostenida de β-estradiol se inoculó en el lado izquierdo de la espalda de cada ratón. Una semana después de la inoculación, el animal orinó 3 veces por semana, el animal orinó diariamente si era necesario.
3. Inoculación de células tumorales: 0,2 ml de 10 × 10⁶ células de MCF-7 se inocularon por vía subcutánea en el lado derecho de la espalda de cada ratón desnudo (PBS: Matrigel = 1:1). Cuando el volumen tumoral medio alcanzó los 195 mm³, se administró el compuesto según el régimen de dosificación (véase la Tabla 7).

4. Preparación de la muestra de prueba, véase la Tabla 8.

Tabla 8: Método de preparación de los compuestos de prueba

Compuesto	Método de preparación	Concentración	Condición de almacenamiento
vehículo	1, líquido A: tomar 16,6 mL de ácido fosfórico, añadir agua hasta 1000 mL, agitar; 2, líquido B: tomar 7,163 g de fosfato disódico, añadir agua hasta 100 ml y disolverlo; 3, mezclar 145 ml de líquido A y 55 ml de líquido B, agitar; añadir 350 ml de agua pura, mezclar, agitar, determinar el pH con un medidor de pH para obtener el tampón fosfato (20 mM, pH 2,0); 4, pesar 5 g de hidroxietilcelulosa, tomar 500 ml de tampón fosfato (20 mM, pH 2,0), mezclar con agitación magnética, almacenar a 4 °C en oscuridad, listo para usar.	1 %	4 °C, en la oscuridad
I-52	Pesar 18 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad	2,5 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
I-52	Pesar 36 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad.	5 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
I-52	Pesar 72 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad.	10 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
I-63	Pesar 7,2 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad	1 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
I-63	Pesar 18 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón de fosfato, mezclar hasta homogeneidad.	2,5 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
I-63	Pesar 36 mg del compuesto I-52, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad.	5 mg/ml	4 °C, en la oscuridad
LY2835219	Pesar 36 mg del compuesto LY2835219, que se añaden a 7,2 ml de HEC al 1 % en tampón fosfato, mezclar hasta homogeneidad.	5 mg/ml	4 °C, en la oscuridad

Nota: Es necesario mezclar suavemente y de forma homogénea el fármaco antes de administrarlo al animal.

5. Medición del tumor e indicador experimental: El indicador experimental fue examinar si el crecimiento del tumor se inhibió, retrasó o curó. El diámetro del tumor se midió dos veces por semana con un calibrador vernier. La fórmula para calcular el volumen del tumor fue $V = 0,5 a \times b^2$, a y b denotaron el diámetro largo y el diámetro corto del tumor respectivamente. La actividad antitumoral de los compuestos se evaluó por TGI(%) o tasa relativa de proliferación tumoral T/C(%). TGI(%) reflejó la tasa de inhibición del crecimiento tumoral. Cálculo para TGI(%): $TGI(\%) = [(1 - (\text{volumen tumoral medio al final de la dosificación de un grupo de tratamiento} - \text{volumen tumoral medio al comienzo de la dosificación del grupo de tratamiento})) / (\text{volumen tumoral medio al final del tratamiento del grupo de control con disolvente} - \text{volumen tumoral medio al comienzo del tratamiento del grupo de control con disolvente})] \times 100 \%$. Tasa relativa de proliferación tumoral T/C(%): la fórmula de cálculo fue la siguiente: $T/C\% = \frac{RTV}{C_{RTV}} \times 100 \%$ (RTV : RTV del grupo de tratamiento; C_{RTV} : RTV del grupo de control con disolvente). El volumen tumoral relativo (RTV) se calculó en función del resultado de la medición del tumor, la fórmula de cálculo fue $RTV = V_t/V_0$, en donde V_0 era el volumen tumoral medio medido al inicio (d_0) de la dosificación, y V_t era el volumen tumoral medio medido en un momento determinado, RTV y C_{RTV} se tomaron el mismo día. Al final del experimento, se midió el peso del tumor y se calculó la tasa de inhibición del peso del tumor IR(%): la fórmula de cálculo fue $IR(\%) = (1 - T_w/V_w) \times 100$, T_w : peso tumoral medio del grupo de tratamiento, V_w : peso tumoral medio del grupo de control con disolvente.

6. Resumen de datos y análisis estadístico: El grupo de tratamiento mostró el mejor efecto del tratamiento el día 19 después de la dosificación al final del experimento. Por lo tanto, en función de los datos, se realizó un análisis estadístico para evaluar las diferencias entre los grupos. Se utilizó la prueba T para la comparación entre dos grupos, y se utilizó ANOVA unidireccional para la comparación entre tres grupos o múltiples grupos. Si la varianza no era homogénea, se usó el método de Games-Howell para la prueba. Si la varianza era homogénea, se usó el método de Dunnet (bilateral) para el análisis. Todos los análisis de datos se realizaron con SPSS 19.0. $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados experimentales

1. Comparación entre dos grupos del grupo de tratamiento con respecto al grupo de control, véase la Tabla 9.

Tabla 9: farmacodinámica del compuesto de inhibición en el crecimiento tumoral del xenoinjerto MCF-8

Grupo	Día 6			Día 13			Día 19		
	T/C ^a (%)	TGI ^a (%)	prueba T <i>p</i> ^b	T/C (%)	TGI (%)	prueba T <i>p</i>	T/C (%)	TGI (%)	prueba T <i>p</i>
Vehículo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LY28 35219 50 mg/kg	68,96	111,13	0,044	46,02	94,99	0,023	36,58	82,66	0,032
I-52 25 mg/kg	69,27	110,04	0,047	38,21	108,73	0,013	33,66	86,41	0,028
I-52 50 mg/kg	66,78	118,92	0,040	35,49	113,46	0,011	23,09	100,18	0,016
I-52 100 mg/kg	63,65	130,17	0,028	29,9	123,36	0,007	19,44	104,95	0,013
I-63 10 mg/kg	66,45	120,15	0,036	45,53	95,84	0,022	39,49	78,82	0,038
I-63 25 mg/kg	68,73	111,98	0,047	31,43	120,67	0,008	19,49	104,88	0,014
I-63 50 mg/kg	34,11	235,8	0,001	14,48	150,43	0,003	9,82	117,45	0,009

Nota: a. la inhibición del crecimiento del tumor se calculó mediante T/C y TGI ($TGI(\%) = [1 - (T_{6/13/19} - T_0) / (V_{6/13/19} - V_0)] \times 100$); b. el valor *p* comparó el grupo de tratamiento con el grupo del vehículo usando la prueba T según el volumen del tumor.

5 Cada grupo de tratamiento exhibió actividad inhibitoria sobre el crecimiento tumoral el día 6, el día 13 y el día 19 después de la dosificación en comparación con el grupo de control. El día 19 después de la dosificación, el volumen tumoral medio de los ratones con tumores en el grupo de control con disolvente alcanzó 840 mm³, en comparación con eso, el efecto de los compuestos de prueba I-52, I-63 y LY2835219 en diferentes dosis fue estadísticamente significativo. La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del compuesto I-52 a 25, 50 y 100 mg/kg alcanzó el 86,41 %, 100,18 % y 104,95 %, respectivamente; la tasa de inhibición del peso tumoral (IR) fue del 72,92 %, 81,93 % y 86,35 %, respectivamente; La tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del compuesto I-63 a 10, 25 y 50 mg/kg alcanzó el 78,82 %, 104,88 % y 117,45 %, respectivamente; la tasa de inhibición del peso tumoral (IR) fue del 60,42 %, 83,38 % y 92,26 %, respectivamente; la tasa de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) de LY2835219 a 50 mg/kg alcanzó el 82,66 %, la tasa de inhibición del peso tumoral (IR) fue del 56,18 %. La prueba T indicó que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo del vehículo (*p*<0,05).

2. Comparación entre el compuesto I-52 y el compuesto I-63 a 50 mg/kg, véase la Tabla 10.

15 Tabla 10: Comparación de la actividad antitumoral a 50 mg/kg en el modelo tumoral de xenoinjerto MCF-7 (en función del volumen del tumor el día 19 después de la dosificación)

Grupo	Volumen del tumor (mm ³) ^a (día 19)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	Valor <i>P</i>	Valor <i>p</i>
LY2835219 50 mg/kg	306 ± 30	36,58	82,66	0,008 ^d	-
I-52 50 mg/kg	193 ± 26	23,09	100,18	-	0,008 ^e
I-63 50 mg/kg	82 ± 7	9,82	117,45	0,015 ^d	0,000 ^e

Nota: a. valor medio ± EEM;

b. la inhibición del crecimiento tumoral se calculó mediante T/C y TGI ($TGI(\%) = [1 - (T_{19} - T_0) / (V_{19} - V_0)] \times 100$);

c. el valor *p* se calculó en función del volumen del tumor;

d. en comparación con el grupo de I-52, 50 mg/kg;

e. en comparación con el grupo de LY2835219, 50 mg/kg.

