

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 987**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2018** **PCT/CN2018/087807**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018** **WO18214867**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2018** **E 18805288 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024** **EP 3632907**

54 Título: **Derivado de N-(aza-aril)ciclolactam-1-carboxamida, método de preparación correspondiente y uso del mismo**

30 Prioridad:

24.05.2017 CN 201710378071

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

73 Titular/es:

ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD. (100.0%)
No. 3, Lane 898, HaLei RoadChina (Shanghai)
Pilot Free Trade ZonePudong New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

ZHAO, BAOWEI;
ZHANG, MINGMING;
YU, HONGPING;
YANG, SHUQUN;
CHEN, ZHUI y
XU, YAOCHANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 985 987 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

Derivado de N-(aza-aril)ciclolactam-1-carboxamida, método de preparación correspondiente y uso del mismo

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención pertenece al campo de la síntesis farmacéutica y se refiere particularmente a un derivado de N-(aza-aril)-ciclolactam-1-carboxamida, al correspondiente método de preparación y al uso del mismo.

ANTECEDENTES

10 CSF-1R (cFMS) significa receptor del factor estimulante de colonias 1. El CSF-1R, así como KIT, FLT3 y PDGFRA&B, pertenecen a la familia de receptores de la hormona del crecimiento de tipo III. Este receptor es una proteína de membrana y se expresa en la superficie de macrófagos y monocitos. El dominio extracelular de este receptor es capaz de unirse al factor estimulante de colonias de macrófagos, y su dominio intracelular con actividad de tirosina cinasa puede activar vías de señalización de proliferación y crecimiento celular cascada abajo como MAPK, PI3K, etc., en macrófagos y monocitos. Por lo tanto, la vía de señalización de CSF-1R es fundamental para el desarrollo y la diferenciación de macrófagos y monocitos, así como para la función fisiológica de los macrófagos asociados a tumores (TAM) (Expert Opin Ther Pat. Feb 2011; 21(2):147-65.; Curr Opin Pharmacol. Ago 2015; 23:45-51.).

15 En los últimos años, los inhibidores de puntos de control inmunitario se han vuelto populares en el campo del tratamiento del cáncer. Este tipo de fármacos inhibe significativamente el crecimiento de los tumores a nivel clínico y algunos pacientes presentan remisión completa después del tratamiento. Sin embargo, los datos clínicos han demostrado que solo alrededor del 30 % de los pacientes respondieron a los inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-PD-1/PD-L1. Debido a la falta de biomarcadores relacionados, la forma de seleccionar a los pacientes que pueden presentar respuesta sigue siendo un problema sin resolver. Además, los inhibidores de puntos de control inmunitario van a causar efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario en la práctica clínica y, por lo tanto, se necesitan médicos e instituciones de salud experimentados para llevar a cabo este tratamiento. Por lo tanto, la forma de combinar los inhibidores de puntos de control inmunitario con los inhibidores de molécula pequeña para reducir los efectos secundarios y aumentar la tasa de respuesta de los pacientes con cáncer es un problema urgente que se debe resolver en la investigación y el desarrollo de fármacos antineoplásicos (Front Pharmacol. 8 feb 2017; 8:49.; Nat Rev Drug Discov. Sep 2015; 14(9): 603-22.; Nature Reviews Clinical Oncology 14, 131-132 (2017)).

30 Gracias al avance en inmunoterapia del cáncer en los últimos años, se considera que los macrófagos asociados a tumores (TAM) y las células mieloides supresoras (MDSC) contribuyen directamente a la creación de un microentorno tumoral inmunosupresor y al proceso de angiogénesis que respaldan el crecimiento del tumor. Por otro lado, los estudios clínicos han demostrado que el número de TAM se correlaciona de forma negativa con el pronóstico de los pacientes con cáncer. El resultado de un estudio de eficacia en ratones demostró que la inhibición de la vía de señalización de CSF-1R puede reducir considerablemente el número de macrófagos inmunosupresores en los tumores y aumentar el contenido de linfocitos T CD8 positivos. Estos resultados experimentales demostraron que los inhibidores de CSF-1R de molécula pequeña pueden revertir el microentorno inmunosupresor en el tumor, promover la activación del sistema inmunitario y prolongar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer (Nat Med. Oct 2013; 19(10):1264-72; PLoS ONE 7(12): e50946. Cancer Cell. Jun 2014 16;25(6): 846-59.). El documento WO 2014/145015 describe inhibidores de CSF-1R de molécula pequeña.

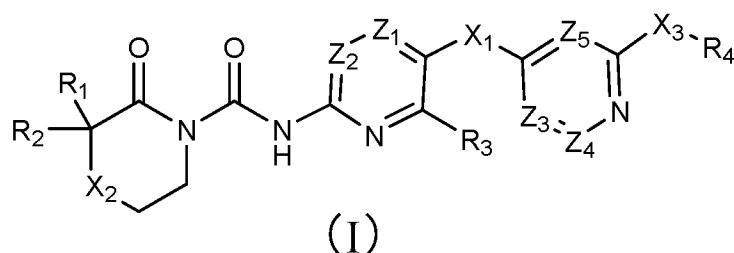
40 La selectividad es un problema frecuente para los inhibidores de cinasas de molécula pequeña, especialmente para los miembros relacionados de la misma familia de cinasas. Dado que los fármacos de molécula pequeña descritos en esta patente pueden utilizarse en combinación con otros inhibidores de puntos de control inmunitario en futuros estudios clínicos, los inventores intentaron mejorar su efecto inhibidor en la diana CSF-1R así como su selectividad sobre los receptores con actividad cinasa relacionados, ampliar el margen terapéutico y reducir la probabilidad de efectos secundarios y tóxicos clínicos optimizando la estructura molecular en un proceso de investigación a largo plazo. Por lo tanto, la forma de encontrar inhibidores de CSF-1R de molécula pequeña con mayor selectividad y responder a la demanda interna de tratamientos dirigidos e inmunitarios para cánceres como el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, glioma y tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, se ha convertido en una parte importante de la investigación científica actual.

COMPENDIO

50 El objetivo de la presente invención es proporcionar un inhibidor de molécula pequeña de CSF-1R.

La referencia a los métodos de tratamiento en esta descripción debe interpretarse como referencias a los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

55 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este:



En donde, X_1 , X_2 y X_3 son, cada uno de ellos unido de forma independiente, $-O-$, $-S-$, $-(CR_5R_6)_m-$, $-N(R_7)-$, $-N(R_8)-C(O)-$ y $-C(O)-N(R_8)-$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son, cada uno de forma independiente, $C(R_9)$ o N ;

5 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$, $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$, $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, o bien, R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, un C_{3-10} cicloalquilo o un heterociclilo de 3 a 10 miembros; los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

15 R_3 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$, $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$, $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$; los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

25 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

35 los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

40 R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$, $-C_{0-8}-B(OR_{12})_2$, $-C_{0-8}-P(O)(R_{13})_2$, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, o bien, R_5 y R_6 , junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, C_{3-10} cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros; los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

50 R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterocicliloxi de 3 a 10 miembros, C_{5-10} arilo, ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10

miembros y $-NR_{14}R_{15}$, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

cada R_{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

cada R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y $-NR_{14}R_{15}$, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, hidroxilo, carbonilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y $-NR_{14}R_{15}$;

cada R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, C_{5-10} arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, hidroxilo, carbonilo, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y $-NR_{14}R_{15}$;

cada R_{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y $-NR_{14}R_{15}$, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno o grupo hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y $-NR_{14}R_{15}$;

cada uno de R_{14} y R_{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, sulfonilo, metanosulfonilo, isopropilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, p-toluensulfonilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino y alcanilo C_{1-8} , los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros, amino, monoalquilamino, dialquilamino y alcanilo C_{1-8} ;

o bien, R_{14} y R_{15} , junto con un átomo de nitrógeno directamente unido a ellos, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros; los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquiloxi C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , ariloxi C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupos amino, monoalquilamino, dialquilamino y alcanilo C_{1-8} ;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y r es 0, 1 o 2.

Como realización preferida, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_{5-8} , heteroarilo de 5 a 8 miembros, $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$, $-C_{0-4}-B(OR_{12})_2$, $-C_{0-4}-P(O)(R_{13})_2$, $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-4}-O-R_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, los grupos anteriores pueden sustituirse, opcionalmente, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_{5-8} , heteroarilo de 5 a 8 miembros, $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-4}-O-R_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, en donde R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} y r se definen como antes.

Como realización preferida adicional, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, nitro, azido, metilo, etilo, isopropilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, oxa-ciclobutilo, aza-ciclopentilo, aza-ciclohexilo, fenilo, diazol, triazol, metanosulfonilo, isopropilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoxietilo,

etoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, acetilo, acetoxi, acetoximetilo, amino, dimetilamino, aminometilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y acetilamino.

5 Como realización preferida adicional, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, oxa-ciclobutilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoxietilo, etoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo, amino y dimetilamino.

10 Como realización preferida adicional, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo, amino y dimetilamino.

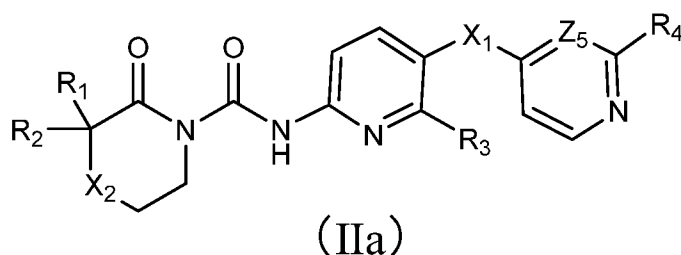
15 Como realización preferida, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, C_{5-8} arilo, heteroarilo de 5 a 8 miembros, $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{10})R_{11}$, $-C_{0-4}-B(OR_{12})_2$, $-C_{0-4}-P(O)(R_{13})_2$, $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-4}-O-R_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$, o bien, R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, C_{3-8} cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros; están además, opcionalmente más sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_{5-8} , heteroarilo de 5 a 8 miembros, $-C_{0-4}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-4}-O-R_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-4}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-4}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-4}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-4}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$;

en donde, R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} y r se definen como antes.

25 Como realización preferida adicional, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, oxa-ciclobutilo, aza-ciclopentilo, aza-ciclohexilo, fenilo, diazol, triazol, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenilmetoxi, metoxietilo, etoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, acetilo, acetoxi, acetoximetilo, amino, dimetilamino, aminometilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y acetilamino, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, C_{3-6} cicloalquilo, o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno, y el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente, además, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, oxa-ciclobutilo, aza-ciclopentilo, aza-ciclohexilo, fenilo, diazol, triazol, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoxietilo, etoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cianometilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, acetilo, acetoxi, acetoximetilo, amino, dimetilamino, aminometilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y acetilamino.

40 Como realización preferida adicional, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, fenilmetoxi, metoxietilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo y aminometilo, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, C_{3-6} cicloalquilo, o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno, y el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente, además, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoxietilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, difluorometilo y aminometilo.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto con la estructura mostrada como fórmula (IIa) tal como se define en la reivindicación adjunta 1:



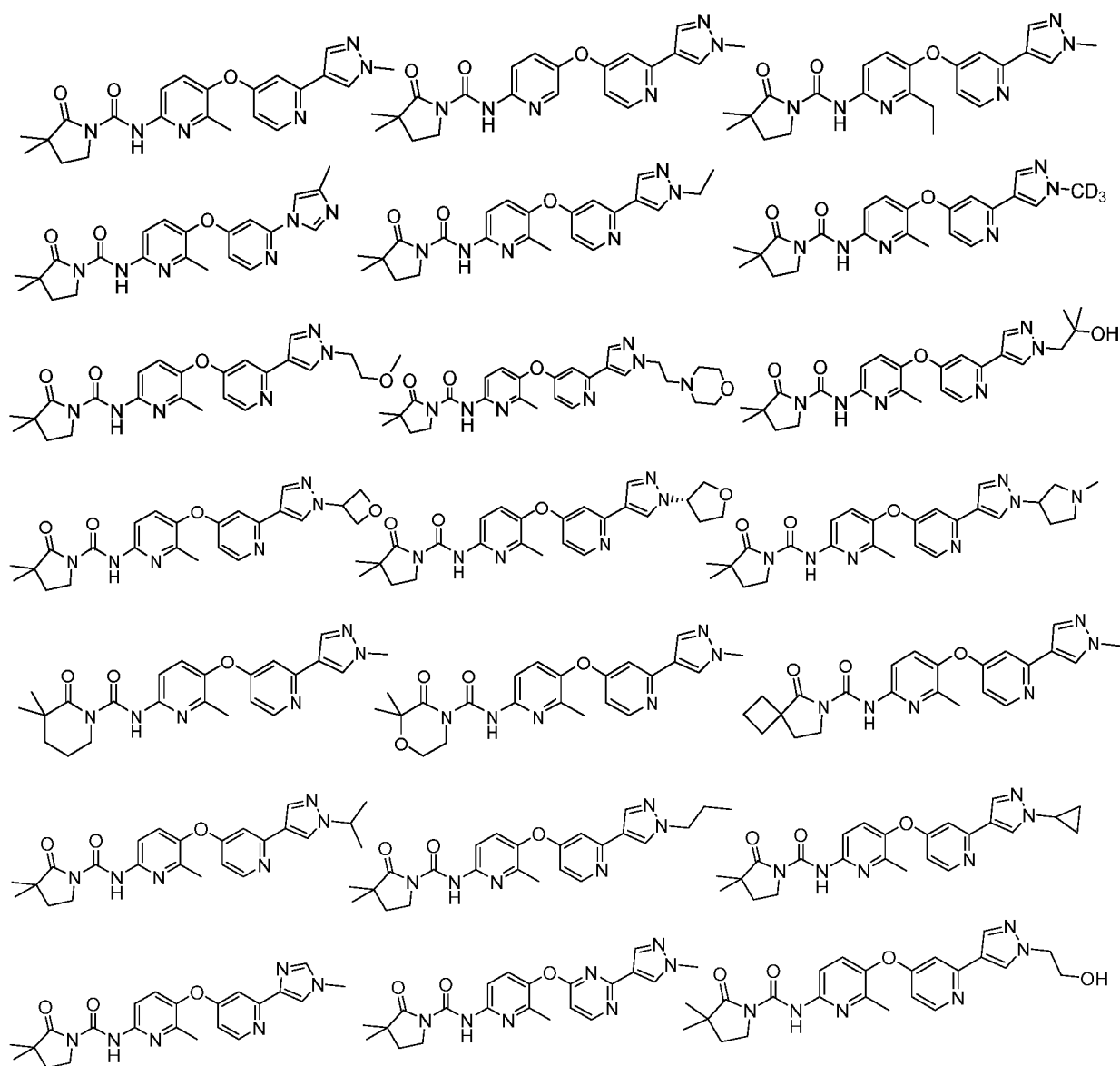
50 Adicionalmente, como realización preferida adicional de la invención, en el compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R_{16} se selecciona independientemente del grupo

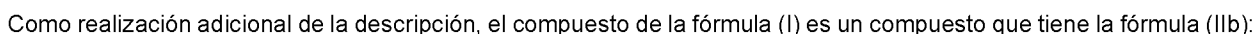
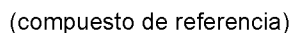
que consiste en hidrógeno, deuterio, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, están además, opcionalmente más sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

cada R₁₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, nitro, azido, metilo, etilo, isopropilo, alilo, etinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, oxa-ciclobutilo, aza-ciclopentilo, aza-ciclohexilo, fenilo, diazol, triazol, metanosulfonilo, isopropilsulfonilo, aminosulfonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metoxietilo, etoxietilo, hidroximetilo, hidroxietilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, acetilo, acetoxi, acetoximetilo, amino, dimetilamino, aminometilo, aminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y acetilamino;

en donde, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y r se definen como en la reivindicación 1.

Como realización más preferida de la invención,—el compuesto de la fórmula(IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este incluye pero no se limita a los siguientes compuestos específicos:





R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoxietilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriométilo, difluorometilo, dideuteriométilo y aminometilo, o R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono directamente unido a ellos, forman un carbonilo, C₃₋₆ cicloalquilo o heterocicilo de 3 a 6 miembros, en donde el heteroátomo es oxígeno o nitrógeno, y el cicloalquilo y el heterocicilo se sustituyen opcionalmente, además, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoxietilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, difluorometilo y aminometilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trideuteriometilo, difluorometilo, dideuteriometilo, amino y dimetilamino;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃ y -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, los grupos anteriores se pueden sustituir de forma adicional, opcionalmente, por uno o más sustituyentes del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, metilo, trifluorometilo, trideuteriometilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo;

En donde, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y r se definen como aquellos en el compuesto de la fórmula (I).

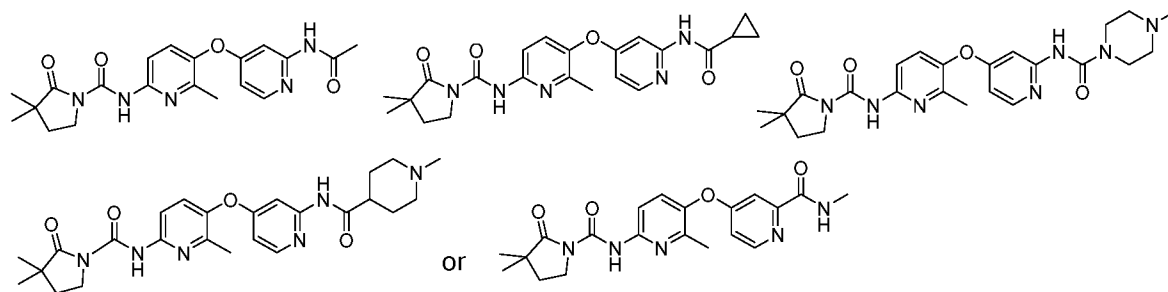
Como realización más preferida de la descripción, en el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriometilo, difluorometilo y dideuteriometilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, trideuteriometilo, difluorometilo y dideuteriometilo;

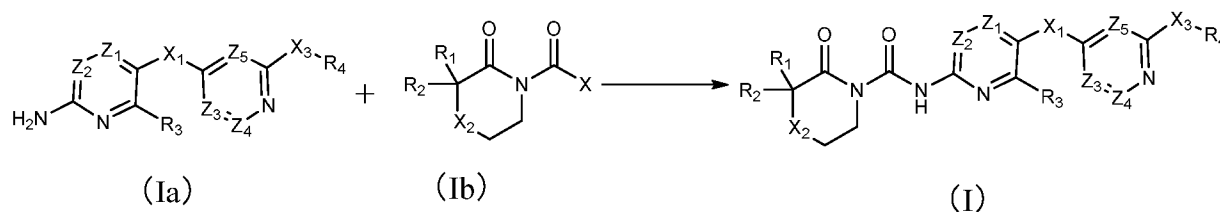
R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo de 3 a 8 miembros, los grupos anteriores pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈ y heteroarilo de 5 a 8 miembros;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, metilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo.

Como realización más preferida, el compuesto de la fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este incluye pero no se limita a los siguientes compuestos específicos:



El segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IIa) como se define en la reivindicación 4. También se describe un procedimiento que comprende los siguientes pasos: el compuesto de la fórmula (I) se sintetiza a través de una reacción de condensación del compuesto de la fórmula (Ia) o una sal ácida del mismo y el compuesto de la fórmula (Ib), y la ecuación de la reacción es la siguiente:



en donde, X es halógeno o carboxilo, preferiblemente cloro o bromo; X₁, X₂, X₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, m, y r se definen como aquellos en el compuesto de la fórmula (I).

El tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 5.

El cuarto aspecto de la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula (IIa) el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este, la composición farmacéutica mencionada anteriormente para su uso en el tratamiento del cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama,

carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer con metástasis ósea, cáncer papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, tumor del estroma gastrointestinal, tumor sólido, melanoma, mesotelioma, glioblastoma, osteosarcoma, mieloma múltiple, enfermedad hiperproliferativa, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, metástasis del tumor primario, enfermedad mieloproliferativa, leucemia, artritis reumática, artritis reumatoide, artrosis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, síndrome hipereosinofílico, mastocitosis o leucemia mastocítica,

preferiblemente para su uso en el tratamiento del cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, glioblastoma, mieloma múltiple, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, metástasis del tumor primario o cáncer con metástasis ósea.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Después de una investigación extensa e intensiva, los inventores de la presente invención desarrollaron un derivado de N-(aza-aril)ciclolactam-1-carboxamida con la estructura de la fórmula (IIa), así como un método de preparación del mismo, y un uso por primera vez del compuesto. Con un fuerte efecto inhibidor sobre la actividad de la cinasa CSF-1R, la serie de compuestos de la presente invención puede aplicarse ampliamente en la preparación de fármacos para tratar cáncer, tumor, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad metabólica o enfermedad metastásica, especialmente para tratar el cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, glioblastoma, mieloma múltiple, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, metástasis del tumor primario o cáncer con metástasis ósea, y se espera que se desarrolle en una nueva generación de fármacos inhibidores de CSF-1R. La presente invención se logra sobre esta base.

Descripción detallada: a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados.

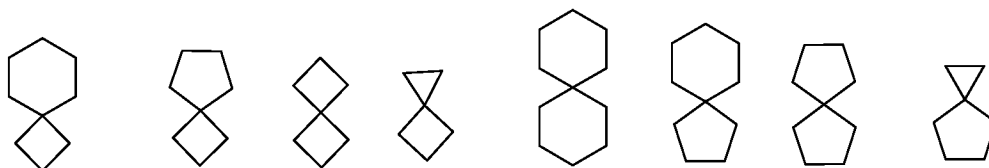
"Alquilo" se refiere a un grupo alquilo alifático saturado, lineal o ramificado, por ejemplo, "C₁₋₈ alquilo" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, incluye pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo y varios isómeros ramificados de los mismos, etc.

Si está indicado, el alquilo puede estar sustituido o no sustituido de forma opcional, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_iR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

"Cicloalquilo" se refiere a sustituyentes hidrocarbonados monocíclicos o policíclicos que están saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, "C₃₋₁₀ cicloalquilo" significa un cicloalquilo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, que pueden ser cicloalquilos monocíclicos y cicloalquilos policíclicos, en donde,

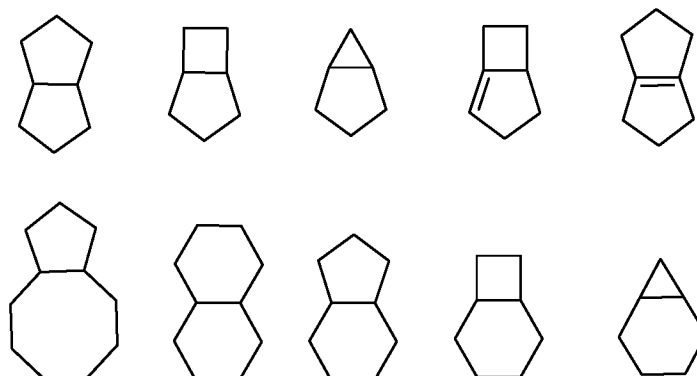
el cicloalquilo monocíclico incluye pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, etc.

El cicloalquilo policíclico incluye espirocicloalquilo, cicloalquilo fusionado y cicloalquilo unido por puentes. "Espirocicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico en el que un átomo de carbono (llamado espiroátomo) se comparte entre los anillos monocíclicos; estos anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de ellos tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado. De acuerdo con el número de espiroátomos compartidos entre los anillos, el espirocicloalquilo puede ser un mono-espirocicloalquilo, un bi-espirocicloalquilo o un poliespirocicloalquilo, lo que incluye pero no se limita a:



"Cicloalquilo fusionado" se refiere a un grupo policíclico compuesto únicamente por carbono en el que cada anillo comparte un par adyacente de átomos de carbono con otros anillos del sistema, en donde uno o más de los anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de ellos posee un sistema de electrones π totalmente

conjugado. De acuerdo con el número de anillos formados, el cicloalquilo fusionado puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, lo que incluye pero no se limita a:



- 5 “Cicloalquilo unido por puentes” se refiere a un grupo policíclico compuesto únicamente por carbono en el que dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono que no están directamente conectados entre sí, y estos anillos pueden tener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de ellos tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado. De acuerdo con el número de anillos formados, el cicloalquilo unido por puentes puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, lo que incluye pero no se limita a:



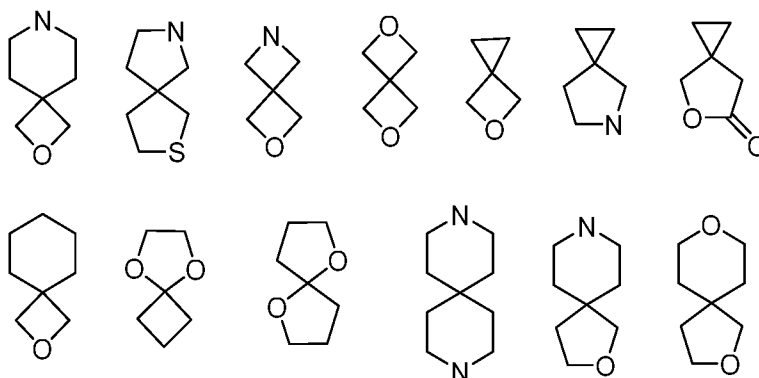
- 10 El anillo del cicloalquilo puede estar fusionado a un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y el anillo unido a la estructura original es un cicloalquilo que incluye pero no se limita a indanilo, tetrahydronaftilo o benzocicloheptilo, etc.

Si está indicado, el cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{5-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$, $-C_{0-8}-O-R_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$, $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$, $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ y $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$.

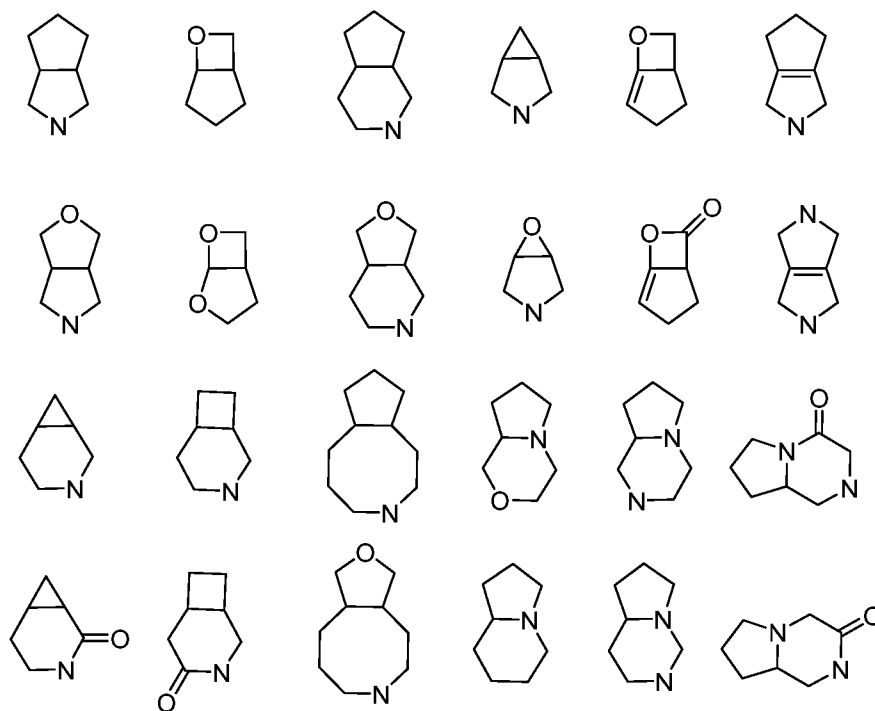
- 20 “Heterociclilo” se refiere a un sustituyente hidrocarbonado monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en donde r es un número entero, ya sea 0, 1, 2), pero sin contar las partes del anillo tipo $-O-O-$, $-O-S-$ o $-S-S-$, y en donde el resto de los átomos del anillo son carbonos. Por ejemplo, “heterociclilo de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo cíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, y “heterociclilo de 3 a 10 miembros” significa un grupo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo.

El heterociclilo monocíclico incluye pero no se limita a pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, etc.

- 25 El heterociclilo policíclico incluye espiroheterociclilo, heterociclilo fusionado y heterociclilo unido por puentes. “Espiroheterociclilo” se refiere a un grupo heterociclilo policíclico en el que un átomo (llamado espiroátomo) se comparte entre anillos monocíclicos, en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en donde r es un número entero de 0, 1 o 2), y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. Estos anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de ellos tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado. De acuerdo con el número de espiroátomos compartidos entre los anillos, el espiroheterociclilo puede ser un mono espiroheterociclilo, un bie spiroheterociclilo o un poliespiroheterociclilo. El espiroheterociclilo incluye pero no se limita a:
- 30

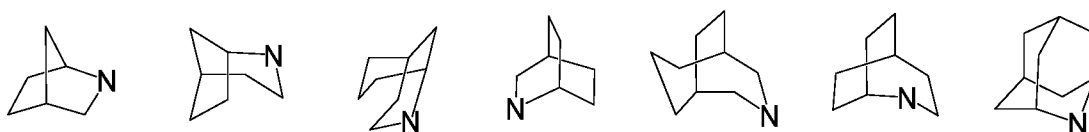


5 "Heterociclilo fusionado" se refiere a un heterociclilo policíclico en el que cada anillo comparte un par de átomos adyacentes con otros anillos del sistema, en donde uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los ellos tiene un sistema de electrones π totalmente conjugado, en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en donde r es un número entero, ya sea 0, 1, 2) y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. De acuerdo con el número de anillos formados, el heterociclilo fusionado puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, lo que incluye pero no se limita a:

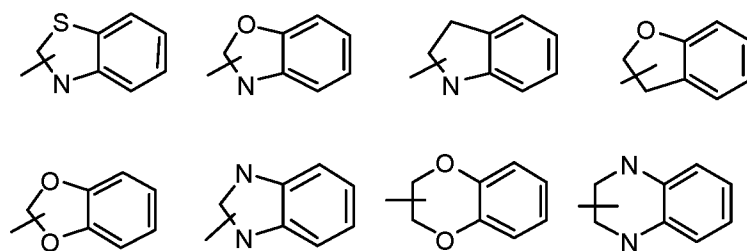


10 "Heterociclilo unido por puentes" se refiere a un heterociclilo policíclico en el que dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono que no están directamente unidos entre sí, dichos anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los ellos cuenta con un sistema de electrones π totalmente conjugado, en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en donde r es un número entero, ya sea 0, 1, 2) y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. De acuerdo con el número de anillos formados, el heterociclilo unido por puentes puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, lo que incluye pero no se limita a:

15

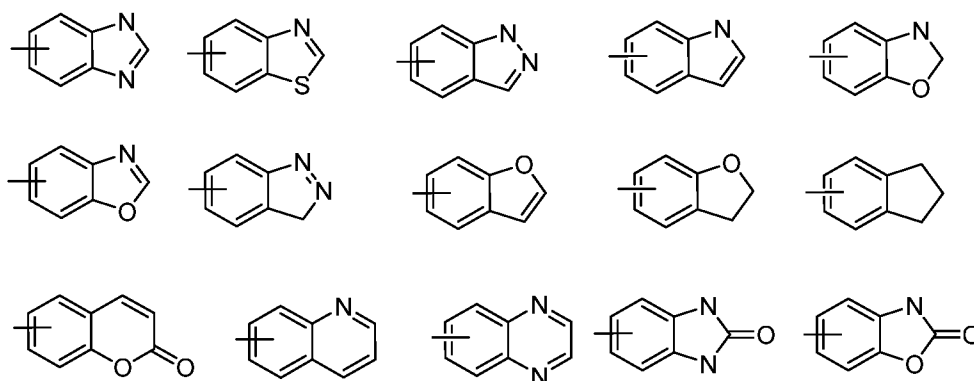


El anillo del heterociclilo puede estar fusionado a un anillo de arilo, heteroarilo o cicloalquilo y el anillo unido a la estructura original es un heterociclilo, lo que incluye pero no se limita a:



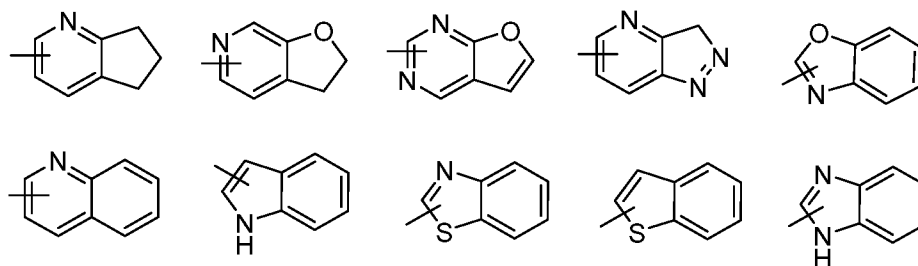
Si está indicado, el heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los grupos seleccionados independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“Arilo” significa un grupo monocíclico formado únicamente por carbono o un grupo policíclico fusionado (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) y un grupo policíclico que tiene un sistema conjugado de electrones π (es decir, anillos con pares adyacentes de átomos de carbono), por ejemplo, “arilo C₅₋₁₀” significa un arilo formado solo por carbono que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, mientras que “arilo de entre 5 y 10 miembros” significa un arilo formado solo por carbono que contiene entre 5 y 10 átomos de carbono, lo que incluye pero no se limita a fenilo y naftilo. El anillo arilo puede estar fusionado a un heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo y el anillo unido a la estructura original es el anillo de arilo, lo que incluye pero no se limita a:



Si está indicado, el arilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“Heteroarilo” se refiere a un sistema heteroaromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos, y estos heteroátomos incluyen heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o S(O)_r (en donde r es un número entero, ya sea 0, 1, 2) por ejemplo, el heteroarilo de 5 a 8 miembros se refiere a un sistema heteroaromático que contiene de 5 a 8 átomos en el anillo, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros se refiere a un sistema heteroaromático que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, lo que incluye pero no se limita a furilo, tiofenilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, etc. El anillo heteroarilo puede estar fusionado a un anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo y el anillo unido a la estructura original es el anillo heteroarilo, lo que incluye pero no se limita a:



Si está indicado, el heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀,

heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

- 5 “Alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que se define como antes y que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, C₂₋₈ alquenilo se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 8 carbonos. El alquenilo incluye, pero no se limita a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc.