El análisis ANOVA unidireccional o el análisis de prueba T de los dos compuestos a 50 mg/kg indicaron que había una diferencia significativa en el efecto inhibitorio de los tres compuestos a la misma dosis en este modelo (*p*<0,05) (Tabla 10)

3. Análisis dosis-efecto del compuesto I-52 e I-63, véase la Tabla 11

Tabla 11: Comparación de la actividad antitumoral de los compuestos I-52 e I-63 en diferentes dosis en el modelo de tumor de xenoinjerto MCF-7 (en función del volumen del tumor el día 19 después de la dosificación)

Grupo	Volumen del tumor (mm ³) ^a (día 19)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	Valor <i>P</i>	Valor <i>P</i>
I-52 25 mg/kg	283 ± 23	33,66	86,41	-	0,004 ^e
I-52 50 mg/kg	193 ± 26	23,09	100,18	0,031 ^d	0,570 ^e
I-52 100 mg/kg	163 ± 22	19,44	104,95	0,004 ^d	-
I-63 10 mg/kg	332 ± 32	39,49	78,82	-	0,000 ^g
I-63 25 mg/kg	164 ± 16	19,49	104,88	0,002 ^f	0,003 ^g
I-63 50 mg/kg	82 ± 7	9,82	117,45	0,000 ^f	-

Nota: a. valor medio ± EEM;

b. la inhibición del crecimiento tumoral se calculó mediante T/C y TGI ($TGI(\%) = [1 - (T_{19} - T_0) / (V_{19} - V_0)] \times 100$);

c. el valor *p* se calculó en función del volumen tumoral;

d. en comparación con el grupo de I-52, 25 mg/kg;

e. en comparación con el grupo de I-52, 100 mg/kg;

f. en comparación con el grupo de I-63, 10 mg/kg;

g. en comparación con el grupo de I-63, 50 mg/kg;

5 Cuando se realizó un análisis ANOVA unidireccional en los tres grupos de dosis del compuesto I-52 respectivamente, el resultado indicó que a diferentes dosis, hubo una diferencia significativa en la actividad antitumoral entre el grupo de dosis baja del compuesto I-52 y el grupo de dosis media y alta del compuesto I-52 ($p < 0,05$), pero no hubo una diferencia significativa entre el grupo de dosis media y el grupo de dosis alta (Tabla 10).

10 Cuando se realizó un análisis ANOVA unidireccional en los tres grupos de dosis del compuesto I-63 respectivamente, el resultado indicó que a diferentes dosis, hubo una diferencia significativa en la actividad antitumoral del compuesto I-63 (Tabla 11).

Realización del efecto 5

Método de prueba:

15 El ensayo de actividad inhibidora de la quinasa CDK usó la técnica LANCE[®] Ultra, los compuestos de prueba se examinaron en las quinasas CDK1/CycB, CDK5/p25, CDK7/CycH/MAT1 y CDK9/CycT1 a una concentración de ATP de Km. Durante la prueba, la concentración inicial del compuesto de prueba fue de 3333 nM, cada compuesto de prueba estableció 10 concentraciones diluidas en serie, el factor de dilución fue 3 veces, cada concentración estableció 2 pocillos duplicados.

20 CDK1/CycB, CDK5/p25 y CDK7/CycH/MAT1 se adquirieron de Carna Biosciences, Inc.; CDK9/CycT1 se adquirió de Lifetech; sulfóxido de dimetilo, ATP, disolución de DTT se adquirieron de Sigma-Aldrich; disolución de EDTA se adquirió de GIBCO; tampón de detección LANCE[®], 10× y proteína 1 de unión a eIF4E anti-fosfo-europio LANCE[®] Ultra (Thr37/46) y péptido de proteína 1 de unión a eIF4E LANCE[®] Ultra ULight[™] (Thr37/46) se adquirieron de Perkin Elmer.

Procedimiento de prueba:

25 1. Tomar disolución madre del compuesto de prueba 10 mM, en una placa de compuesto de 96 pocillos, se usó DMSO para hacer el compuesto con una concentración inicial de 100×, luego esta concentración se usó como la primera concentración, se diluyó 3 veces para hacer 10 concentraciones en serie; luego se añadió 1 µL de cada dilución en serie a 19 µL de tampón de reacción 1× para preparar el compuesto 5× para su uso; 2 µL de compuesto 5× se transfirieron de la placa de 96 pocillos a la placa de 384 pocillos; al pocillo de control sin compuesto se añadieron 2 µL del siguiente líquido: 19 µL de tampón de reacción 1× con la adición de 1 µL de DMSO; se añadieron 2 µL de EDTA 250 mM al pocillo de control mínimo.

35 2. Se usó un tampón de reacción 1× para formular la quinasa, el sustrato y el ATP en una mezcla de enzima/sustrato 2,5× y una disolución de ATP 2,5× respectivamente. En el experimento, la concentración final de la quinasa CDK1/CycB fue de 3,20 ng/µL, la concentración final de ATP fue de 12 µM; la concentración final de la quinasa CDK5/p25 fue de 0,0334 ng/µL, la concentración final de ATP fue de 4 µM; la concentración final de la quinasa CDK7/CycH/MAT1 fue de 1,93 ng/µL, la concentración final de ATP fue de 20 µM; la concentración final de la quinasa CDK9/CycT1 fue de 0,60 ng/µL, la concentración final de ATP fue de 12 µM; se añadió una mezcla de enzima/sustrato 2,5× a una placa de 384 pocillos, se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos; luego se añadió una disolución de ATP 2,5×, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

40 3. Se usó el tampón de detección LANCE[®], 1× para preparar la proteína 1 de unión a eIF4E anti-fosfo-europio LANCE[®] Ultra (Thr37/46) 2× para su uso. Después de que la reacción enzimática se continuó durante 30 minutos, se añadió EDTA 10 mM a una placa de 384 pocillos y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 minutos. A

ES 2 994 614 T3

continuación, se añadió la proteína 1 de unión a eIF4E anti-fosfo-europio LANCE® Ultra (Thr37/46) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora.

4. Se colocó una placa de 384 pocillos en una centrífuga HERAEUS Multifuge X1R y se centrifugó a 2000 rpm durante 2 minutos; los datos se midieron en EnVision™, se seleccionó un láser de longitud de onda de 337 nm como luz de excitación, se midió a RFU665nm y RFU615nm, y se usó RFU665nm/RFU615nm × 10000 como datos finales para el análisis.
 5. Se usó Graphpad Prism 5.0 para realizar el ajuste de la curva de pendiente de la variable de respuesta (cuatro parámetros) vs. logaritmo (inhibidor) en los datos y se calculó la IC₅₀ correspondiente (mitad de la concentración inhibitoria máxima).
- 10 Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultado de la prueba de actividad a nivel de quinasa

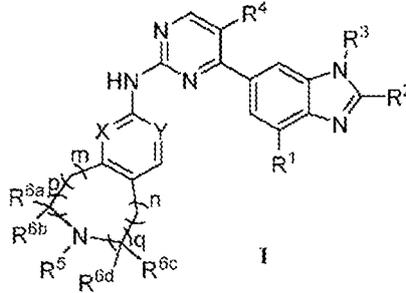
Número de compuesto	IC ₅₀ de CDK1, nM	IC ₅₀ de CDK5, nM	IC ₅₀ de CDK7, nM	IC ₅₀ de CDK9, nM
LY2835219	263,2/557,90	81,80/51,80	667,10/225,90	34,55/49,28
I-5	97,25		913,41	13,04
I-8	73,16		393,28	11,43
I-9	62,25		13156,54	7,52
I-22	183,44		1044,56	36,09
I-23	44,80		801,32	8,21
I-24	61,16		2892,62	8,51
I-25	86,66		978,09	10,54
I-29	222,26		573,79	48,04
I-38	26,21		>30000	0,92
I-46	177,50		1280,02	82,04
I-47	491,11		563,30	104,66
I-50	726,02		718,19	89,84
I-51	119,19		1153,10	65,83
I-52	368,21	91,52	223,30	332,39
I-54	357,21		1817,51	80,43
I-59	583,83		650,34	152,40
I-60	306,33		1194,59	82,12
I-61	347,63		710,25	61,45
I-62	69,04		2818,63	2,44
I-63	143,40	33,57	261,10	30,28
I-65	360,01		1076,14	88,95
I-67	232,37		555,53	26,64
I-68	87,81	41,00	20,47	6,94
I-69	138,80	11,44	129,20	16,22
I-70	3614,00	620,20	196,40	316,20
I-74	911,90	36,99	104,00	211,50
I-79	209,00	82,39	279,80	47,45
I-80	1096,00	91,22	146,60	223,30
I-82	125,5	22,56	11,40	4,97
I-83	171,9	28,99	38,13	12,51
I-84	107,8	42,32	16,70	6,58
I-86	101,9	15,35	60,97	10,68
I-88	283,5	33,29	95,93	27,99
I-90	218,2	40,30	36,48	22,75
I-92	87,39	27,99	50,13	7,47
I-93	199,4	139,60	147,00	13,98
I-94	264,1	67,33	66,25	13,53
I-98	1702,0	288,30	669,70	126,9
I-101	78,94	3,90	56,98	6,74
I-109	164,7	47,24	99,42	7,03
I-111	55,07	15,92	104,8	5,44
I-114	161,2	14,61	195,3	15,32
I-126	291,56		1181,63	47,08
I-127	997,52		779,46	145,43
I-129	132,9	55,27	53,40	10,99
I-130	207,9	85,75	109,10	20,79