- 10 Si está indicado, el alquenilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

- 15 “Alquinilo” se refiere a un alquinilo que se define como antes y que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo, C₂₋₈ alquinilo significa un alquinilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. El alquinilo incluye, pero no se limita a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, etc.

- 20 Si está indicado, el alquinilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“Alcoxi” se refiere a un -O-(alquilo), en donde el alquilo se define como antes, por ejemplo, “C₁₋₈ alcoxi” significa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, lo que incluye pero no se limita a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.

- 25 Si está indicado, el alcoxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

- 30 “Cicloalquiloxi” se refiere a un -O-(cicloalquilo no sustituido), en donde el cicloalquilo se define como antes, por ejemplo, “C₃₋₁₀ cicloalquiloxi” se refiere a un cicloalquiloxi que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, lo que incluye pero no se limita a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, etc.

- 35 Si está indicado, el cicloalquiloxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“Heterociclioxi de 3 a 10 miembros” se refiere a un -O-(heterociclilo no sustituido de 3 a 10 miembros), en donde heterociclilo de 3 a 10 miembros se define como antes.

- 40 Si está indicado, el heterociclioxi de 3 a 10 miembros puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“ariloxi C₅₋₁₀” se refiere a un -O-(C₅₋₁₀ arilo no sustituido), en donde el C₅₋₁₀ arilo se define como antes.

- 45 Si está indicado, el ariloxi C₅₋₁₀ puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los grupos seleccionados independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

- 50 “Heteroariloxi de 5 a 10 miembros” se refiere a un -O-(heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido), en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros se define como antes.

Si está indicado, el heteroariloxi de 5 a 10 miembros puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más de los siguientes grupos, que se seleccionan independientemente del grupo formado por deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈,

cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₁, -C₀₋₈-O-R₁₂, -C₀₋₈-C(O)OR₁₂, -C₀₋₈-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₈-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₈-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)R₁₃.

“alcanoilo C₁₋₈” se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación del grupo hidroxilo de un C₁₋₈ alquil ácido, y generalmente se conoce como “C₀₋₇-C(O)-”, por ejemplo, “C₁-C(O)-” hace referencia a un acetilo; “C₂-C(O)-” a un propionilo, y “C₃-C(O)-” hace mención a un butirilo o isobutirilo.

“-C₀₋₈-S(O) (=NR₁₀)R₁₁” significa que el átomo de azufre de -S(O) (=NR₁₀)R₁₁ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-B(OR₁₂)₂” significa que el átomo de boro de -B(OR₁₂)₂ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-P(O)(R₁₃)₂” significa que el átomo de fósforo en -P(O)(R₁₃)₂ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-S(O)_rR₁₁” significa que el átomo de azufre de -S(O)_rR₁₁ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-O-R₁₂” significa que el átomo de oxígeno de -O-R₁₂ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-C(O)OR₁₂” significa que el grupo carbonilo en -C(O)OR₁₂ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-C(O)R₁₃” significa que el grupo carbonilo en -C(O)R₁₃ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y C₁₋₈ alquilo se define como antes.

“-C₀₋₈-O-C(O)R₁₃” significa que el átomo de oxígeno en -O-C(O)R₁₃ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y alquilo C₁₋₈ se define como antes.

“-C₀₋₈-NR₁₄R₁₅” significa que el átomo de nitrógeno en -NR₁₄R₁₅ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y alquilo C₁₋₈ se define como antes.

“-C₀₋₈-C(O)NR₁₃R₁₄” significa que el carbonilo en -C(O)NR₁₃R₁₄ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y alquilo C₁₋₈ se define como antes.

“-C₀₋₈-N(R₁₄)-C(O)OR₁₃” significa que el nitrógeno en -N(R₁₄)-C(O)OR₁₃ se une a alquilo C₀₋₈, en donde C₀ alquilo se refiere a un enlace, y alquilo C₁₋₈ se define como antes.

“haloalquilo C₁₋₈” se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en los que los hidrógenos en el alquilo se sustituyen opcionalmente por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, lo que incluye pero no se limita a difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, etc.

“haloalcoxi C₁₋₈” se refiere a un alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en los que los hidrógenos en el alquilo se sustituyen opcionalmente por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, lo que incluye pero no se limita a difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, etc. tribromometoxi, etc.

“Halógeno” se refiere al flúor, cloro, bromo o yodo.

“MeOH” se refiere al etanol. “DCM” se refiere al diclorometano. “AE” se refiere al acetato de etilo. “EP” se refiere al éter de petróleo. “BINAP” se refiere al (±)-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-dinaftaleno. “XPhos-Pd-G3” se refiere al metanosulfonato(2-diciclohexilfosfina-2',4', 6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II). “Pd(dppf)Cl₂” se refiere dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre o no ocurre. Por ejemplo, “grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo” significa que un grupo alquilo puede estar, aunque no necesariamente, presente, y la descripción incluye casos en los que el grupo heterociclilo está sustituido o no está sustituido por un alquilo.

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en determinado grupo se sustituyen cada uno de ellos de forma independiente por un número correspondiente de sustituyentes. Por supuesto, determinado sustituyente solamente está colocado en su posible posición química, y los expertos en la técnica podrán determinar (experimentalmente o teóricamente) una sustitución posible o imposible, sin esfuerzos indebidos. Por ejemplo, puede resultar inestable un grupo amino o un hidroxilo con un hidrógeno libre unido a un átomo de carbono con un enlace insaturado (como el caso de olefina).

“Composición farmacéutica” se refiere a una mezcla que contiene uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, o una sal fisiológica/farmacéuticamente aceptable o profármaco de estos, y otros componentes químicos, por ejemplo, transportadores y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es promover la administración a un organismo, lo que facilita la absorción del principio activo, ejerciendo así sus actividades biológicas.

La presente invención se explica más detalladamente a continuación con referencia a las realizaciones, que no pretenden limitar la presente invención, y la presente invención no se limita simplemente a los contenidos de las realizaciones.

La estructura del compuesto de la presente invención se determina mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM). El valor del desplazamiento químico (δ) en la RMN se proporciona en partes por millón (ppm). La determinación mediante RMN se realiza utilizando un aparato de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE-400, con hexadeuteriodimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$), tetradeuteriometanol (CD_3OD) y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolventes de determinación y tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

La determinación mediante CL-EM se realiza utilizando un espectrómetro de masas Agilent 6120. La determinación mediante HPLC se realiza utilizando un cromatógrafo líquido de alta presión Agilent 1200 DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 $150 \times 4,6$ mm) y un cromatógrafo líquido de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gemini C18 $150 \times 4,6$ mm).

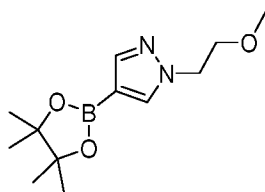
La placa de gel de sílice para cromatografía de capa fina (CCF) es una placa de gel de sílice Yantai Yellow Sea HSGF254 o Qingdao GF254. La especificación adoptada para la CCF es de 0,15-0,20 mm, y la especificación adoptada para la cromatografía de capa fina para la separación y purificación de productos es de 0,4-0,5 mm. El gel de sílice Yantai Yellow Sea de tamaño de malla 200-300 se utiliza generalmente como soporte en la cromatografía de columna.

Los materiales de inicio en las realizaciones de la presente invención son conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar mediante el uso de o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones de la presente invención se llevan a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o argón bajo agitación magnética continua, donde el disolvente es un disolvente anhidro, y la temperatura de reacción es en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

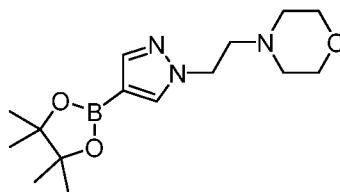
Preparación de los intermediarios

Preparación del intermediario A1: 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol



Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (582 mg, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y luego se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (798 mg, 6,0 mmol), carbonato de cesio (2,9 g, 9,0 mmol) y yoduro de sodio (224 mg, 1,5 mmol). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas, luego se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución salina saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y luego se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo de 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (240 mg, rendimiento del 32 %). EM m/z (ESI): 253 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

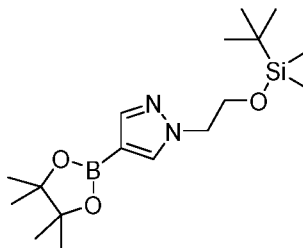
Preparación del intermediario A2: 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina



El intermediario A2 se preparó de acuerdo con el método de síntesis del intermediario A1. EM m/z (ESI): 308 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

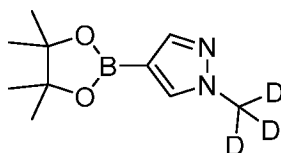
Preparación del intermediario
1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol

A3:



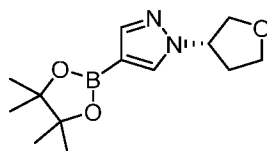
5 El 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (8,5 g, 43,8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100 ml), para luego añadir (2-bromoetoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (15,7 g, 65,7 mmol) y carbonato de potasio (18 g, 13,4 mmol). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la solución se filtró y concentró para obtener un producto crudo de 1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (2 g, rendimiento del 100 %). EM *m/z* (ESI): 353 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario A4: 1-(metil-*d*₃)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol



10 Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (0,501 g, 2,58 mmol) y carbonato de potasio (1,172 g, 8,48 mmol) a un matraz seco. Se añadió acetonitrilo (20 ml) como disolvente de reacción y, a continuación, se añadió yodometano deuterado (3,5 ml, 5,16 mmol). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 3,5 horas en un recipiente cerrado herméticamente. Después de completarse la reacción, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para obtener 1-(metil-*d*₃)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (0,532 g, rendimiento del 93 %). EM *m/z* (ESI): 212 [M+H]⁺.

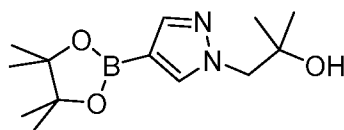
Preparación del intermediario A5: (S)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol



20 Se añadió diisopropil azodiformato (1,7 ml, 8,58 mmol) gota a gota a la solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (1,110 g, 5,72 mmol), además de (R)-tetrahidrofuran-3-ol (0,515 g, 5,84 mmol) y trifenilfosfina (2,243 g, 8,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml), bajo protección de nitrógeno y en baño de hielo. La solución de reacción se agitó en baño de hielo durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de añadir acetato de etilo (10 ml) para diluir, la solución se lavó con solución salina saturada (2 veces con 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron bajo presión reducida, y luego se separaron por cromatografía en columna para obtener (S)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (0,324 g, rendimiento del 21,5 %). EM *m/z* (ESI): 265 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario A6: 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol

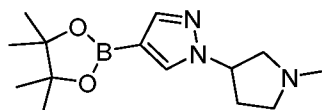
A6:



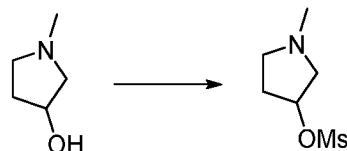
30 Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol (500 mg, 2,58 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,57 ml, 6,44 mmol), carbonato de cesio (1,25 g, 3,84 mmol) y acetonitrilo (10 ml) a un tubo de microondas. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. Después de completada la reacción, se añadió diclorometano y luego se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (480 mg, rendimiento del 35 %). EM *m/z* (ESI): 267 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario
1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol

A7:

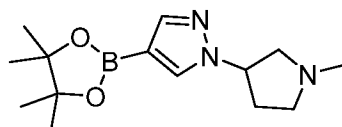


Paso 1: preparación de 1-metilpirrolidin-3-il metanosulfonato



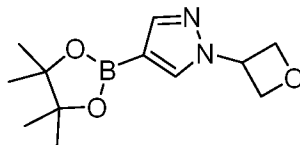
Se añadieron cloruro de metanosulfonylo (1,68 ml, 21,7 mmol) y trietilamina (3,29 ml, 23,7 mmol) en ese orden a la solución de 1-metilpirrolidina-3-ol (2,00 g, 19,8 mmol) en diclorometano (30 ml) en baño de hielo, y la mezcla reaccionó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de alcanzar una temperatura estable. Después de diluir la solución de reacción con más diclorometano (5 ml), la solución de mezcla se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y luego se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó y concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo líquido amarillento de aspecto oleoso que se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso.

Paso 2: preparación de 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol

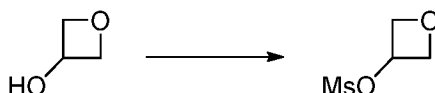


Se añadió hidruro de sodio (0,62 g, 15,5 mmol) a la solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (2,427 g, 12,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml) en baño de hielo y la solución de mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadió 1-metilpirrolidin-3-il-metanosulfonato (2,220 g, 12,4 mmol) a la solución de reacción anterior. La solución de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. Una vez finalizada la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y, a continuación, se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y luego se separó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol) para obtener 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (0,476 g, rendimiento de 13,9 %), que se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso.

Preparación del intermediario A8: 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol

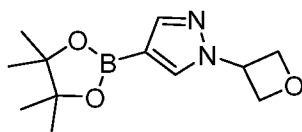


Paso 1: preparación de metanosulfonato de oxetan-3-ilo



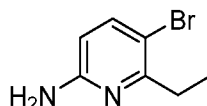
Se añadieron cloruro de metanosulfonylo (2,30 ml, 29,7 mmol) y trietilamina (4,5 ml, 32,4 mmol) en ese orden a la solución de oxetan-3-ol (2,01 g, 27,0 mmol) disuelto en diclorometano (20 ml) en baño de hielo, luego la solución de mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas después de alcanzar una temperatura estable. Después de añadir diclorometano (10 ml) para diluir la solución de reacción, esta solución se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y después dos veces con solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica se secó y concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo de metanosulfonato de oxetan-3-ilo (2,80 g, rendimiento del 68 %), que se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso.

Paso 2: preparación de 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)-1H-pirazol



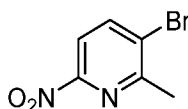
Se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,873 g, 36,4 mmol) a la solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (3,482 g, 17,9 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (30 ml) en baño de hielo, y la solución de mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió metanosulfonato de oxetan-3-ilo (2,80 g, 18,4 mmol) a la solución de reacción anterior, y a continuación la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 21 horas. Una vez finalizada la reacción, la solución de mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado (15 ml) y, a continuación, se lavó con solución salina saturada (15 ml). La fase orgánica se secó y se concentró, y luego se separó por cromatografía en columna [eluyente: diclorometano/metanol] para obtener 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (0,587 g, rendimiento del 13 %). EM m/z (ESI): 251 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario B1: 5-bromo-6-etilpiridina-2-amina



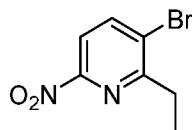
Se disolvió 6-etilpiridina-2-amina (4,5 g, 36,8 mmol) en diclorometano (20 ml) y luego se añadió bromo líquido (5,25 g, 29,5 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos en baño de hielo. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la solución de mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener 5-bromo-6-etilpiridin-2-amina (5,9 g, rendimiento 74 %). EM m/z (ESI): 201 [M+1]⁺.

Preparación del intermediario C1: 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina



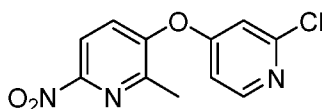
En un matraz de tres bocas, se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (25 ml) gota a gota, a ácido sulfúrico concentrado (38 ml), y la temperatura de reacción se controló para que no superara los 10 °C. A continuación, se añadió la solución de 5-bromo-6-etilpiridin-2-amina (7,0 g, 37,4 mmol) disuelta en ácido sulfúrico concentrado (38 ml) gota a gota a la solución de reacción anterior, y se controló la temperatura de reacción para que no superara los 20 °C. La solución de reacción se agitó durante 1 hora en baño de hielo y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en 1,5 l de agua helada y luego se filtró. El precipitado filtrado se lavó con otros 1,5 l de agua y luego se disolvió en diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina (3,8 g, rendimiento de 45 %).

Preparación del intermediario C2: 3-bromo-2-etil-6-nitropiridina



El intermediario C2 se preparó de acuerdo con el método de síntesis del intermediario C1. EM m/z (ESI): 201 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario D1: 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina



Se disolvió 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina (3,8 g, 17,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml), y a continuación se añadieron 2-cloropiridin-4-ol (4,5 g, 35 mmol) y carbonato de potasio (7,2 g, 52,3 mmol); la solución de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases de la solución de mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de

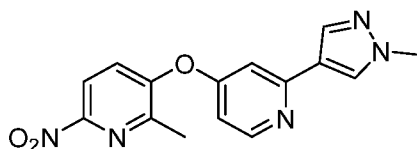
sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (15:1) ~ (2:1)) para obtener 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (1,76 g, rendimiento 37,8 %). EM m/z (ESI): 235 [M+H]⁺.

Los intermediarios D2 y D3 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario D1.

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M-30] ⁺
D2		2-cloro-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina	221
D3		3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-etil-6-nitropiridina	250

5

Preparación del intermediario E1: 2-metil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina



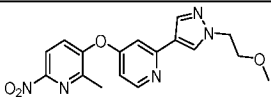
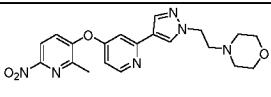
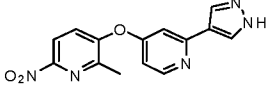
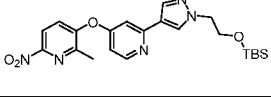
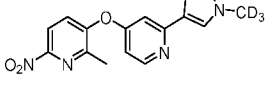
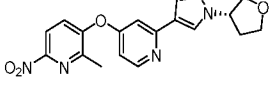
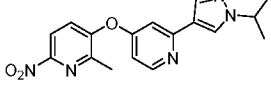
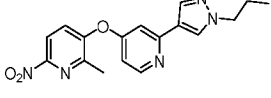
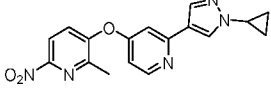
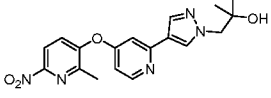
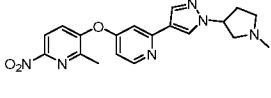
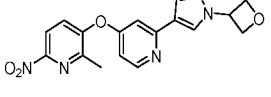
10

15

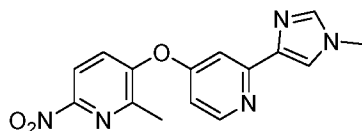
Se disolvió 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (300 mg, 1,13 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (20 ml/10 ml) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (353 mg, 1,69 mmol); después se añadieron carbono de potasio (467 mg, 3,39 mmol) y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (165 mg, 0,226 mmol). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación, luego la solución de reacción se agitó a 95 °C durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases de la solución de mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 ~ acetato de etilo) para obtener 2-metil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (300 mg, rendimiento del 85 %). EM m/z (ESI): 312 [M+H]⁺.

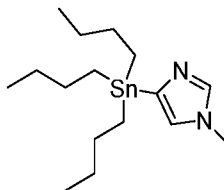
Los intermediarios E2 a E18 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario E1.

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M+H] ⁺
E2		2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina	298
E3		2-etil-3-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina	326
E4		2'-metil-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)-2,4'-bipiridina	323
E5		2-metil-5-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)tiazol	329
E6		3-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	326

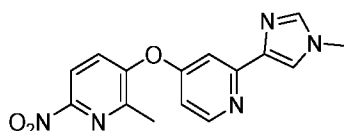
E7		3-((2-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	356
E8		4-(2-(4-(4-(2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etil)morfolina	411
E9		3-((2-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	298
E10		3-((2-(1-(2-(<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	456
E11		2-metil-3-((2-(1-(metil- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina	315
E12		(<i>S</i>)-2-metil-6-nitro-3-((2-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina	368
E13		3-((2-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	340
E14		2-metil-6-nitro-3-((2-(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina	340
E15		3-((2-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina	338
E16		2-metil-1-(4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol	370
E17		2-metil-3-((2-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina	381
E18		2-metil-6-nitro-3-((2-(1-(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina	354

Preparación del intermediario E19: 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina

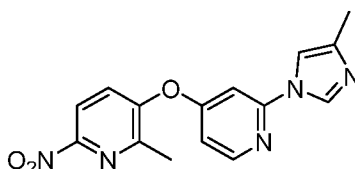
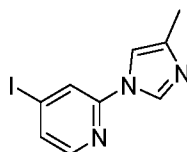


Paso 1: preparación de 1-metil-4-(tributilestanil)-1*H*-imidazol

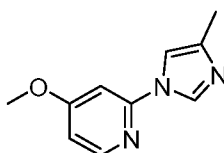
El 4-yodo-1-metil-1*H*-imidazol (250 mg, 1,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). Se añadió lentamente etilbromuro de magnesio (1,2 ml, 1,2 mmol) gota a gota a -15 °C, y la solución de mezcla se agitó continuamente durante 1 hora. Se añadió tributilcloruro de estaño (391 mg, 1,2 mmol), y la solución de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h. A continuación, se añadió la solución de cloruro de amonio saturada (20 ml) para parar la reacción. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para obtener un producto crudo de 1-metil-4-(tributilestanil)-1*H*-imidazol (400 mg, rendimiento 90 %). EM m/z (ESI): 373 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina

Se disolvió 1-metil-4-(tributilestanil)-1*H*-imidazol (400 mg, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y luego se añadieron 3-((2-cloropiridin-4-il)oxo)-2-metil-6-nitropiridina (200 mg, 0,75 mmol) y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (73 mg, 0,1 mmol). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación y luego la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 6 h. A continuación, la solución se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo ~ éter de petróleo/acetato de etilo (1:8)) para obtener 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (52 mg, rendimiento 22 %). EM m/z (ESI): 312 [M+H]⁺.

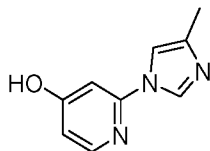
Preparación del intermediario E20: 2-metil-3-((2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina**Paso 1: preparación de 4-yodo-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina**

Se disolvió 2-fluoro-4-yodopiridina (2,0 g, 8,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron carbonato de potasio (3,7 g, 26,9 mmol) y 4-metil-1*H*-imidazol (0,81 g, 9,86 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas, luego se vertió en agua (50 ml) y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces con 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo de 4-yodo-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina (2,2 g, rendimiento 86 %). EM m/z (ESI): 286 [M+H]⁺.

Paso 1: preparación de 4-yodo-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina

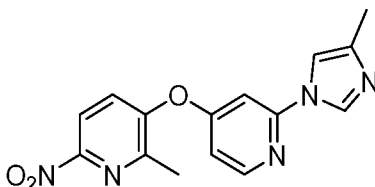
- 5 Se disolvió 4-yodo-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina (660 mg, 2,3 mmol) en una mezcla de metanol/*N,N*-dimetilformamida (10 ml/10 ml). Se añadieron bromuro cuproso (660 mg, 4,6 mmol) y metóxido de sodio (6,25 g, 115,78 mmol). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, luego se vertió en agua (50 ml) y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces con 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron una vez con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo de 4-metoxi-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina (500 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z* (ESI): 190 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-ol



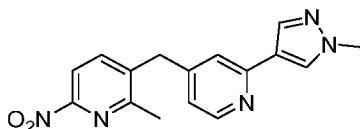
- 10 Se disolvió 4-metoxi-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina (300 mg, 1,587 mmol) en una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % (20 ml). La solución de reacción se agitó a 130 °C durante 3 días. El pH de la solución se ajustó a 7 con carbonato de sodio. Después de ser liofilizada, la solución se sometió a un baño ultrasónico con etanol durante 1 min y luego se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo de 2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-ol (250 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z* (ESI): 176 [M+H]⁺.

- 15 **Paso 4: preparación de 2-metil-3-((2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina**

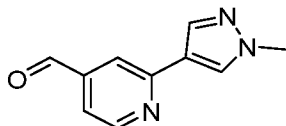


- 20 Se disolvió 2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-ol (200 mg, 1,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y, a continuación, se añadieron 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina (250 mg, 1,14 mmol) y carbonato de potasio (472 g, 3,42 mmol). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, luego se vertió en agua (200 ml) y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces con 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron y se separaron por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo ~ éter de petróleo/acetato de etilo (4:6)) para obtener 2-metil-3-((2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (60 mg, rendimiento del 17 %). EM *m/z* (ESI): 311 [M+H]⁺.

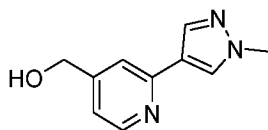
- 25 **Preparación del intermediario E21: 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)-6-nitropiridina**



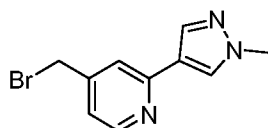
Paso 1: preparación de 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinaldehído



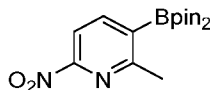
- 30 Se disolvieron 2-cloroisonicotinaldehído (1,0 g, 7,09 mmol), éster pinacólico del ácido 1-metil-1*H*-pirazolborónico (1,77 g, 8,51 mmol), XPhos-Pd-G3 (100 mg) y carbonato de potasio (1,95 g, 14,18 mmol) en la solución de mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo protección de nitrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo 0~30%) para obtener 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinaldehído (1,0 g, rendimiento 79 %). EM *m/z* (ESI): 188 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de (2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metanol

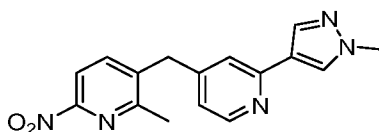
- Se disolvió 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isonicotinaldehído (1,0 g, 5,34 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió borohidruro de sodio (1,0 g, 26,7 mmol) en tandas. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (MeOH:DCM 0~10 %) para obtener (2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metanol (800 mg, rendimiento 80 %). EM *m/z* (ESI): 190 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 4-(bromometil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina

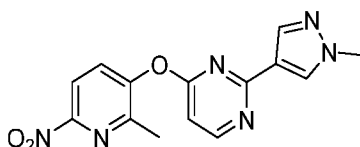
- Se disolvieron (2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-4-il)metanol (500 mg, 2,64 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,31 g, 3,97 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió trifenilfosfina (1,04 g, 3,97 mmol) en tandas. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hr. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (AE:EP 0~20 %) para obtener 4-(bromometil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina (300 mg, 45 %), que se utilizó directamente en la reacción del siguiente paso.

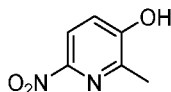
Paso 4: preparación de 2-metil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina

- Se disolvieron 3-bromo-2-metil-6-nitropiridina (2,2 g, 10,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) y acetato de potasio (3,0 g, 30,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La solución de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo protección de nitrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (AE:EP 0~20 %) para obtener 2-metil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina (1,8 g, rendimiento 67 %), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

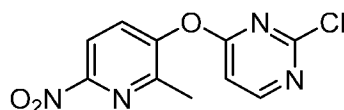
Paso 5: preparación de 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)-6-nitropiridina

- Se disolvieron 2-metil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina (270 mg, 1,02 mmol), 4-(bromometil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina (260 mg, 1,02 mmol), XPhos-Pd-G3 (50 mg) y fosfato de potasio (650 mg, 3,06 mmol) en la solución de mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La solución de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo protección de nitrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (MeOH:DCM 0~10 %) para obtener 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)-6-nitropiridina (250 mg, rendimiento 79 %), EM *m/z* (ESI): 280 [M+H]⁺.

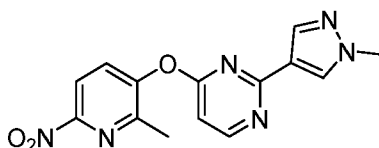
Preparación del intermediario E22: 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina

Paso 1: preparación de 2-metil-6-nitropiridin-3-ol

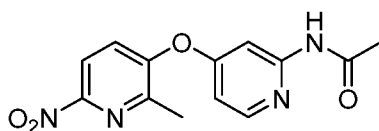
Se disolvió 2-metil-6-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina (1,4 g, 5,28 mmol) en diclorometano (50 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 3,0 g, 26,4 mmol) a la solución anterior. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de finalizada la reacción, se filtró la solución y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para obtener 2-metil-6-nitropiridin-3-ol (700 mg, rendimiento 86 %). EM m/z (ESI): 155 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 2-cloro-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina

Se disolvió 2-metil-6-nitropiridina-3-ol (700 mg, 4,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida (25 ml). Se añadió 2,4-dicloropirimidina (1,0 g, 6,75 mmol) y carbonato de potasio (1,24 g, 9,0 mmol) a la solución anterior. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces con 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo ~ éter de petróleo/acetato de etilo (1:1)) para obtener 2-cloro-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina (478 mg, rendimiento 40 %). EM m/z (ESI): 267 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina

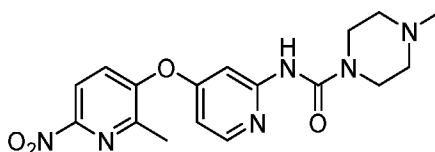
Se disolvió 2-cloro-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina (180 mg, 0,67 mmol) en una solución de mezcla (1,4-dioxano:agua = 6:1, 3,5 ml). Posteriormente se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol (169 mg, 0,81 mmol), carbonato de potasio (185 mg, 1,34 mmol), y dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (60 mg, 0,08 mmol) a la solución anterior. La solución de reacción se sometió a un cambio de aire dos veces bajo atmósfera de nitrógeno y reaccionó a 90 °C durante 16 hr. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y luego se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo ~ acetato de etilo en una relación de 1:3) para obtener 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)pirimidina (130 mg, rendimiento 62 %). EM m/z (ESI): 313 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario E23: N-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida

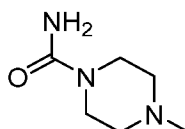
Se disolvió 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (200 mg, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadieron acetamida (266 mg, 4,52 mmol), carbonato de cesio (731 mg, 2,25 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2,4,6-triisopropilbifenilo (142 mg, 0,3 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (137 mg, 0,15 mmol). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación y luego la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) ~ (1:1)) para obtener N-4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (200 mg, rendimiento del 76 %). EM m/z (ESI): 289 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario
4-metil-N-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida

E24:



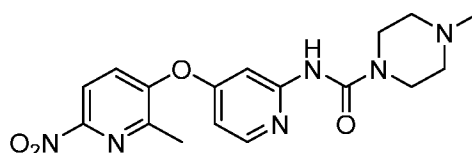
Paso 1: preparación de 4-metilpiperazina-1-carboxamida



5

Se disolvió N-metilpiperazina (1,17 g, 11,74 mmol) en isopropanol (30 ml), se añadió isocianato de trimetilsililo (2,38 g, 20,72 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró para obtener 4-metilpiperazina-1-carboxamida (1,7 g, rendimiento del 100 %). EM m/z (ESI): 144 [M+H]⁺.

10 Paso 2: preparación de 4-metil-N-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida



15

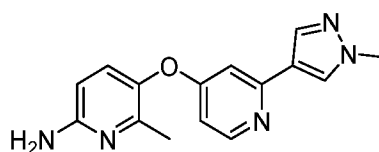
Se añadieron 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (500 mg, 1,88 mmol), 4-metilpiperazina-1-carboxamida (538 mg, 3,76 mmol), carbonato de cesio (1,53 g, 4,7 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (173 mg, 0,19 mg), y 2-diciclohexilfosforo-2,4,6-triisopropilbifenil (180 mg, 0,38 mmol) a un matraz de tres bocas. Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación. Se añadió 1,4-dioxano anhidro (18 ml) y la solución de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. Después de completarse la reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite para eliminar el material sólido. El filtrado se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano ~ diclorometano/metanol (10:1)) para obtener 4-metil-N-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida (400 mg, con un rendimiento del 58 %). EM m/z (ESI): 373 [M+H]⁺.

20

Los intermediarios E25 y E26 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario E23.