ES 2 994 614 T3

Número de compuesto	IC ₅₀ de CDK1, nM	IC ₅₀ de CDK5, nM	IC ₅₀ de CDK7, nM	IC ₅₀ de CDK9, nM
I-131	1054	238,60	124,10	163,70
I-142	1233	29,33	314,7	133,1
I-154	442,6	15,57	180,8	20,72
I-157	273,1	21,36	214,6	23,56
I-176	134,6	8,37	148,7	10,54
I-202	141,3	7,17	159,5	8,42
I-203	546,6	28,46	250,1	42,29
Ejemplo comparativo A	50,78		325,62	9,21
Ejemplo comparativo B	41,12		5366,87	9,18
Ejemplo comparativo C	131,93		1094,50	14,77
Ejemplo comparativo E	83,36		799,36	10,80

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un diastereómero, un tautómero o un solvato del mismo;



5 en donde p y q son independientemente 0 o 1;

m y n son independientemente 0, 1 o 2;

X e Y son independientemente CH o N;

R¹ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, "alquilo C₁-C₆ amino



10 monosustituido, disustituido o no sustituido" o ; en donde dos sustituyentes en el "alquilo C₁-C₆ amino disustituido" son iguales o diferentes;

15 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R³ se refiere a estar independientemente sustituido con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈; cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

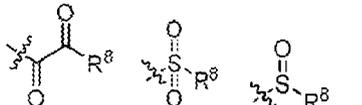


R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃, ciano o

20 R⁷ contenido en R² y R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ o "alquilo C₁-C₆ amino monosustituido, disustituido o no sustituido"; en donde "sustituido" en el "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" se refiere a estar sustituido por alquilo C₁-C₆; dos sustituyentes en el "alquilo C₁-C₆ amino disustituido" son iguales o diferentes;

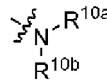
al menos uno de R¹ y R⁴ es halógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido



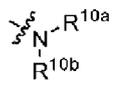
25 o no sustituido, , , , o ; en donde el "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de su átomo de carbono;

en R⁵, cada R⁸ es independientemente hidroxilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en



30 oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ o

en R⁵, cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, vinilo, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido, o ; el "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

en R⁸ y R⁹, cada R^{10a} y R^{10b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido; en donde el "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

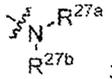
el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido", "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno", y "alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido" en la definición de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se refiere a estar sustituido independientemente con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en,

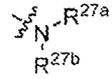
 > vinilo, hidroxilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y

nitrógeno",  ,  ,  , cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes; en donde el "sustituido" en el "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido se refiere a estar sustituido con alquilo C₁-C₆, cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes; el "heterocicloalquilo" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

en donde R^{11a} y R^{11b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido; en donde el "heterocicloalquilo" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

en donde el "sustituido" en el "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno", en las definiciones de R^{11a} y R^{11b} se refiere a estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₆, cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

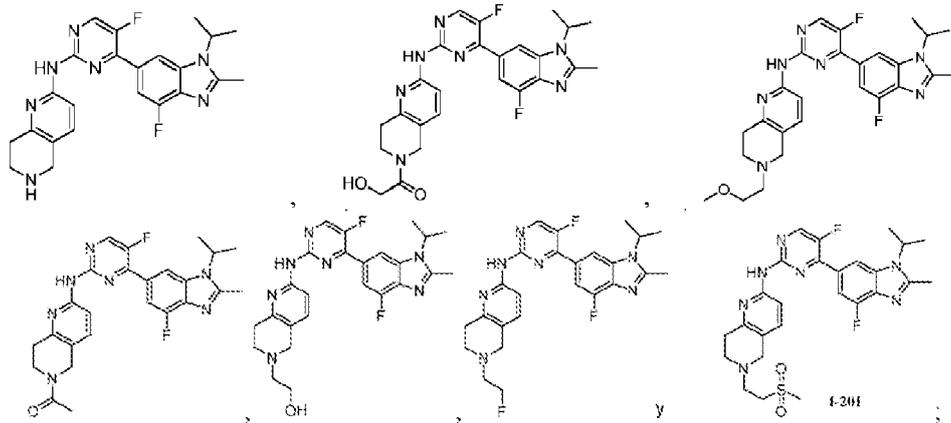
en donde cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o ;

en donde cada R¹⁴ es independientemente alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o ;

en donde R^{27a} y R^{27b} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, o alquilo C₁-C₆; en donde el "heterocicloalquilo C₃-C₈" se conecta a otro grupo a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del mismo;

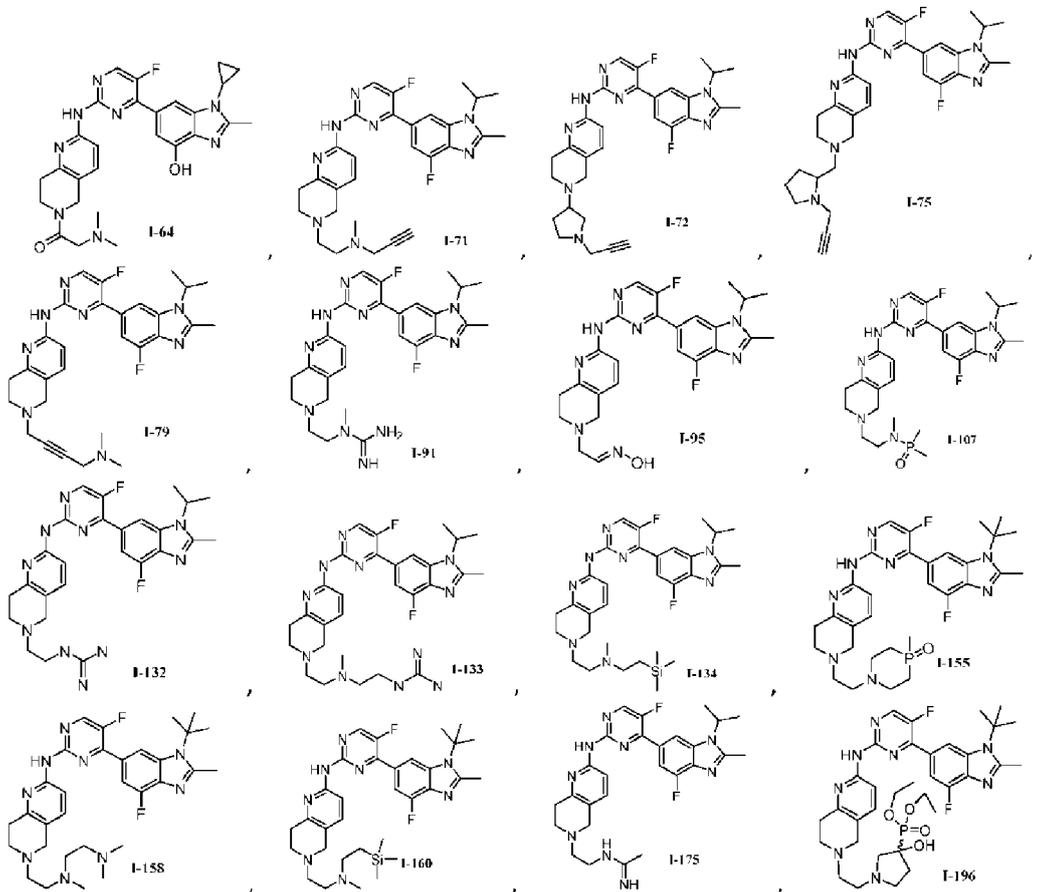
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, pero R^{6a}, R^{6b} no son hidroxilo al mismo tiempo, R^{6c} y R^{6d} no son hidroxilo al mismo tiempo; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo; o R^{6c} y R^{6d} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo;