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M+H] ⁺
E25		1-metil-N-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida	372
E26		N-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	315

Preparación del intermediario F1: 6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina

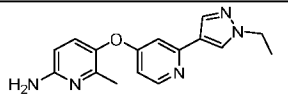
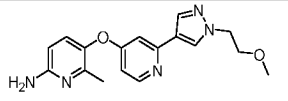
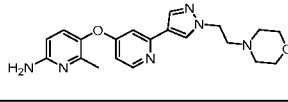
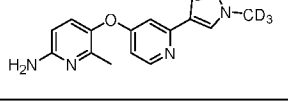
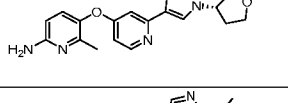
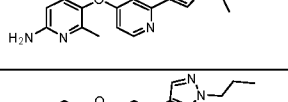
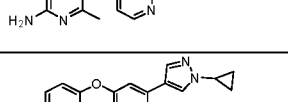
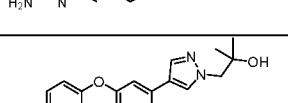
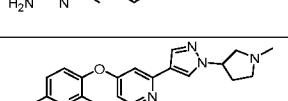
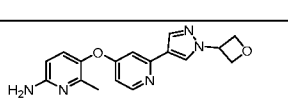
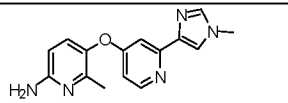


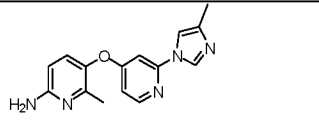
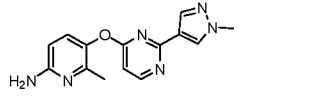
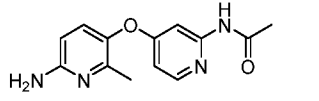
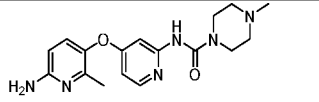
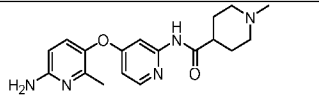
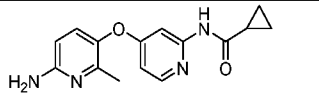
25

5 Se disolvió 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-nitropiridina (300 mg, 0,96 mmol) en una mezcla de etanol/agua (30 ml/15 ml). Se añadieron polvo de hierro (430 mg, 7,68 mmol) y cloruro de amonio (518 mg, 9,60 mmol). La solución de reacción se agitó a 95 °C durante 2 horas. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (250 mg, rendimiento 94 %) EM m/z (ESI): 282 $[M+H]^+$.

Los intermediarios F2-F26 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario F1.

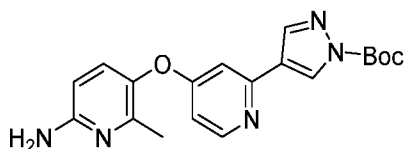
Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): $[M+H]^+$
F2		5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	268
F3		6-etil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	296
F4		6-metil-5-((2'-(2-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-amina	293
F5		6-metil-5-((2-(2-metiltiazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	299

F6		5-((2-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina	296
F7		5-((2-(1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina	326
F8		6-metil-5-((2-(1-(2-morfolinoetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	381
F11		6-metil-5-((2-(1-(metil- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	285
F12		(<i>S</i>)-6-metil-5-((2-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	338
F13		5-((2-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina	310
F14		6-metil-5-((2-(1-propil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	310
F15		5-((2-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina	308
F16		1-(4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	340
F17		6-metil-5-((2-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	351
F18		6-metil-5-((2-(1-(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	324
F19		6-metil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	282

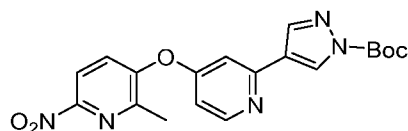
F20		6-metil-5-((2-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina	282
F22		6-metil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-amina	283
F23		<i>N</i> -(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	259
F24		<i>N</i> -(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida	343
F25		<i>N</i> -(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida	342
F26		<i>N</i> -(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	285

Preparación del intermediario
4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato

F9:

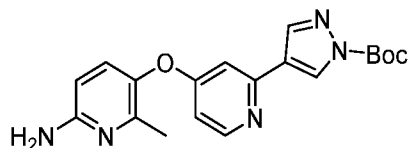
Ter-butil

5 Paso 1: preparación del *ter*-butil 4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



10 Se disolvió 3-((2-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (200 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadieron trietilamina (135 mg, 1,34 mmol), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,067 mmol) y di-*ter*-butildicarbonato (294 mg, 1,34 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en agua (50 ml) y posteriormente se extrajo con diclorometano (2 veces con 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para obtener un producto crudo de *ter*-butil 4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (270 mg, rendimiento 100 %). EM *m/z* (ESI): 398 [M+H]⁺.

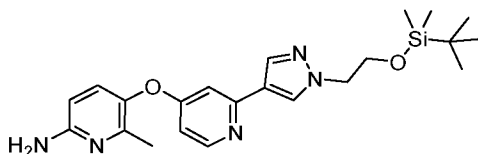
Paso 2: preparación de *ter*-butil 4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato



15 Se disolvió *ter*-butil 4-(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (240 mg, 0,6 mmol) en metanol (15 ml) y se añadió paladio al 10 % en carbono (24 mg). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación. La solución de reacción se agitó durante 22 horas bajo atmósfera de hidrógeno. A continuación se filtró la solución, y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo de *ter*-butil 4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (200 mg, rendimiento 91%). EM *m/z* (ESI): 368 [M+H]⁺.

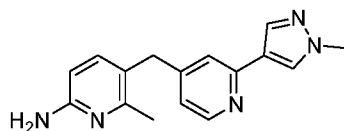
20

Preparación del intermediario F10:
5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina



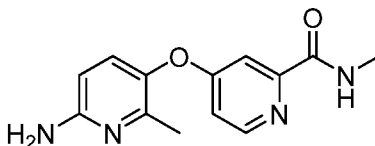
Se disolvió 3-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (3,7 g, 8,13 mmol) en metanol (150 ml) y se añadieron solución de amonio-metanol 7 M (2 ml) y paladio al 10 % en carbono (400 mg). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación. La solución de reacción se agitó durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La solución se filtró, y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo de 5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina (3,0 g, rendimiento 87 %). EM m/z (ESI): 426 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario F21: 6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)piridin-2-amina

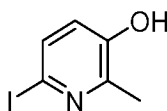


Se añadieron 2-metil-3-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)-6-nitropiridina (250 mg, 0,81 mmol) y paladio al 10 % en carbono (30 mg) a metanol (20 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. Los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (MeOH:DCM 0-10%) para obtener 6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)piridin-2-amina (150 mg, rendimiento 66 %). EM m/z (ESI): 280 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario F27: 4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)-*N*-metilpicolinamida

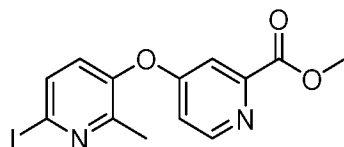


Paso 1: preparación del 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol



Se añadieron carbonato de sodio (20,5 g, 193,4 mmol) y yodo (23,6 g, 92,9 mmol) a una solución de 2-metilpiridin-3-ol (13,5 g, 123,8 mmol) en mezcla de metanol/agua (100 ml/160 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la solución se ajustó a 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, y luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se volvió a convertir en una pasta con diclorometano y luego se filtró para obtener 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (8,4 g, rendimiento del 38 %). EM m/z (ESI): 236 [M+H]⁺.

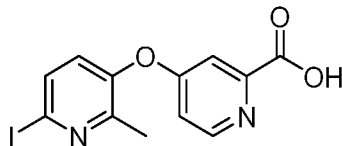
Paso 2: preparación de metil 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolinato



Se añadieron 4-cloropicolinato de metilo (8,73 g, 51 mmol) y carbonato de potasio (7,0 g, 51 mmol) a una solución de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (6,0 g, 25,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). La solución de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se

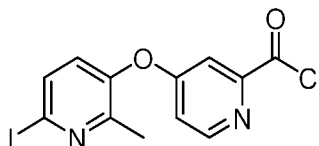
concentró y a continuación se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo en una proporción de 3:1) para obtener 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolinato (3,3 g, rendimiento 34 %). EM m/z (ESI): 371 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de ácido 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolínico



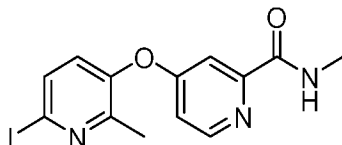
Se añadió hidróxido de litio (3,7 g, 89 mmol) a picolinato de 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metilo (3,3 g, 8,9 mmol) en una solución de metanol/tetrahidrofurano/agua (10 ml/10 ml/10 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico 1 M, y luego la solución se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener ácido 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolínico (3,2 g, rendimiento del 100 %). EM m/z (ESI): 357 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolinoil cloruro



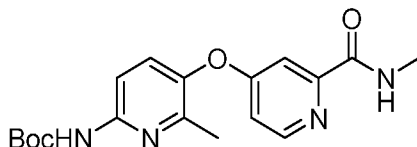
Se añadieron cloruro de oxalilo (2,8 g, 22,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota) a ácido 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolínico (2,0 g, 5,6 mmol) en una solución de diclorometano (50 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para obtener cloruro de 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolinoilo (2,1 g, rendimiento del 100 %) que se utilizó directamente la reacción del siguiente paso. EM m/z (ESI): 375 [M+H]⁺.

Paso 5: preparación de 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida

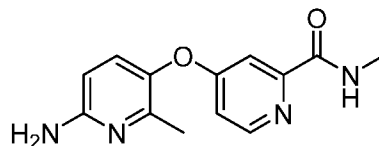


Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,1 g, 16,8 mmol) y cloruro de 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)picolinoilo (2,1 g, 5,6 mmol) a una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (20 ml, 40 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1)) para obtener 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metilpicolinamida (700 mg, rendimiento del 34 %). EM m/z (ESI): 370 [M+H]⁺.

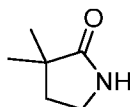
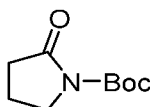
Paso 6: preparación de *ter*-butil (6-metil-5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamato



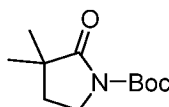
Se disolvió 4-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (700 mg, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y *ter*-butil-carbamato (1,1 g, 9,5 mmol); luego se añadieron carbonato de cesio (1,8 g, 5,7 mmol), dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (347 mg, 0,38 mmol) y 2-(dodiclohexilfosfina)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (360 mg, 0,76 mmol). Se cargó nitrógeno para sustituirlo tres veces por evacuación y luego la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La solución se filtró, se concentró y, a continuación, se separó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol en una proporción 1:1) para obtener *ter*-butil (6-metil-5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamato (80 mg, rendimiento 11 %). EM m/z (ESI): 359 [M+H]⁺.

Paso 7: preparación de 4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)-*N*-metilpicolinamida

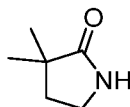
La solución de *ter*-butil (6-metil-5-((2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)carbamato (80 mg, 0,22 mmol) en ácido clorhídrico/acetato de etilo 1 M (6 ml, 6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró para obtener 4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)-*N*-metilpicolinamida (40 mg, rendimiento del 70 %). EM m/z (ESI): 259 $[M+H]^+$.

Preparación del intermediario G1: 3,3-dimetilpirrolidina-2-ona**Paso 1: preparación de *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato**

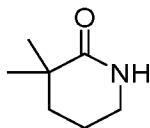
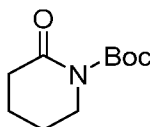
Se disolvió pirrolidin-2-ona (2,5 g, 29,4 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadieron dier-butildicarbonato (12,83 g, 58,8 mmol), 4-dimetilaminopiridina (3,6 g, 29,4 mmol) y trietilamina (2,95 g, 29,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (30:1) ~ (9:1)) para obtener *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato (4,6 g, rendimiento 84 %). EM m/z (ESI): 393 $[2M+Na]^+$.

Paso 2: preparación de *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato

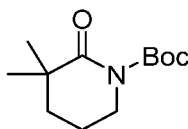
Se disolvió *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió solución de litio bis(trimetilsilil)amida tetrahidrofurano 1 M (32 ml, 32,4 mmol) a -78°C . Después de que la solución de mezcla se agitase durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (9,23 g, 65 mmol) a la solución anterior. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 40 min, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo (30:1) ~ (9:1)) para obtener *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (1,3 g, rendimiento 56 %). EM m/z (ESI): 449 $[2M+Na]^+$.

Paso 3: preparación de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona

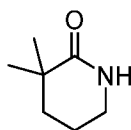
Se disolvió *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,3 g, 10,7 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol, y la solución de mezcla se concentró y el residuo sólido se lavó dos veces con metil *ter*butil éter. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (1,09 g, rendimiento 89 %). EM m/z (ESI): 227 $[2M+Na]^+$.

Preparación del intermediario G2: 3,3-dimetilpiperidin-2-ona**Paso 1: preparación de *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato**

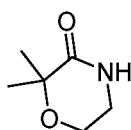
- 5 Se disolvió piperidin-2-ona (5,0 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadieron di-*ter*-butildicarbonato (13,0 g, 60 mmol), 4-dimetilaminopiridina (6,15 g, 50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12,9 g, 100 mmol). La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y luego se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo en una proporción de 2:1) para obtener *ter*-butil 2-oxopiperidina-1-carboxilato (8,5 g, rendimiento 84 %). EM m/z (ESI): 393 [2M+Na]⁺.
- 10

Paso 2: preparación de *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopiperidina-1-carboxilato

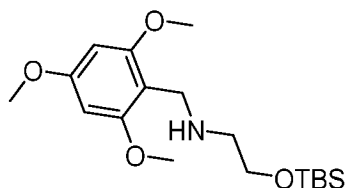
- 15 Se disolvió *ter*-butil 2-oxopiperidina-1-carboxilato (5,1 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió solución 1 M de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmol) a -78 °C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (17,75 g, 125 mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 40 min, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y luego se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo en una proporción de 5:1) para obtener *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopiperidina-1-carboxilato (3,0 g, rendimiento 52 %). EM m/z (ESI): 421 [2M+Na]⁺.
- 20

Paso 3: preparación de 3,3-dimetilpiperidin-2-ona

- 25 Se disolvió *ter*-butil 3,3-dimetil-2-oxopiperidina-1-carboxilato (3,0 g, 13 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (39 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró y a continuación se añadió una solución de amoníaco en metanol 7 M. La mezcla se concentró, el residuo sólido se lavó dos veces con metil *ter*-butil éter. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron para obtener 3,3-dimetilpiperidin-2-ona (1,5 g, rendimiento 90 %). EM m/z (ESI): 277 [2M+Na]⁺.

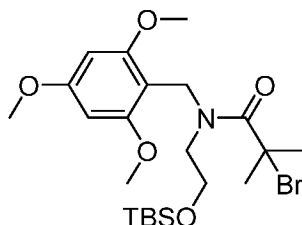
Preparación del intermediario G3: 2,2-dimetilmorfolin-3-ona

30

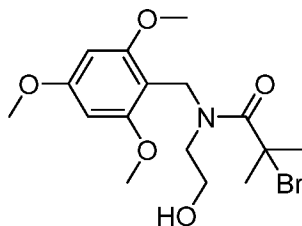
Paso 1: preparación de 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)etan-1-amina

Se disolvió 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (1,75 g, 8,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se añadió 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (1,75 g, 8,9 mmol). Después de que la solución de reacción se agitase durante la noche a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de sodio (760 mg, 20 mmol). Después de que la solución de reacción se agitase continuamente durante 2 horas, se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)etan-1-amina (2 g, rendimiento 63 %). EM m/z (ESI): 356 [M+1]⁺.

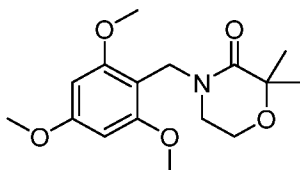
Paso 2: preparación de 2-bromo-*N*-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida



Se disolvió 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)etan-1-amina (2,0 g, 5,6 mmol) en diclorometano (20 ml) en baño de hielo. Se añadieron trietilamina (1,13 g, 11,2 mmol) y bromuro de 2-bromo-2-metilpropionilo (1,4 g, 6,2 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos en baño de hielo. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-*N*-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida (2,4 g, rendimiento 85 %). EM m/z (ESI): 504 [M+H]⁺.