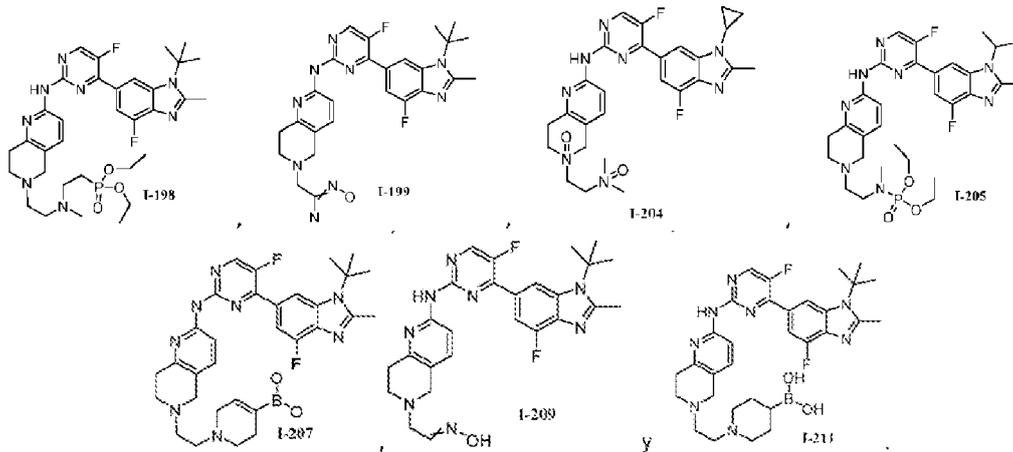
y, el compuesto I no se selecciona del grupo que consiste en



o el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula I se selecciona del grupo que consiste en

5





2. El compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde p es 1, q es 1, m es 0 o 1, n es 0;

y/o, el halógeno en R¹ es flúor;

y/o, el alquilo C₁-C₆ en R¹ es metilo;

y/o, el alcoxi C₁-C₆ en R¹ es metoxi;

y/o, el cicloalquilo C₃-C₈ en R¹ es ciclopropilo;

10 y/o, el alquilo C₁-C₆ en R² es metilo;

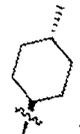
y/o, el alcoxi C₁-C₆ en R² es metoxi;

y/o, el alquiltio C₁-C₆ en R² es metiltio;

y/o, el cicloalquilo C₃-C₈ en R² es ciclopropilo;

y/o, el alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R³ es isopropilo o ciclopropilmetilo;

15 y/o, el cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido en R³ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o



y/o, cuando el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R³ se refiere a estar independientemente sustituido con alquilo C₁-C₃, el alquilo C₁-C₃ es metilo;

20 y/o, cuando el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R³ se refiere a estar independientemente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, el cicloalquilo C₃-C₈ es ciclopropilo;

y/o, el halógeno en R⁴ es flúor;

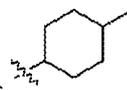
y/o, alcoxi C₁-C₃ en R⁴ es metoxi;

y/o, alquilo C₁-C₆ en R⁷ es metilo o etilo;

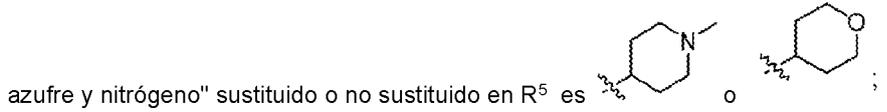
y/o, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido en R⁷ es ciclobutilo, ciclopropilo o 4-metilciclohexilo;

25 y/o, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R⁵ es 2-metoxietilo, 2-hidroxi etilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, dimetilaminometilo o 2-dimetilaminoetilo;

y/o, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido en R⁵ es



y/o, el "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno,



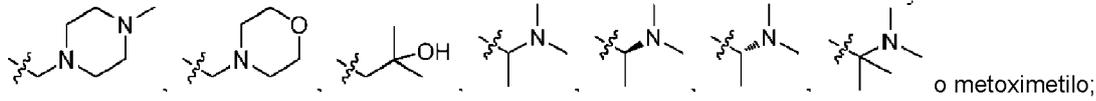
y/o, el alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R⁸ es metilo o etilo sustituido o no sustituido;

y/o, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno,

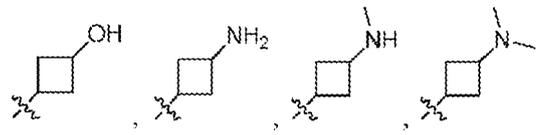


y/o, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R⁸ es metoxi o etoxi;

y/o, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R⁹ es metilo, etilo, isopropilo, aminometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo,

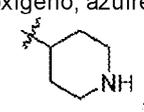


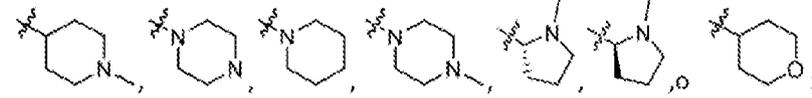
10 y/o, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido en R⁹ es ciclobutilo, o 4-metilciclohexilo;



y/o, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R⁹ es 2-dimetilamino-etoxi;

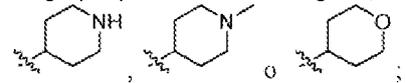
y/o, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre

y nitrógeno" sustituido o no sustituido en R⁹ es 



y/o, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido en R^{10a} y R^{10b} es independientemente 2-dimetilamino-etilo o 2-hidroxietilo;

y/o, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre



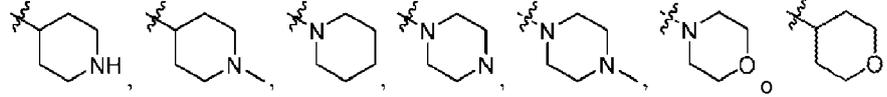
y nitrógeno" sustituido o no sustituido en R^{10a} y R^{10b} es independientemente

20 y/o, cuando el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido", "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno", y "alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se refiere a estar independientemente sustituido con halógeno, el halógeno es flúor;

25 y/o, cuando el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido", "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno", y "alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido" en las definiciones de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se refiere a estar sustituido independientemente con "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno", el "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" es



y/o, "heterocicloalquilo C₃-C₈ que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" sustituido o no sustituido en R^{11a} y R^{11b} es independientemente



y/o, alcoxi C₁-C₆ en R¹² es metoxi o etoxi;

5 y/o, alquilo C₁-C₆ en R^{27a} y R^{27b} es independientemente metilo.

3. El compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde p es 1, q es 1, m es 0 o 1, n es 0;

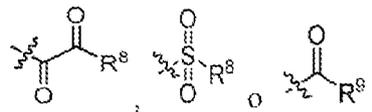
X es N;

10 R¹ es halógeno o trifluorometilo;

R² es alquilo C₁-C₆;

R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido;

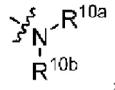
R⁴ es halógeno;



R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

15 R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆;

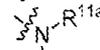
R⁹ es vinilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre



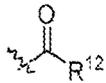
y nitrógeno, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido o

R^{10a} y R^{10b} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

20 el "sustituido" en el "alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido", "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" en las definiciones de R⁵, R⁸, R⁹, R^{10a} y R^{10b} se refiere a estar sustituido

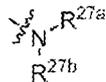


independientemente con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^{11b}, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₃, "heterocicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo



25 que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno" y cuando hay más de un sustituyente, los sustituyentes son iguales o diferentes;

R^{11a} y R^{11b} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;



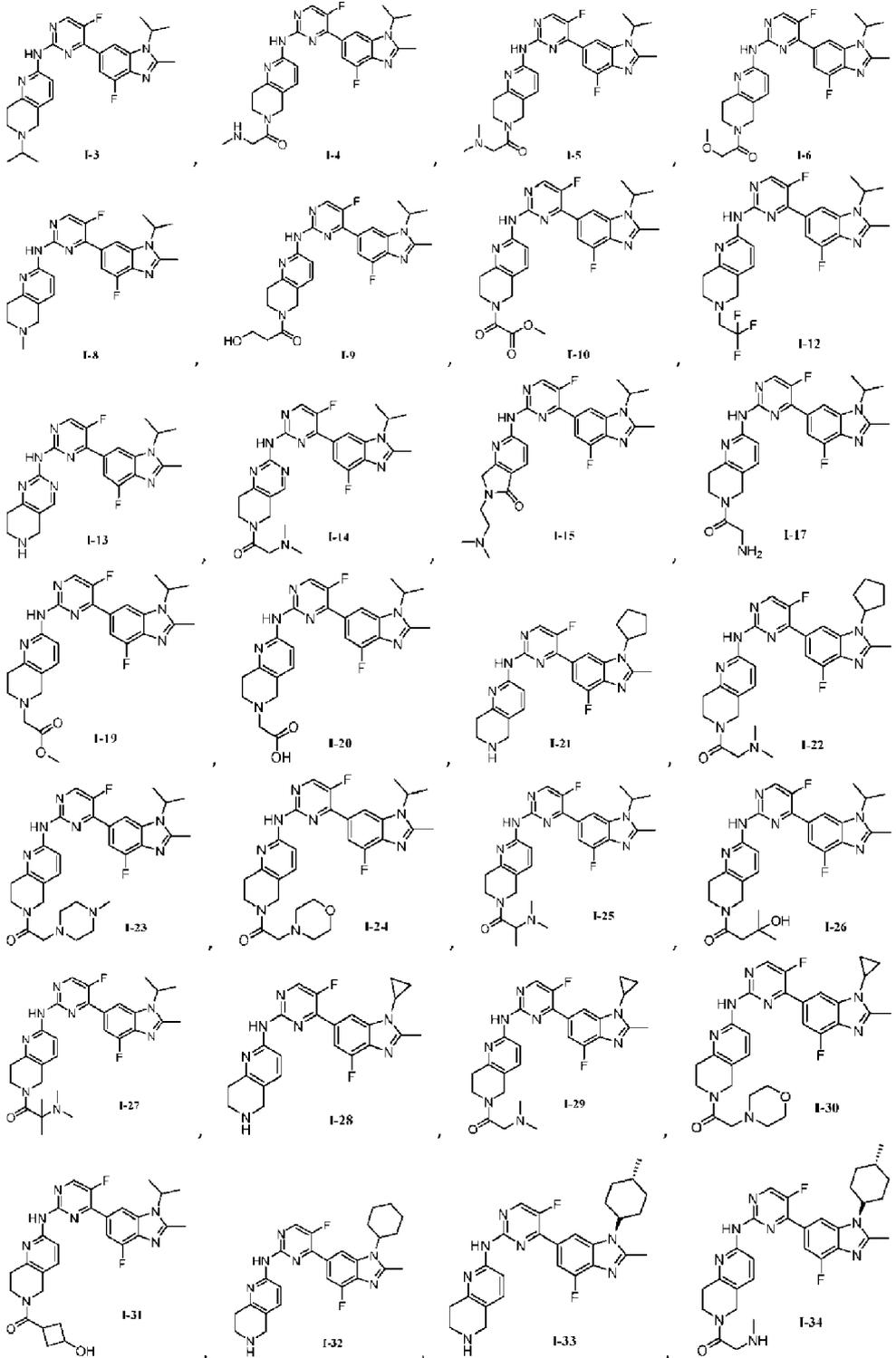
R¹² es hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o