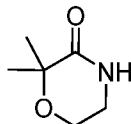
Paso 3: preparación de 2-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida

Se disolvió 2-bromo-*N*-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida (2,4 g, 4,7 mmol) en una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (9,4 ml, 9,4 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener 2-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida (1,2 g, rendimiento 63 %). EM m/z (ESI): 390 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 2,2-dimetil-4-(2,4,6-trimetoxibencil)morfolin-3-ona

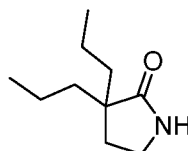
Se disolvió 2-bromo-*N*-(2-hidroxietil)-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetoxibencil)propanamida (1,2 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). A continuación, se añadió ter-butoxido de potasio (504 mg, 4,5 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener 2,2-dimetil-4-(2,4,6-trimetoxibencil)morfolin-3-ona (700 mg, rendimiento 75 %). EM *m/z* (ESI): 310 [M+H]⁺.

Paso 5: preparación de 2,2-dimetilmorfolin-3-ona

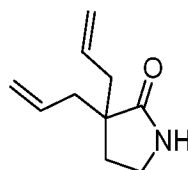


Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1 ml) a una solución de 2,2-dimetil-4-(2,4,6-trimetoxibencil)morfolin-3-ona (350 mg, 1,13 mmol) en tolueno (8 ml). La solución de reacción se agitó bajo microondas a 210 °C durante 20 min, luego se concentró, y se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol para volver a concentrar la mezcla posteriormente. El residuo se disolvió en diclorometano y a continuación se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener 2,2-dimetilmorfolin-3-ona (250 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z* (ESI): 130 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario G4: 3,3-dipropilpirrolidin-2-ona

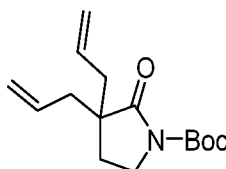


Paso 1: preparación de 3,3-dialilpirrolidin-2-ona

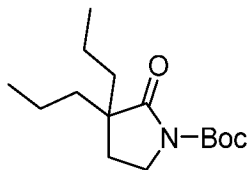


Se añadió 1 M de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de litio (48,6 ml, 48,6 mmol) a la solución de *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato (3,0 g, 16,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) usando un baño de hielo-acetona seco. Después de agitar la solución de mezcla a -78 °C durante 30 min, se añadió 3-bromoprop-1-eno (6,8 g, 56,7 mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua helada y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1)) para obtener 3,3-dialilpirrolidin-2-ona (850 mg, rendimiento 31 %). EM *m/z* (ESI): 166 [M+H]⁺.

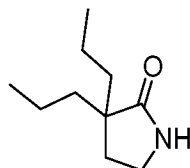
Paso 2: preparación de *ter*-butil 3,3-dialil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato



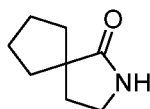
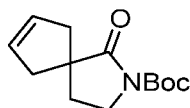
Se añadieron trietilamina (520 mg, 5,15 mmol), di-*ter*-butildicarbonato (2,2 g, 10,3 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (633 mg, 5,15 mmol) a una solución de 3,3-dialilpirrolidin-2-ona (850 mg, 5,15 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1)) para obtener *ter*-butil 3,3-dialil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (750 mg, rendimiento 55 %). EM *m/z* (ESI): 266 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de *ter*-butil-2-oxo-3,3-dipropilpirrolidina-1-carboxilato

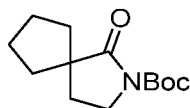
Se añadió paladio al 10 % en carbono (50 mg) a una solución de *ter*-butil 3,3-dialil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,75 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener *ter*-butil-2-oxo-3,3-dipropilpirrolidina-1-carboxilato (200 mg, rendimiento 100 %). EM m/z (ESI): 270 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 3,3-dipropilpirrolidin-2-ona

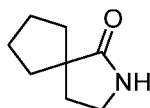
La solución de mezcla de *ter*-butil-2-oxo-3,3-dipropilpirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,74 mmol) disuelto en una solución 1 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, el residuo se disolvió en una solución 7 M de amoníaco en metanol, y luego la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se trató con metil *ter*-butil éter y luego se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener 3,3-dipropilpirrolidin-2-ona (120 mg, rendimiento del 96 %). EM m/z (ESI): 170 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario G5: 2-azaspiro[4.4]nonan-1-ona**Paso 1: preparación de *ter*-butil-1-oxo-2-azaspiro[4.4]non-7-ene-2-carboxilato**

Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (160 mg, 0,188 mmol) a una solución de *ter*-butil 3,3-dialil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (500 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (30 ml). La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1)) para obtener *ter*-butil-1-oxo-2-azaspiro[4.4]non-7-ene-2-carboxilato (410 mg, rendimiento 92 %). EM m/z (ESI): 238 [M+H]⁺.

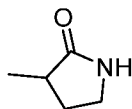
Paso 2: preparación de *ter*-butil-1-oxo-2-azaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato

Se añadió paladio en carbono (100 mg) a una solución de *ter*-butil-1-oxo-2-azaspiro[4.4]non-7-ene-2-carboxilato (410 mg, 1,73 mmol) en metanol (10 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener *ter*-butil 1-oxo-2-azaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato (400 mg, rendimiento 96 %). EM m/z (ESI): 240 [M+H]⁺.

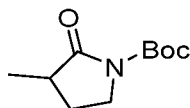
Paso 3: preparación de 2-azaspiro[4.4]nonan-1-ona

La mezcla de *ter*-butil-1-oxo-2-azaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato (400 mg, 1,68 mmol) en una solución 1 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, el residuo se disolvió en una solución 7 M de amoníaco en metanol, y luego la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se trató con metil *ter*butil éter y luego se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener 2-azaspiro[4.4]nonan-1-ona (230 mg, rendimiento del 99 %). EM m/z (ESI): 140 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario G6: 3-metilpirrolidin-2-ona

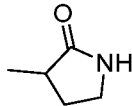


Paso 1: preparación de *ter*-butil 3-metil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato



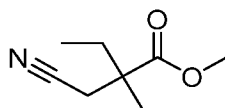
Se disolvió *ter*-butil 2-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 10,81 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (13 ml, 13 mmol) gota a gota a -78 °C, y la solución de mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió yoduro de metilo (1,61 g, 11,35 mmol) a la solución anterior, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado para detener la reacción. La solución de mezcla se vertió en agua (150 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y luego se separaron por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo ~ éter de petróleo/acetato de etilo (85:15)) para obtener *ter*-butil 3-metil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (0,6 g, rendimiento 28 %). EM m/z (ESI): 421 [2M+Na]⁺.

Paso 2: preparación de 3-metilpirrolidin-2-ona



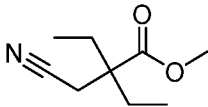
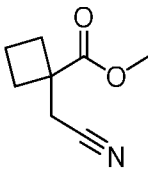
Se disolvió *ter*-butil 3-metil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (0,6 g, 3 mmol) en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (10 ml, 10 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol (2 ml), se concentró la solución de mezcla y, a continuación, se añadió metil *ter*butil éter (20 ml) al residuo. Después de filtrar la solución de mezcla, el filtrado se concentró para obtener un producto crudo de 3-metilpirrolidin-2-ona (300 mg, rendimiento del 100 %). EM m/z (ESI): 199 [2 M+H]⁺.

Preparación del intermediario G7-1: 2-(cianometil)-2-metilbutanoato de metilo

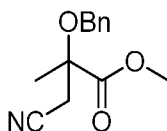


El 2-metilbutanoato de metilo (5,0 g, 43,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió diisopropilamida de litio (23,7 ml, 47,4 mmol) gota a gota a -78 °C, y la solución de mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de bromoacetonitrilo (6,2 g, 51,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Se añadió 1 M de solución acuosa de ácido clorhídrico (75 ml) para detener la reacción. La solución de mezcla se extrajo con metil *ter*butil éter (3 veces con 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, luego se concentraron a 0 °C y se destilaron bajo presión reducida para obtener 2-(cianometil)-2-metilbutanoato de metilo (3,5 g, rendimiento 57,5 %).

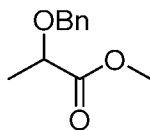
Los intermediarios G8-1 y G9-1 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario G7-1.

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M+H] ⁺
G8-1		2-(cianometil)-2-etilbutanoato de metilo	--
G9-1		1-(cianometil)ciclobutano-1-carboxilato de metilo	--

Preparación del intermediario G10-1: 2-(benciloxi)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo

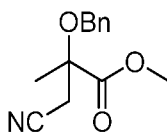


5 Paso 1: preparación de 2-(benciloxi)propanoato de metilo



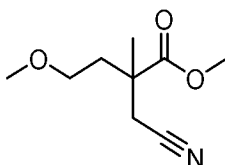
10 Se añadió hidruro de sodio al 60 % (5,7 g, 144 mmol) y bromuro de bencilo (19,6 g, 115 mmol) a una solución de 2-hidroxiopropanoato de metilo (10,0 g, 96 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora en baño de hielo y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua helada y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y luego se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1)) para obtener 2-(benciloxi)propanoato de metilo (12,8 g, rendimiento 68 %). EM m/z (ESI): 195 [M+H]⁺.

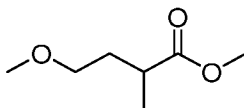
Paso 2: preparación de 2-(benciloxi)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo



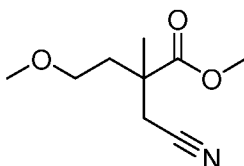
15 Se añadieron 2 M de diisopropilamida de litio (6,5 ml, 13 mmol) a una solución de 2-(benciloxi)propanoato de metilo (2,0 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en baño de hielo seco-acetona. Después de agitar la solución de mezcla a -78 °C durante 30 min, se añadió bromoacetronitrilo (1,8 g, 15 mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron diclorometano y cloruro de amonio saturado y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1)) para obtener 2-(benciloxi)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo (800 mg, rendimiento 33 %). EM m/z (ESI): 234 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario G11-1: 2-(cianometil)-4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo

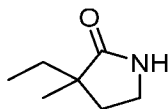


Paso 1: preparación de 4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo

Se disolvió 3-metildihidrofurano-2(3*H*)-ona (4,0 g, 40 mmol) en metanol (40 ml), y se añadieron ortoformiato de trietilo (8,48 g, 80 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (100 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se vertió en agua (200 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y se concentraron para obtener el producto crudo de 4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo (4,0 g, rendimiento 68,5 %). EM *m/z* (ESI): 147 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 2-(cianometil)-4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo

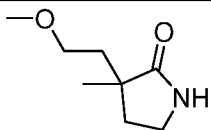
Se disolvió 4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo (4,0 g, 27,36 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió diisopropilamida de litio (15,05 ml, 30,1 mmol) gota a gota a -78 °C, luego se agitó la solución de mezcla durante 30 min. Se añadió bromoacetronitrilo (3,94 g, 32,83 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió 1 M de solución acuosa de ácido clorhídrico (75 ml) para detener la reacción. La solución se extrajo con metil *ter*butil éter (3 veces con 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, luego se concentraron a 0 °C y se destilaron bajo presión reducida para obtener 2-(cianometil)-4-metoxi-2-metilbutanoato de metilo (2,5 g, rendimiento 49,5 %).

Preparación del intermediario G7: 3-etil-3-metilpirrolidin-2-ona

Se disolvió 2-(cianometil)-2-metilbutanoato de metilo (1,5 g, 10 mmol) en una solución de tetrahidrofurano en agua (20 ml/10 ml) y se añadió cloruro de cobalto hexahidrato (1,19 g, 5 mmol). A continuación, se añadió lentamente borohidruro de sodio (1,9 g, 50 mmol) en baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió amoniaco líquido concentrado (5 ml), luego se filtró la mezcla y se extrajo la solución con acetato de etilo (2 veces con 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con solución salina saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, luego se concentraron para obtener un producto crudo de 3-etil-3-metilpirrolidin-2-ona (600 mg, rendimiento del 47 %). EM *m/z* (ESI): 128 [M+H]⁺.

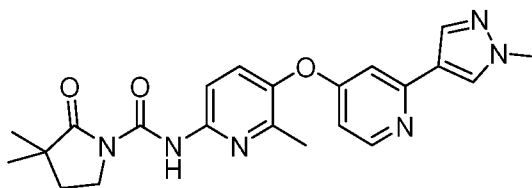
Los intermediarios G8, G9, G10 y G11 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermediario G7.

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM <i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
G8		3,3-diethylpirrolidin-2-ona	142
G9		6-azaspiro[3,4]octan-5-ona	146
G10		3-(benciloxi)-3-metilpirrolidin-2-ona	206

Intermediario n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M+H] ⁺
G11		3-(2-metoxietil)-3-metilpirrolidin-2-ona	158

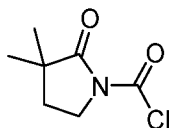
Preparación de ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida



5

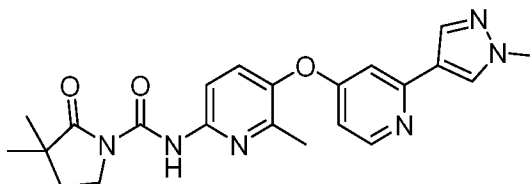
Paso 1: preparación de cloruro de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carbonilo



10

Se añadió una solución de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (200 mg, 1,75 mmol) y piridina (415 mg, 5,26 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a la solución de trifosgeno (172 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (5 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min. La solución de reacción se utilizó directamente en el siguiente paso sin ningún tratamiento.

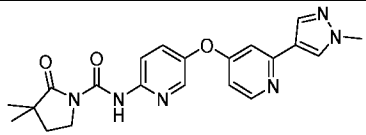
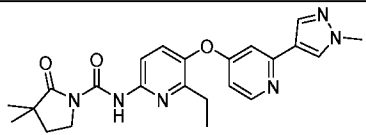
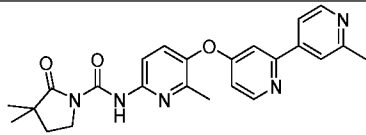
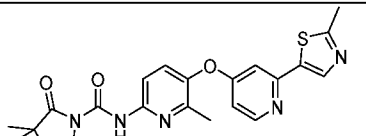
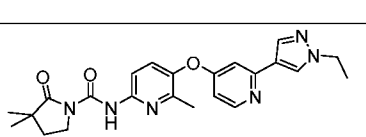
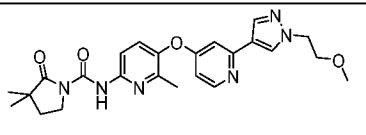
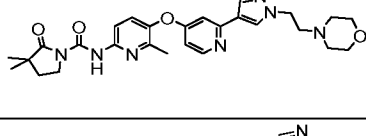
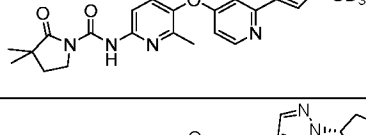
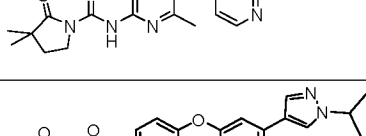
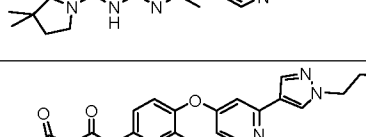
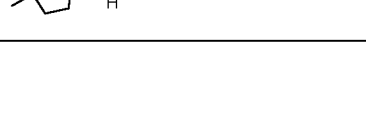
Paso 2: preparación de 3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida



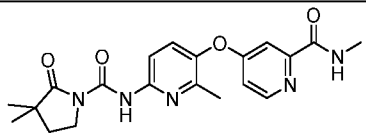
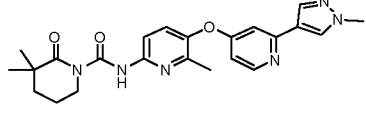
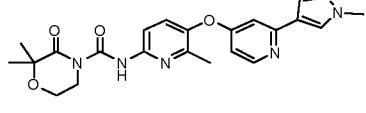
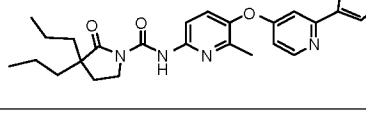
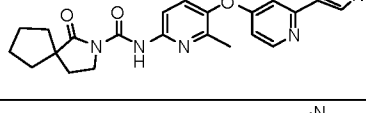
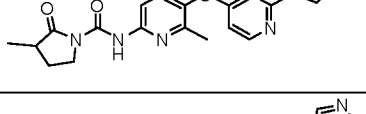
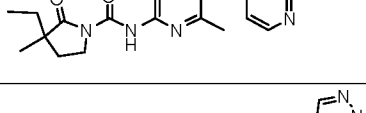
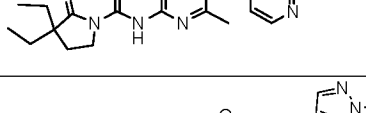
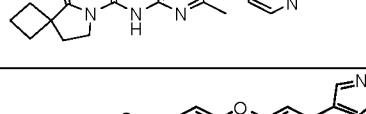
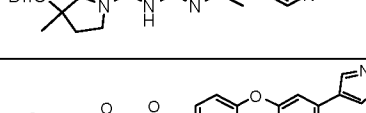
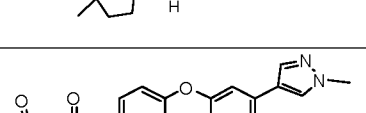
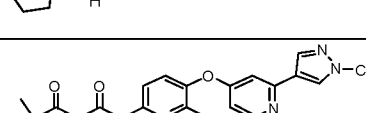
15 La solución de cloruro de 3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carbonilo (0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) obtenida a partir de la reacción anterior se añadió gota a gota a una solución de 6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (93 mg, 0,33 mmol) y piridina (78 mg, 0,99 mmol) en diclorometano (10 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron diclorometano y agua y se separaron las fases de la mezcla. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en columna [eluyente: diclorometano/metanol (15:1)] para obtener 3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (42 mg, rendimiento de 30,4 %). EM m/z (ESI): 421 [M+H]⁺.

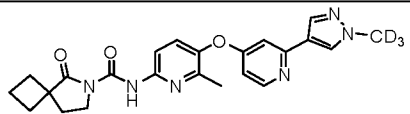
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H).

Los ejemplos 2-8 y 11-40 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 1 (Los ejemplos 32 y 38 son ejemplos de referencia).

Ejemplo n.º	Fórmula estructural	Nombre en español	EM m/z (ESI): [M+H] ⁺
2		3,3-dimetil-N-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	407
3		N-(6-etil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	435
4		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2'-metil-[2,4'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	432
5		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(2-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	438
6		N-(5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	435
7		N-(5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	465
8		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	520
11		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-(metil-d ₃)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	424
12		(S)-3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	477
13		N-(5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	449
14		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	449

15		<i>N</i> -(5-((2-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	447
16		<i>N</i> -(5-((2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	479
17		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	490
18		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(1-(oxetan-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	463
19		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	421
20		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	421
21		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)metil)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	419
22		3,3-dimetil- <i>N</i> -(6-metil-5-((2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	422
23		<i>N</i> -(5-((2-(acetilamidopiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	398
24		<i>N</i> -(4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida	482
25		<i>N</i> -(4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1-metilpiperidina-4-carboxamida	481
26		<i>N</i> -(5-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	424

27		4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida	398
28		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopiperidina-1-carboxamida	435
29		2,2-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-3-oxomorfolina-4-carboxamida	437
30		N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxo-3,3-dipropilpirrolidina-1-carboxamid a	477
31		N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.4]nonano-2-carboxamida	447
32		3-metil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	407
33		3-etil-3-metil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	435
34		3,3-dietil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	449
35		N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida	433
36		3-(benciloxi)-3-metil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	513
37		3-(2-metoxietil)-3-metil-N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	465
38		N-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida	393
39		3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(1-(metil-d ₃)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopiperidina-1-carboxamida	438

40		N-(6-metil-5-((2-(1-(metil- <i>d</i> ₃)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida	436
----	---	---	-----

Datos de ¹H NMR de los ejemplos 2-8 y 11-40 enumerados de la siguiente manera:

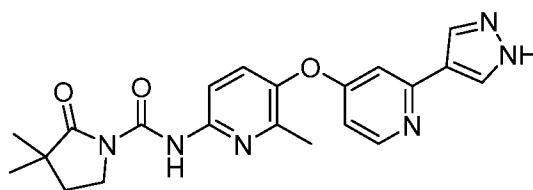
Ejemplo n.º	¹ H RMN (400 MHz)
2	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
3	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).
4	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
5	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
6	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 8,0, 6,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H).
7	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
8	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 4,24 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,53 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 2,72 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,41 (t, <i>J</i> = 4,2 Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
11	(Cloroformo- <i>d</i>) δ 11,09 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98 – 1,93 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).
12	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,41 – 8,35 (m, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 9,4, 3,7 Hz, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 3H), 2,28 (s, 4H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
13	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,61 – 6,59 (m, 1H), 4,54 – 4,79 (m, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 1,19 (s, 6H).
14	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,60 (m, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,82 (t, <i>J</i> = 7,06 Hz, 3H).
15	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,45 – 8,30 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,60 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,09 – 1,05 (m, 2H), 0,99 – 0,96 (m, 2H).

ES 2 985 987 T3

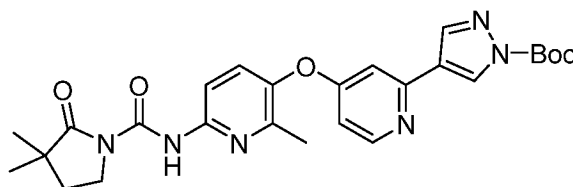
16	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,60 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,07 (s, 6H).
17	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,44 – 2,39 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 – 2,22 (m, 1H), 1,98 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H).
18	(Cloroformo- <i>d</i>) δ 11,08 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 5,49 (p, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 4H), 3,87 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,95 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H).
19	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 5,7, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 6H).
20	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
21	(Cloroformo- <i>d</i>) δ 11,02 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).
22	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
23	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,77 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
24	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,40 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4H), 2,40 – 2,30 (m, 7H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
25	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,02 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 2,42 – 2,38 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 2H), 1,59 – 1,52 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).
26	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,77 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,90 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,80 – 0,72 (m, 4H).
27	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).
28	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).
29	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 6,2, 3,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).
30	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,60 – 1,16 (m, 8H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H).
31	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 8H).
32	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,68 –

	3,59 (m, 1H), 2,87 (q, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,28 (s, 4H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).
33	(DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
34	(DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,67 – 1,52 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).
35	(DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,05 – 1,80 (m, 4H).
36	(Cloroformo- d) δ 10,96 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 7H), 6,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 4,05 – 3,90 (m, 4H), 3,85 – 3,80 (m, 1H), 2,41 – 2,35 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).
37	(DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 – 2,09 (m, 1H), 1,88 – 1,83 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,19 (s, 3H).
38	(DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 5,7, 2,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,96 (m, 2H).
39	(Cloroformo- d) δ 12,23 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,97 – 1,90 (m, 2H), 1,79 – 1,75 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).
40	(Cloroformo- d) δ 11,12 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,57 – 2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,16 – 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 9: preparación de **N-(5-((2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**



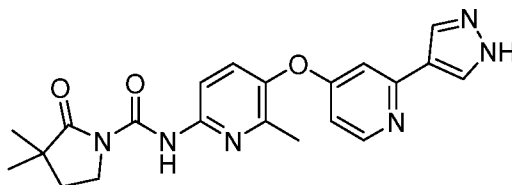
5 Paso 1: preparación de **ter-butil 4-(4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridina-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato**



Se disolvió trifosgeno (88 mg, 0,296 mmol) en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución de 3,3-dimetilpirrolidina-2-ona (100 mg, 0,885 mmol) y piridina (209 mg, 2,655 mmol) en diclorometano (2 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante 0,5 horas en baño de hielo. Siempre en baño de hielo, la solución de mezcla anterior se añadió a la solución hecha a partir de *ter*-butil 4-(4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (90 mg, 0,245 mmol) y piridina (20 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (2 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en agua (30 ml) y posteriormente se extrajo con diclorometano (2 veces con 20 ml). Las fases

orgánicas se combinaron y lavaron una vez con solución salina saturada (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentra para obtener un producto crudo de *ter*-butil 4-(4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (50 mg, rendimiento 40 %). EM m/z (ESI): 507 [M+H]⁺.

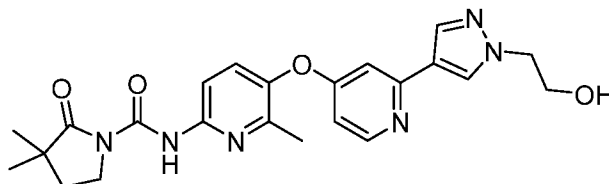
5 **Paso 2:** preparación de ***N*-(5-((2-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**



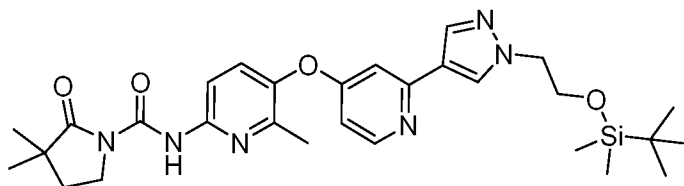
10 Se disolvió *ter*-butil 4-(4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (50 mg, 0,1 mmol) en solución 4 M de ácido clorhídrico/acetato de etilo (10 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se filtró y, a continuación, se separó por cromatografía en columna de fase reversa (eluyente: solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 % ~ solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 %/acetonitrilo (50:50)) para obtener *N*-(5-((2-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (9,3 mg, rendimiento del 23 %). EM m/z (ESI): 407 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (s, 1H) 11,01 (s, 1H) 8,37 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).

20 **Ejemplo 10:** preparación de ***N*-(5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**

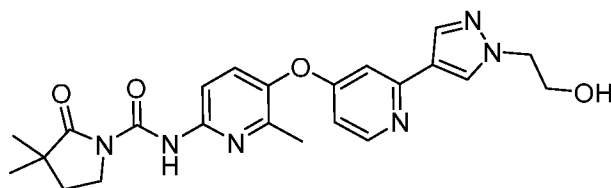


Paso 1: preparación de ***N*-(5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**



25 Se disolvió trifosgeno (2,07 g, 7 mmol) en diclorometano (20 ml) y en baño de hielo se añadió una solución de 3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (2,4 g, 21 mmol) y piridina (4,98 g, 63 mmol) en diclorometano (20 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante 0,5 horas en baño de hielo. A la solución resultante anterior se le añadió luego una solución de 5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-amina (3,0 g, 7 mmol) y piridina (560 mg, 7 mmol) en diclorometano (20 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en agua (200 ml) y posteriormente se extrajo dos veces con diclorometano (2 veces con 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron una vez con solución salina saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y luego se separaron mediante cromatografía en columna de fase reversa (eluyente: solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 % ~ solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 %/acetonitrilo (50:50)) para obtener *N*-(5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (1,0 g, rendimiento 2,5 %). EM m/z (ESI): 565 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de ***N*-(5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**

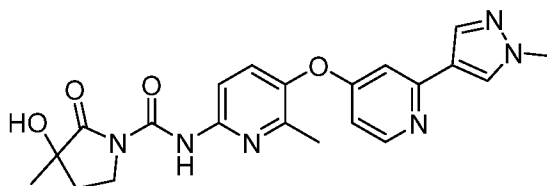


5 La *N*-(5-((2-(1-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)piridina-4-il)oxi)-6-metilpiridina-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (1,0 g, 1,77 mmol) se disolvió en una solución 4 M de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (15 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se filtró y se separó por cromatografía en columna de fase reversa (eluyente: solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 % ~ solución acuosa de bicarbonato de amonio al 0,5 %/acetonitrilo (50:50)) para obtener

10 *N*-(5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (377 mg, rendimiento del 47,3 %). EM *m/z* (ESI): 451 [*M*+*H*]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 5,7, 2,5 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,85 – 3,70 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H).

Ejemplo 41: preparación de ***N*-(6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**

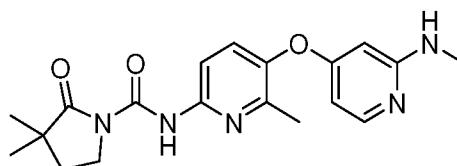


20 Se añadió paladio sobre carbono (50 mg) a la solución de 3-(benciloxi)-3-metil-*N*-(6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml). La solución de reacción se agitó a 50 °C bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución se filtró, se concentró y se separó por cromatografía en placa (diclorometano/metanol = 18:1) para obtener

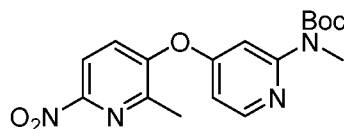
25 3-hidroxi-3-metil-*N*-(6-metil-5-((2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (10 mg, rendimiento 15 %). EM *m/z* (ESI): 423 [*M*+1]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 – 7,85 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).

30 **Ejemplo 42:** preparación de ***N*-(6-metil-5-((2-(metilamino)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida**

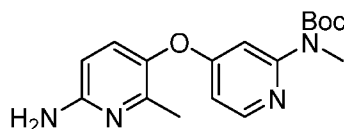


Paso 1: preparación de *ter*-butilmetil(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato



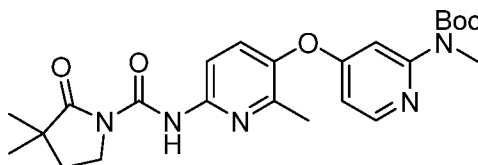
Se disolvieron 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-2-metil-6-nitropiridina (300 mg, 1,13 mmol), *ter*-butilmetilcarbamato (225 mg, 1,70 mmol), XPhos-Pd-G3 (30 mg), BINAP (60 mg) y carbonato de cesio (740 mg, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La solución de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró, los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (AE:EP 0~40 %) para obtener *ter*-butilmetil(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato (320 mg, rendimiento 78 %). EM m/z (ESI): 361 [M+1]⁺.

Paso 2: preparación de *ter*-butil (4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il) (metil) carbamato



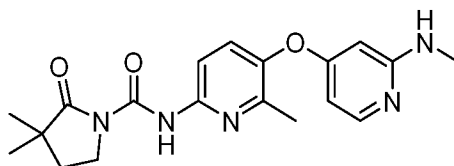
Ter-butil metil(4-((2-metil-6-nitropiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)carbamato (320 mg, 0,89 mmol) y paladio al 10 % en carbono (50 mg) se disolvieron en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Cuando la CL-EM mostró que la reacción había finalizado, la solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró, los componentes del residuo se separaron mediante una columna rápida de gel de sílice (AE:EP 0~40 %) para obtener *ter*-butil-4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il(metil)carbamato (250 mg, rendimiento del 85 %). EM m/z (ESI): 331 [M+1]⁺.

Paso 3: preparación de *ter*-butil (4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridina-3-il)oxi)piridin-2-il)(metil)carbamato



Se disolvió trifosgeno (133 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió la solución de 3,3-dimetilpirrolidina-2-ona (103 mg, 0,9 mmol) y piridina (0,3 ml) en diclorometano (3 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante 0,5 en baño de hielo. La solución anterior se añadió luego a la solución de *ter*-butil (4-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)(metil)carbamato (100 mg, 0,3 mmol) y piridina (0,2 ml) en diclorometano (5 ml) en baño de hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 veces con 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y separaron por cromatografía en columna (AE:EP 0~75 %) para obtener *ter*-butil (4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)(metil)carbamato (60 mg, rendimiento del 43 %), EM m/z (ESI): 470 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de 3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(metilamino)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida



Se disolvieron *ter*-butil (4-((6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidina-1-carboxamido)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)(metil)carbamato (60 mg, 0,13 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (10 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando la CL-EM mostró que los materiales de inicio habían desaparecido, la solución resultante se concentró y se separó mediante una columna de gel de sílice de fase reversa rápida (0~50 % de MeCN:H₂O) para obtener 3,3-dimetil-N-(6-metil-5-((2-(metilamino)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida (23,0 mg, rendimiento 48 %). EM m/z (ESI): 370 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).

Prueba biológica y evaluación**A. Estudio bioquímico de actividad cinásica *in vitro* de CSF-1R**

En la presente invención, la actividad inhibidora de compuestos contra la actividad de CSF-1R se determinó mediante el ensayo ADP-Glo para CSF-1R. El efecto de inhibición mediada por compuestos se logró mediante la inhibición de la producción de ADP a partir de ATP, y las actividades de los compuestos se evaluaron mediante el uso del kit ADP-Glo (Promega, n.º cat. V9101). El proceso experimental específico es el siguiente:

1. La reacción de la cinasa realizada en la presente invención se llevó a cabo en una placa de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º cat. 6007290). 3,95 nM de CSF-1R, 500 µM de ATP y 0,2 mg/ml de polipéptido (Poly (Glu4, Try1), Sigma, n.º cat. P0275) se pesaron y añadieron a cada pocillo respectivamente;

2. a continuación los siguientes reactivos se añadieron a cada pocillo para conseguir el sistema de reacción final: Tris 40 mM, pH 7,5; MgCl₂ 20 mM, Triton X-100 al 0,01 %, 0,1 mg/ml de BSA, DTT 2,5 mM y DMSO 0,1 %;

3. la reacción se efectuó a 30 °C durante 60 min;

4. después se añadió un volumen equivalente de solución de parada (ADP-Glo) al sistema de reacción de la cinasa;

5. la mezcla se incubó a 25 °C durante 60 min, y a continuación la reacción de la cinasa se terminó;

6. se añadió el doble de volumen de reactivo de detección a cada pocillo;

7. la mezcla se incubó a 25 °C durante 30 min;

8. el valor de Cl₅₀ del compuesto se midió utilizando un lector de placas (Tecan, M1000) y se generó un gráfico de cuatro parámetros en Graphpad Prism. Las actividades enzimáticas de los compuestos para las realizaciones específicas se muestran en la Tabla 1.