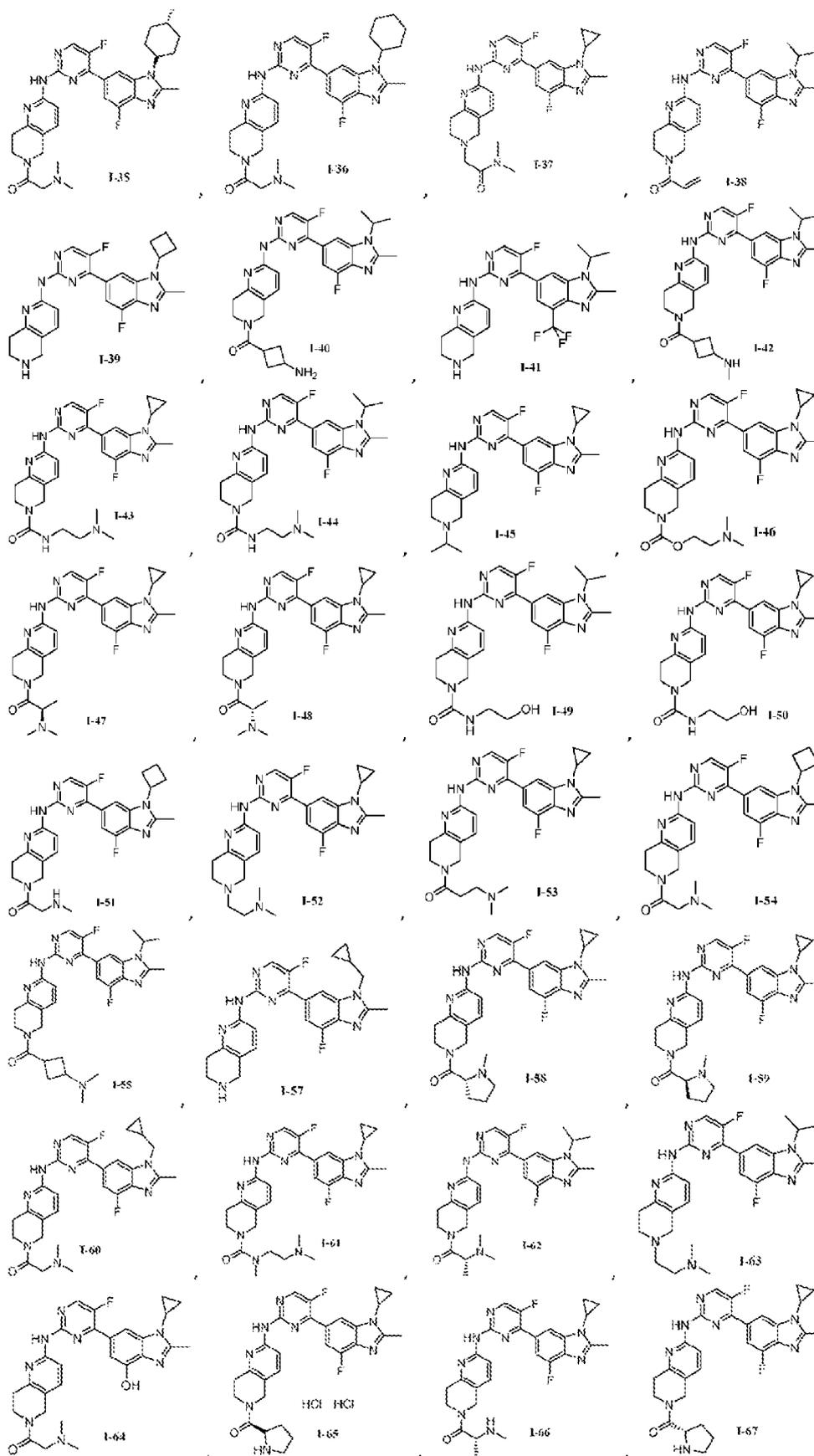
R^{27a} y R^{27b} son independientemente alquilo C₁-C₆;

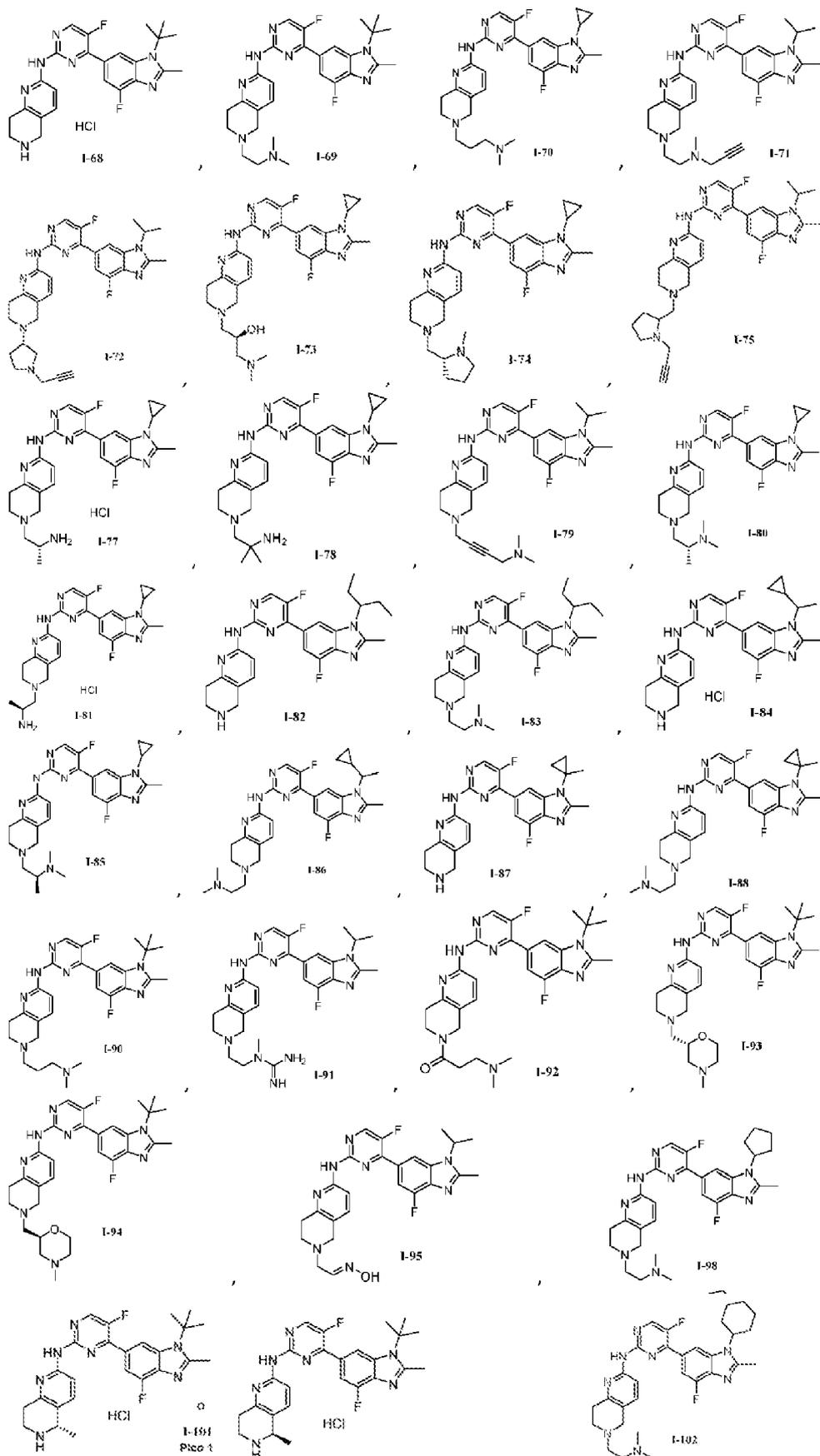
30

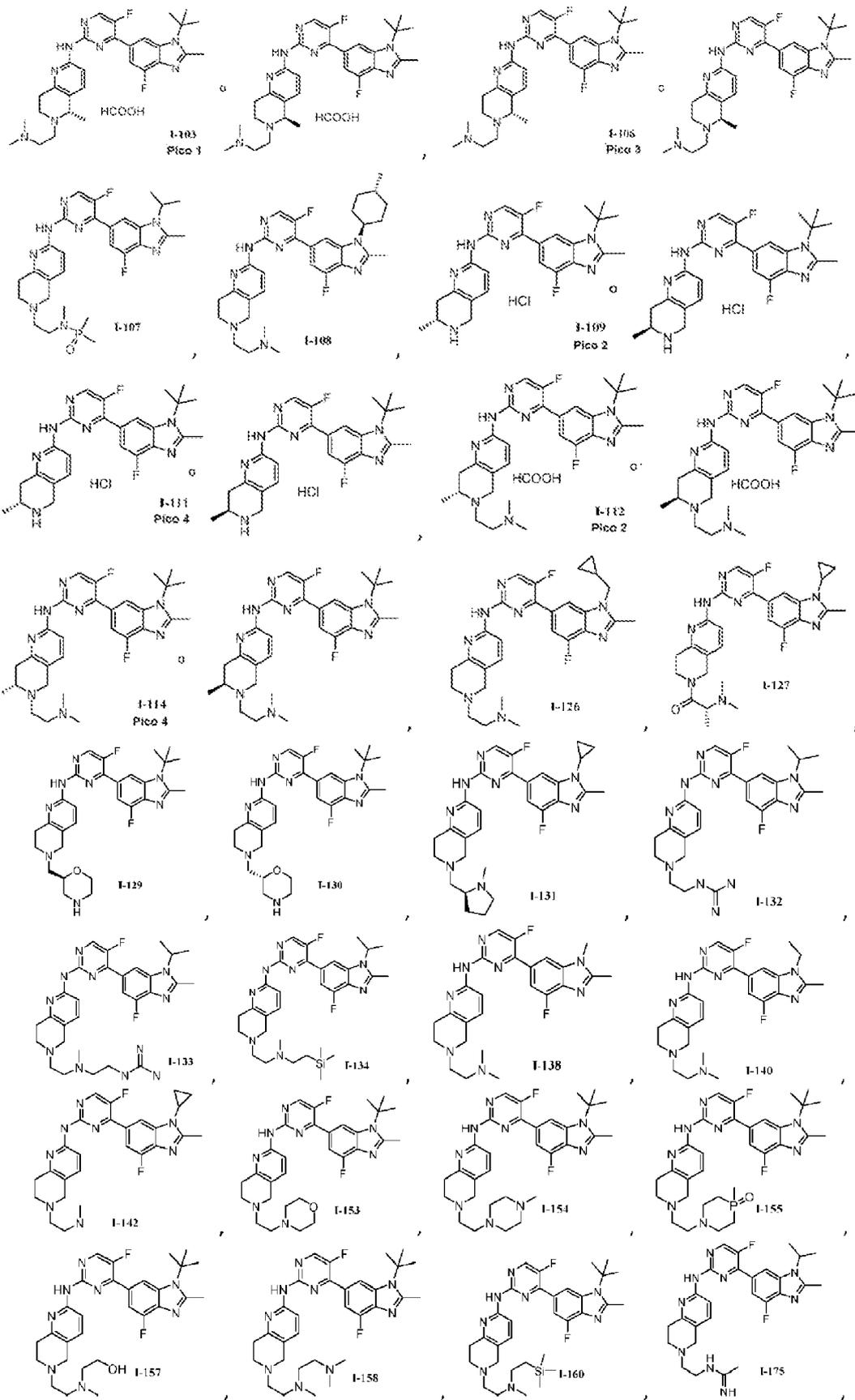
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} son independientemente hidrógeno; o R^{6c} y R^{6d} junto con el átomo de carbono unido forman carbonilo.

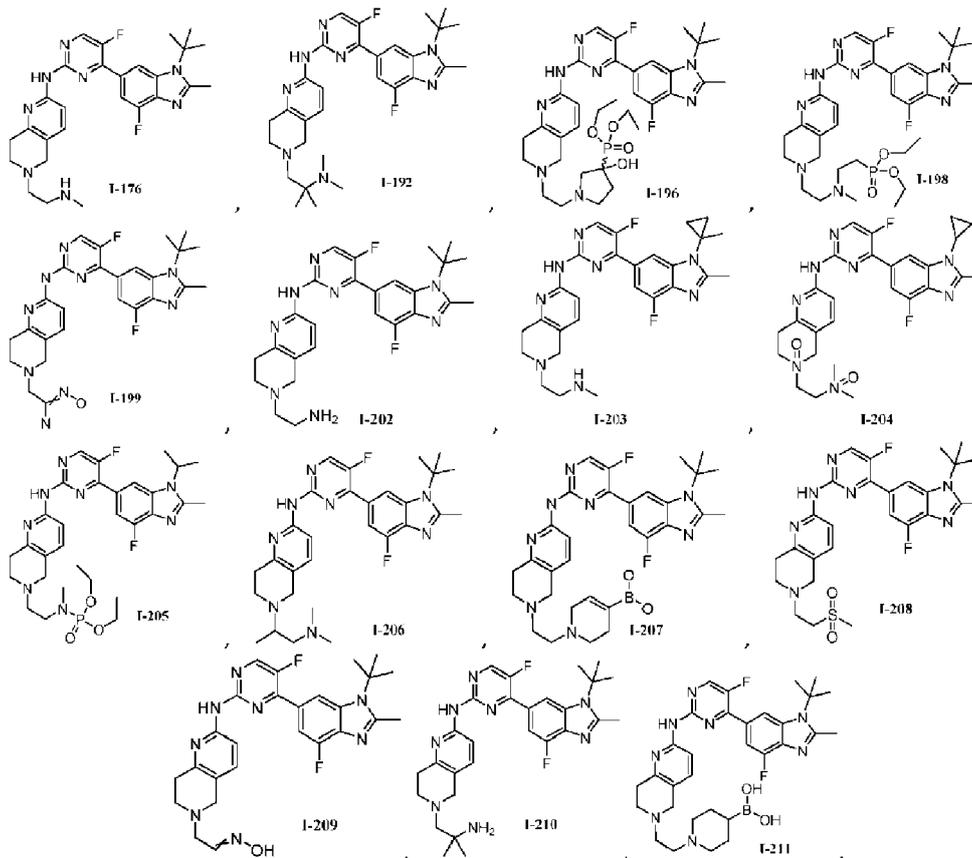
4. El compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en







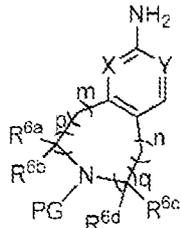




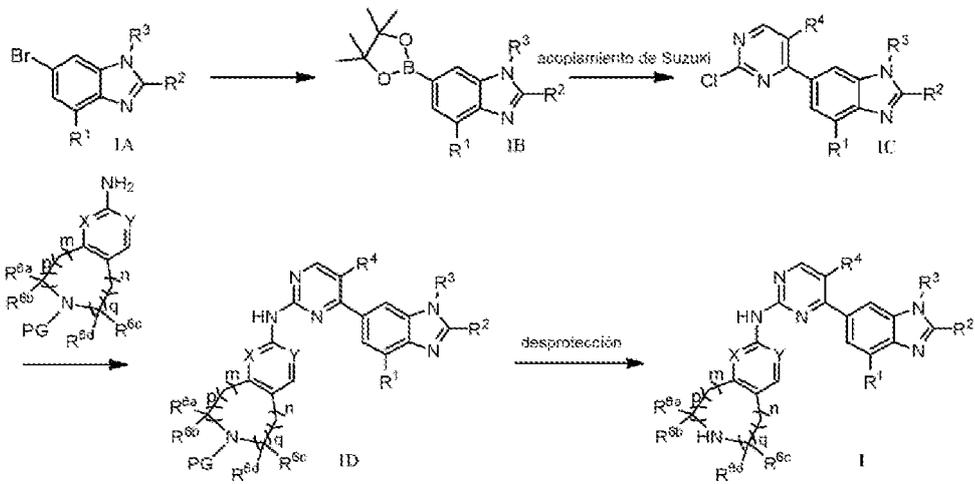
5. Un método de preparación para el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es cualquiera de los métodos siguientes:

método 1:

cuando R^5 es hidrógeno, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki para dar 1C, seguido del acoplamiento de Buchwald con

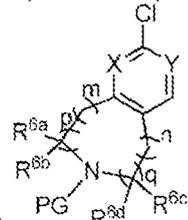


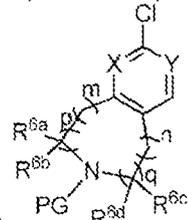
- 10 y la eliminación del grupo protector para dar el compuesto representado por la fórmula I; PG en el compuesto representado por la fórmula 1D es un grupo protector;

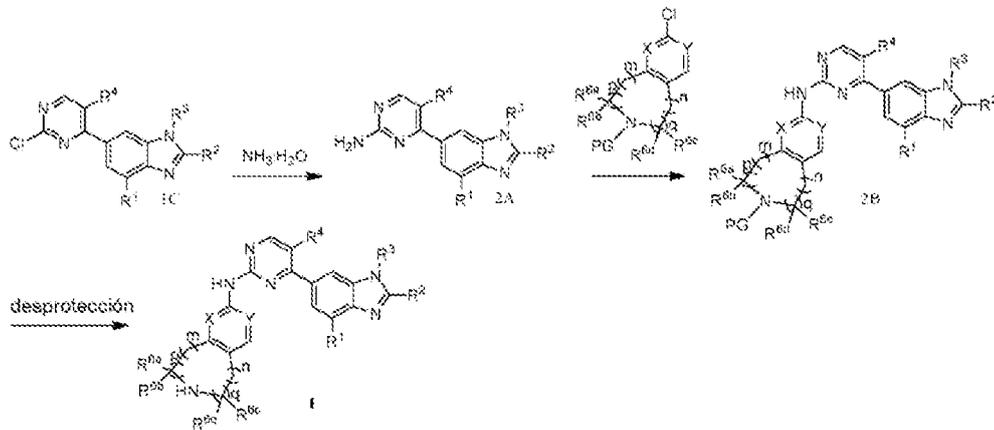


método 2:

cuando R⁵ es hidrógeno, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende llevar

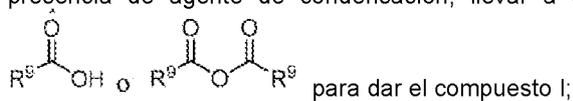


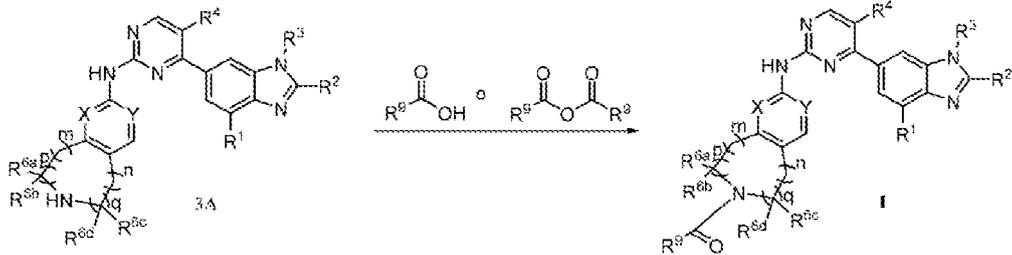
- 5 a cabo una reacción de amonólisis con 1C, seguida de la reacción con  para dar 2B, y luego eliminar el grupo protector para dar el compuesto representado por la fórmula I; PG en el compuesto representado por la fórmula 2B es un grupo protector;



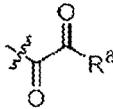
método 3:

- 10 cuando R⁵ es , y R⁹ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico, en presencia de agente de condensación, llevar a cabo la reacción de condensación con el compuesto 3A y

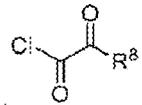




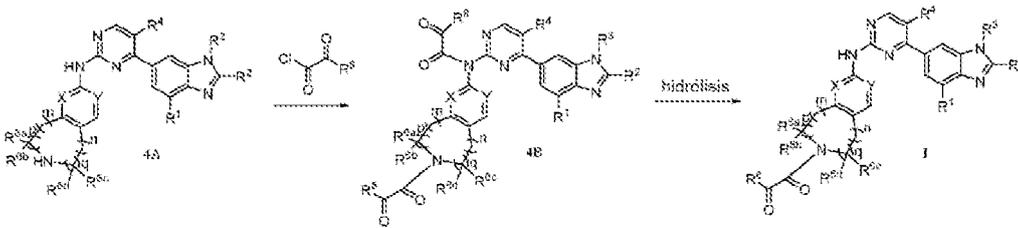
método 4:



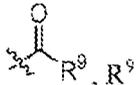
cuando R⁵ es el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en



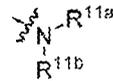
5 un disolvente orgánico, en presencia de una base, llevar a cabo una reacción con el compuesto 4A y para dar el compuesto 4B, seguido de una reacción de hidrólisis para dar el compuesto I;



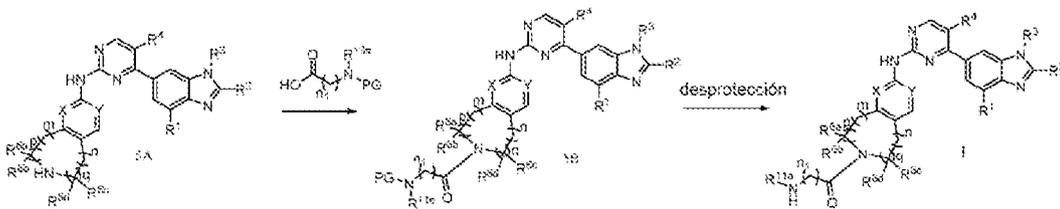
método 5:



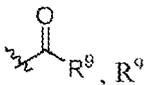
cuando R⁵ es el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico, en



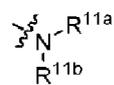
10 presencia de agente de condensación, llevar a cabo el compuesto 5A con para dar el compuesto 5B, luego eliminar el grupo protector del grupo amino para dar el compuesto I; R^{11a}NH-(CH₂)_{n1}-C(=O)- es R⁵; el -(CH₂)_{n1}- es el alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido; PG en el compuesto representado por la fórmula 5B es un grupo protector;



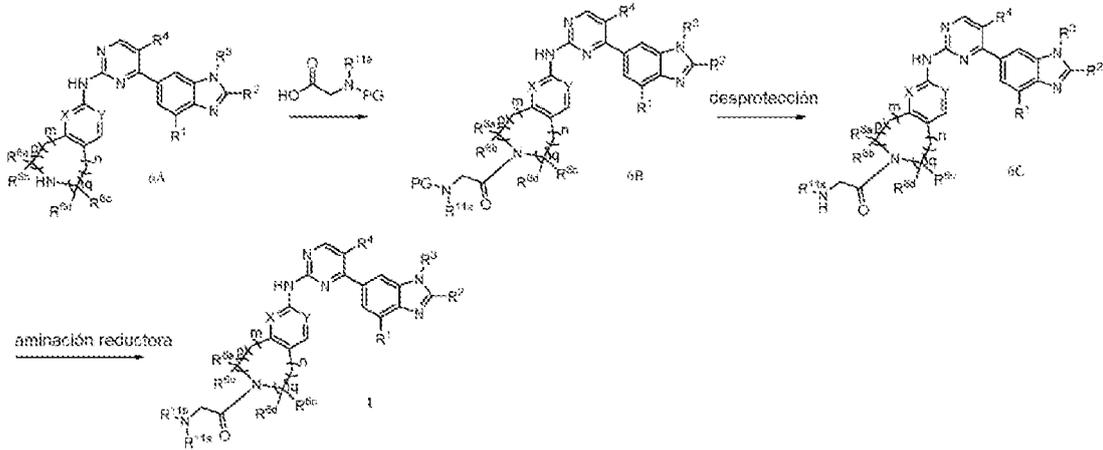
15 método 6:



cuando R⁵ es cada uno de R^{11a} y R^{11b} no es H, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico, en presencia de un agente de condensación, llevar a cabo una reacción con el compuesto 6A y



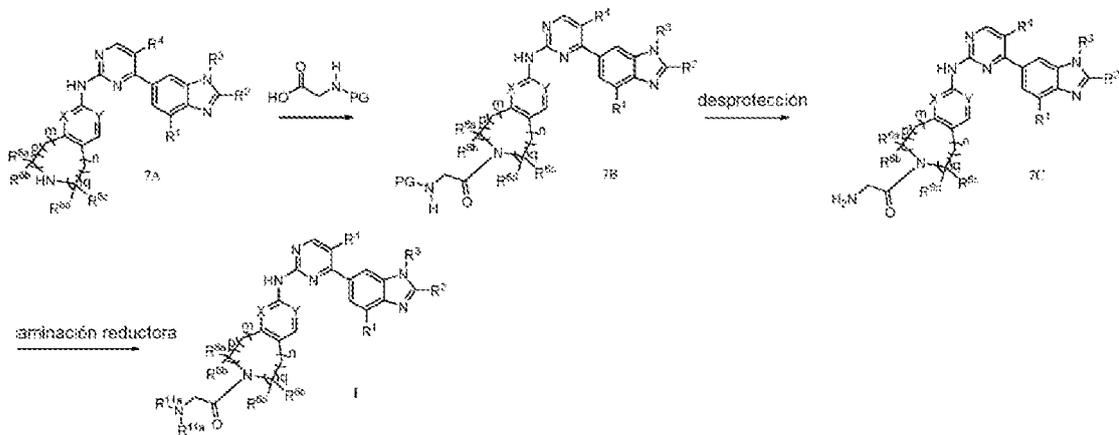
$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{PG})\text{R}^{11a}$ para dar el compuesto 6B, luego eliminar el grupo protector del grupo amino, seguido de la aminación reductora para dar el compuesto I; el R^{11b} es R^5 ; PG en el compuesto representado por la fórmula 6B es un grupo protector;



5 método 7:

cuando R^5 es R^9 , R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido, y el sustituyente es R^{11a} , R^{11b} y R^{11c} son iguales, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en un disolvente orgánico, en presencia de un agente de condensación, llevar a cabo una reacción con el compuesto 7A y

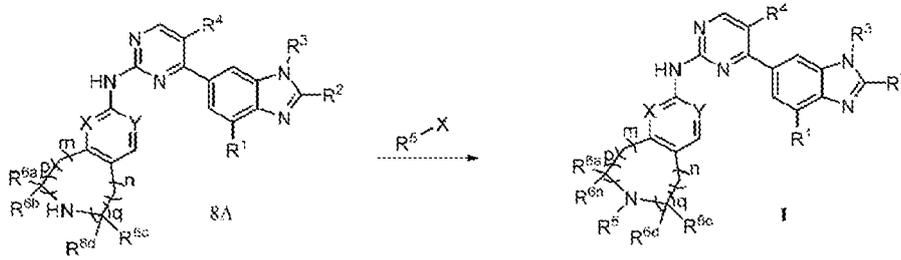
$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{PG})\text{R}^{11a}$ para dar el compuesto 7B, luego eliminar el grupo protector del grupo amino, seguido de una aminación reductora para dar el compuesto I; R^{11a} es R^5 ; PG en el compuesto representado por la fórmula 7B es un grupo protector



8:

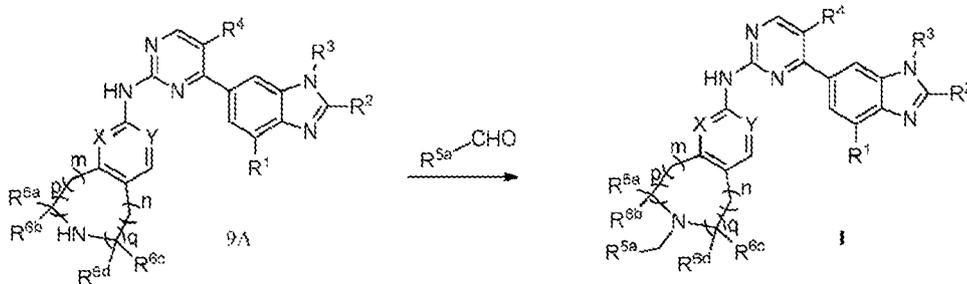
cuando R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en

disolvente orgánico, en presencia de base, llevar a cabo una reacción de sustitución con el compuesto 8A y R^5-X para dar el compuesto I; X es halógeno o $CH_3SO_3^-$;



método 9:

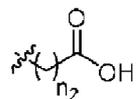
- 5 cuando R^5 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico, en presencia de agente reductor, llevar a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto 9A y $R^{5a}-CHO$ para dar el compuesto I; $R^{5a}CH_2-$ es R^5 ;

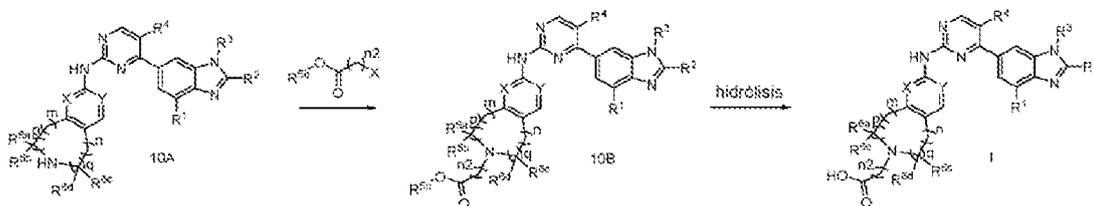


10 método 10:

cuando R^5 es alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o heterocicloalquilo C_3-C_8 sustituido, y el sustituyente

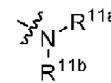
es $C \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} R^{12}$, R^{12} es hidroxilo, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico, en presencia de una base, llevar a cabo una reacción de sustitución con el compuesto 10A y $R^{5b}-OC(=O)-(CH_2)_{n_2}-X$, seguido de una reacción de hidrólisis para dar el compuesto I; X es halógeno o $CH_3SO_3^-$; R^{5b} es alquilo C_1-C_6 ; $-(CH_2)_{n_2}$ es alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o heterocicloalquilo C_3-C_8 sustituido

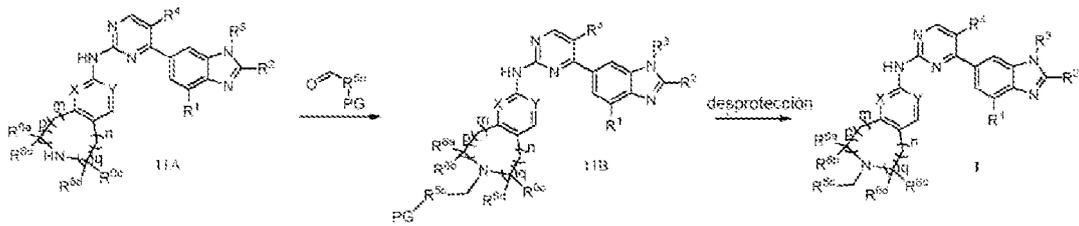
en R^5 ;  es R^5 ;



método 11:

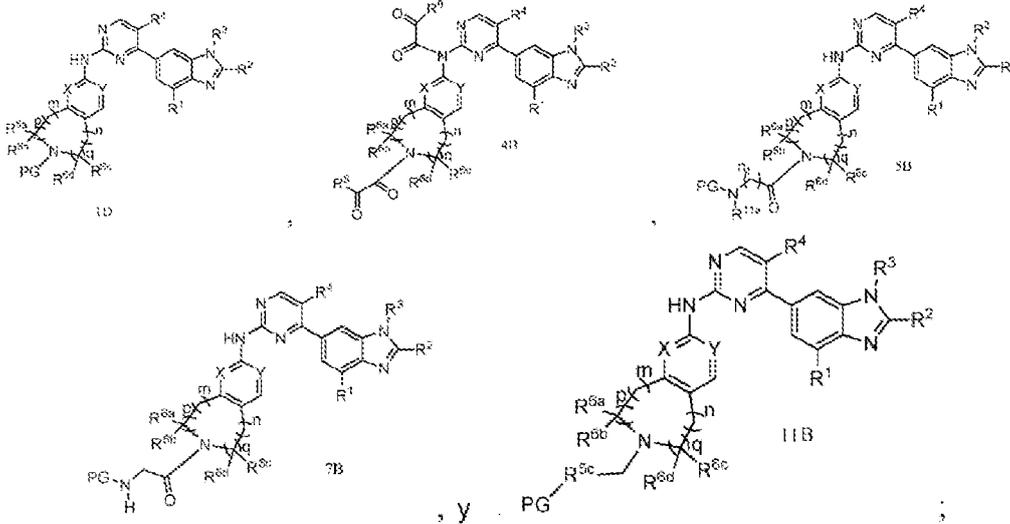
- 20 cuando R^5 es alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, y el sustituyente es R^{11a} o hidroxilo, o heterocicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, el método de preparación para el compuesto representado por la fórmula I comprende en disolvente orgánico, en presencia de agente reductor, llevar a cabo una reacción de aminación reductora con el compuesto 11A y $PG-R^{5c}-CHO$, eliminar el grupo protector para dar el compuesto I; $R^{5c}CH_2-$ es R^5 ; PG en el compuesto representado por la fórmula 11B es un grupo protector;





X, Y, m, n, p, q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un compuesto de fórmula 1D, 4B, 5B, 7B o 11B



en donde m, n, p, q, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R⁸, R^{11a}, n₁ y PG se definen según la reivindicación 5.

7. El compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos asociados con la regulación anormal del ciclo celular; o para su uso en la inhibición de células tumorales.

8. El compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor.

9. Una composición, que comprende el compuesto heterocíclico condensado que contiene nitrógeno, la sal farmacéuticamente aceptable, el enantiómero, el diastereómero, el tautómero o el solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente farmacéutico.