B. Estudio bioquímico de cinasa *in vitro* KIT/PDGFR**1. Preparación del tampón de cinasa 1x y solución de parada**

1.1 tampón de cinasa 1x: HEPES 50 mM, pH 7,5; Brij-35 0,0015 %.

1.2 solución de parada: HEPES 100 mM, pH 7,5; Brij-35 0,015 %, reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %, EDTA 50 mM

2. Preparación de la solución del compuesto**2.1 Dilución de la solución del compuesto**

1) La concentración final de la solución del compuesto fue de 40 µM, y la concentración de la solución madre preparada inicialmente fue de 50 veces la concentración final, es decir, 2 mM.

2) Se añadieron 80 µl de DMSO al 100 % al segundo pocillo de una placa de 96 pocillos, y luego se añadieron 20 µl de solución del compuesto 10 mM para obtener una solución del compuesto 2 mM. Se añadieron 60 µl de DMSO al 100 % a otros pocillos. Se tomaron 20 µl de solución del segundo pocillo y se añadieron al tercer pocillo, que se diluyó 4 veces. Esta dilución en serie de 4 veces se realizó en secuencia para obtener el total de 10 concentraciones.

2.2 Transferencia de la solución del compuesto 5x a una placa de reacción

1) Se tomaron 10 µl de solución de cada pocillo de la placa de 96 pocillos anterior y se añadieron a otra placa de 96 pocillos y se añadieron 90 µl de tampón de cinasa en cada pocillo de la nueva placa.

2) Se tomaron 5 µl de solución de la placa de 96 pocillos anterior y se añadieron a una placa de reacción de 384 pocillos.

2.3 Reacción de la cinasa

1) Se añadió cinasa KIT/PDGFR a la solución tampón de cinasa 1x para obtener una solución de cinasa 2,5x.

2) Se añadieron polipéptido marcado con FAM y ATP a la solución tampón de cinasa 1x para obtener una solución de sustrato 2,5x.

3) Se añadieron 10 µl de solución cinasa 2,5x a la placa de reacción de 384 pocillos, que ya contenía 5 µl de solución de compuesto 5x en DMSO al 10 %. Y la solución mezclada se incubó a temperatura ambiente durante 10 min.

4) Se añadieron 10 µl de solución de sustrato 2,5x a la placa de reacción de 384 pocillos.

5) Reacción de cinasa y parada: la solución mezclada se incubó a 28 °C durante un determinado período de tiempo, y se añadieron 25 µl de solución de parada para detener la reacción.

2.4 Lectura de datos en Caliper EZ Reader II

5 2.5 Cálculo del porcentaje de inhibición y Cl_{50}

1) Los datos de porcentaje de conversión se copiaron del lector Caliper EZ.

2) El porcentaje de conversión se convirtió en datos de porcentaje de inhibición, en donde el máximo se refería al porcentaje de conversión del control de DMSO y el mínimo se refería al porcentaje de conversión del control negativo sin actividad cinasa.

10 Porcentaje de inhibición = $(\text{máx-conversión})/(\text{máx-mín}) \times 100$

3) El valor de Cl_{50} se ajustó con el complemento de Excel XLFit versión 5.4.0.8: Fórmula de ajuste:

$$Y = \text{inferior} + (\text{superior-inferior}) / (1 + (Cl_{50}/X)^{\text{pendiente}}).$$

Las actividades enzimáticas de los compuestos de las realizaciones específicas se muestran en la Tabla 1.

C. Estudio de proliferación celular mediada por CSF-1R

15 Los efectos funcionales de los compuestos sobre la proliferación celular se evaluaron mediante el uso del ensayo CellTiter Glo (CTG) en la presente invención. La línea celular M-NFS-60 de leucemia mieloide murina (n.º de cat. CCBJ078) de los Institutos Nacionales para el Control de Alimentos y Medicamentos se cultivaron en incubadora en condiciones de RPMI 1640 (Gibco, n.º de cat. 11875-119) con 10 % de suero fetal bovino (Gibco, n.º de cat. 10099-141) y 10 ng/ml de factor estimulante de colonias de macrófagos M-CSF humano (R&D, n.º de cat. MVN0915101), 37 °C y 5 % de CO₂. Dado que el ATP es un indicador del metabolismo de las células viables, el reactivo CTG (Promega, #G7573) es un método de detección homogéneo para detectar el número de células viables en el cultivo mediante la cuantificación de ATP. Por lo tanto, la inhibición mediada por compuestos para la proliferación/supervivencia celular se evaluó cuantificando el contenido de ATP en las células, y el proceso experimental específico fue el siguiente:

- 25 1. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos que contenía medio de cultivo tisular (Costar #3904), con 5000 células/pocillo/80 µl de medio de cultivo medio;
2. 24 horas más tarde, se añadieron 10 µl de medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba a una concentración de 10 veces la concentración final a cada pocillo;
3. Se añadieron 10 µl de medio de cultivo que contenía M-CSF con 10 veces la concentración final a cada pocillo;
- 30 4. el efecto de la dosis se evaluó probando diluciones en serie de 3 veces del compuesto de prueba;
5. después de que las células se incubaran durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO₂, la inhibición de la supervivencia celular se cuantificó después de añadir 50 µl de CTG y realizar el ensayo de luminiscencia;
6. la concentración del compuesto que condujo a la mitad de la inhibición máxima (Cl_{50}) y la concentración del compuesto que condujo a la mitad absoluta de la inhibición máxima (Cl_{50} absoluta) se midieron mediante un lector de placas (M1000, Tecan) y una curva de cuatro parámetros generada por el programa Graphpad Prism 7. Las viabilidades celulares para los compuestos de las realizaciones específicas se muestran en la Tabla 1.

D. Experimento de proliferación celular relacionada con CSF-1R

Los efectos funcionales de los compuestos sobre la proliferación de varias líneas celulares se evaluaron mediante el ensayo CellTiter Glo (CTG) en la presente invención, y los efectos de los compuestos sobre la proliferación de diferentes células se evaluaron para determinar la selectividad de los compuestos. En el experimento, se cultivaron células citomegálicas de leucemia humana M-07e (n.º de cat. CBP60791) de Nanjing Kebai Biotechnology Co., Ltd. en una incubadora en medio RPMI1640 (Gibco, n.º cat. 11875-119) con 20 % de suero bovino fetal (Gibco, 10099-141) y 10 ng/ml de factor estimulante de colonias de granulocitos GM-CSF (R&D, n.º cat. 215-GM-010), a 37 °C y con 5 % de CO₂; y se cultivaron células de leucemia mieloblástica aguda humana Kasumi-1 (n.º cat. CBP60524) en una incubadora en medio RPMI1640 (Gibco, n.º cat. 11875-119) con 20 % de suero fetal bovino (Gibco, 10099-141), a 37 °C y con 5 % de CO₂; se cultivaron células epidermoides de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H1703 (n.º de cat. CBP60115) en incubadora en medio RPMI1640 (Gibco, n.º cat. 11875-119) con 10 % de suero fetal bovino (Gibco, 10099-141), a 37 °C y con 5 % de CO₂; se cultivaron células de leucemia monocítica aguda humana MV-4-11 (n.º cat. CBP60522) en incubadora en medio IMDM (Invitrogen, n.º cat. 12440053) con 20 % de suero fetal bovino (Gibco, 10099-141), a 37 °C y 5 % de CO₂. Dado que el ATP es un indicador del metabolismo de las células viables, el

reactivo CTG (Promega, #G7573) es un método de detección homogéneo para detectar el número de células viables en el cultivo mediante la cuantificación de ATP. Por lo tanto, la inhibición mediada por compuestos para la proliferación/supervivencia celular se evaluó cuantificando el contenido de ATP en las células, y el proceso experimental específico fue el siguiente: Las viabilidades celulares para los compuestos de las realizaciones específicas se muestran en la Tabla 1.

I) Células de leucemia citomegálica humana M-07e:

1. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos que contenía medio de cultivo tisular (Costar #3904), con 3500 células/pocillo/80 µl de medio de cultivo medio, y se cultivaron durante 24 horas;
2. el día siguiente, se añadieron 10 µl de medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba a una concentración de 10 veces la concentración final a cada pocillo;
3. se añadieron 10 µl de medio de cultivo con factor de células madre humano recombinante SCF (R&D, n.º cat. 7466-SC-010) a una concentración de 10 veces la concentración final a cada pocillo;
4. el efecto de la dosis se evaluó probando diluciones en serie de 4 veces del compuesto de prueba, empezando con una concentración 18 µM;
5. después de que las células se incubaran durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO₂, la inhibición de la supervivencia celular se cuantificó después de añadir 50 µl de CTG y realizar el ensayo de luminiscencia;
6. la concentración del compuesto que condujo a la mitad de la inhibición máxima (CI₅₀) y la concentración del compuesto que condujo a la mitad absoluta de la inhibición máxima (CI₅₀ absoluta) se midieron mediante un lector de placas (M1000, Tecan) y una curva de cuatro parámetros generada por el programa Graphpad Prism 7.

II) Células escamosas de carcinoma pulmonar no microcítico humano NCI-H1703

1. Las células se inocularon en una placa de 96 pocillos que contenía medio de cultivo tisular (Costar #3904), con 5000 células/pocillo/90 µl de medio de cultivo medio, y se cultivaron durante 24 horas;
2. el día siguiente, se añadieron 10 µl de medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba a una concentración de 10 veces la concentración final a cada pocillo;
3. el efecto de la dosis se evaluó probando diluciones en serie de 3 veces del compuesto de prueba, empezando con una concentración 18 µM;
4. después de que las células se incubaran durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO₂, la inhibición de la supervivencia celular se cuantificó después de añadir 50 µl de CTG y realizar el ensayo de luminiscencia;
5. la concentración del compuesto que condujo a la mitad de la inhibición máxima (CI₅₀) y la concentración del compuesto que condujo a la mitad absoluta de la inhibición máxima (CI₅₀ absoluta) se midieron mediante un lector de placas (M1000, Tecan) y una curva de cuatro parámetros generada por el programa Graphpad Prism 7.

III) Células de leucemia monocítica aguda humana MV-4-11

1. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos que contenía medio de cultivo tisular (Costar #3904), con 5000 células/pocillo/90 µl de medio de cultivo medio, y se cultivaron durante 24 horas;
2. el día siguiente, se añadieron 10 µl de medio de cultivo que contenía el compuesto de prueba a una concentración de 10 veces la concentración final a cada pocillo;
3. el efecto de la dosis se evaluó probando diluciones en serie de 3 veces del compuesto de prueba, empezando con una concentración 18 µM;
4. después de que las células se incubaran durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO₂, la inhibición de la supervivencia celular se cuantificó después de añadir 50 µl de CTG y realizar el ensayo de luminiscencia;
5. la concentración del compuesto que condujo a la mitad de la inhibición máxima (CI₅₀) y la concentración del compuesto que condujo a la mitad absoluta de la inhibición máxima (CI₅₀ absoluta) se midieron mediante un lector de placas (M1000, Tecan) y una curva de cuatro parámetros generada por el programa Graphpad Prism 7.

Tabla 1 Resultados de detección para actividades enzimáticas y celulares (Los ejemplos 32 y 38 son ejemplos de referencia)

Ejemplo n.º	Experimento enzimático			Experimento citológico				
	Cl ₅₀ de CSF-1R (nM)	Cl ₅₀ de KIT (nM)	Cl ₅₀ de PDGFRA (nM)	Cl ₅₀ de CSF-1R (nM)	Cl ₅₀ absoluta de CSF-1R (nM)	Cl ₅₀ de KIT (nM)	Cl ₅₀ de FLT3 (nM)	Cl ₅₀ de PDGFRA (nM)
1	19,48*	76,98*	1399,21*	25,0*	24,1*	1060,9*	5555,6*	2865,9*
2	14,44	59,81	435,47	26,3*	23,1*	158,1	6000,0	18000,0
3	228,80	NP	NP	666,7	687,0	NP	NP	NP
4	42,85	NP	NP	216,5	212,7	NP	NP	NP
5	54,74	NP	NP	454,4	333,5	NP	NP	NP
6	25,76*	166,96*	2453,60*	42,9*	36,6*	1668,8*	9000,0*	6000,0*
7	72,51	NP	NP	222,3	203,2	NP	NP	NP
8	57,95	NP	NP	148,2	110,2	NP	NP	NP
9	80,21	NP	NP	216,5	192,8	NP	NP	NP
10	56,29*	475,96	13065,84	104,4*	139,9*	4898,8*	18000,0	6000,0
11	21,39	NP	NP	43,5	35,5	>1125,0	>6000,0	>2000,0
12	71,72	NP	NP	158,5	133,5	NP	NP	NP
13	99,70	NP	NP	263,2	245,2	NP	NP	NP
14	46,42	NP	NP	117,6	114,7	NP	NP	NP
15	20,69	NP	NP	64,4	38,7	>1125,0	>6000,0	>6000,0
16	230,00	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
17	101,00	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
18	NP	NP	NP	125,0	113,7	NP	NP	NP
19	176,40	NP	NP	644,5	646,8	NP	NP	NP
20	273,20	NP	NP	391,9	298,4	NP	NP	NP

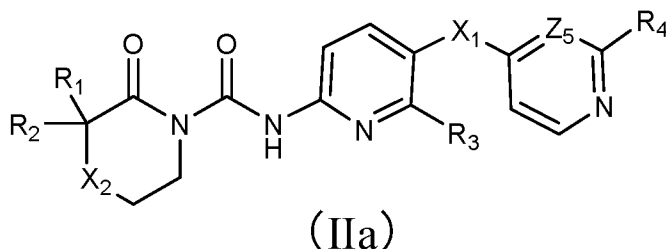
ES 2 985 987 T3

21	59,89	NP	NP	45,2*	31,2*	727,2	>2000,0	>6000,0
22	248,95*	NP	NP	500,0	500,0	NP	NP	NP
23	83,02	NP	NP	620,3*	383,9*	NP	NP	NP
24	56,58	NP	NP	220,6	163,7	NP	NP	NP
25	1118,00	NP	NP	1923,0*	1986,5*	NP	NP	NP
26	75,23	NP	NP	161,0	156,6	NP	NP	NP
27	135,30	NP	NP	486,8	441,1	NP	NP	NP
28	24,21	8,48	107,26	35,7*	31,9*	940,4*	10000,0*	9528,5*
29	52,18	92,51	931,12	76,3	75,1	>2000,0	>18000,0	>6000,0
30	98,33	NP	NP	1376,7*	1155,3*	NP	NP	NP
31	8,45	NP	NP	19,2*	19,4*	190,1	2983,0	561,3
32	324,10	NP	NP	666,7	781,6	NP	NP	NP
33	19,85	NP	NP	41,9*	40,3*	534,7	>6000,0	>6000,0
34	51,70	NP	NP	21,3*	21,5*	666,7	>2000,0	1327,0
35	25,72	NP	NP	23,3*	21,2*	261,7	>6000,0	>2000,0
36	NP	NP	NP	500,0	726,8	NP	NP	NP
37	207,30	NP	NP	141,0	140,2	NP	NP	NP
38	1472,00	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
39	20,20	NP	NP	48,3	35,0	NP	NP	NP
40	7,54	NP	NP	31,4	27,6	NP	NP	NP
41	444,60	NP	NP	>2000,0	>2000,0	>18000,0	>18000,0	>18000,0
42	2280,00	NP	NP	>2000,0	>2000,0	NP	NP	NP
Notas	1, "NP" es una abreviatura de "No probado" y significa que aún no se ha ensayado un compuesto. 2, Los datos marcados con "" en su esquina superior derecha son el valor promedio de los resultados de múltiples pruebas para los compuestos de las realizaciones de la presente invención.							

- 5 Se puede concluir a partir de los datos de actividad enzimática de los compuestos en las realizaciones específicas que los compuestos de la presente invención tienen fuertes efectos inhibidores sobre la actividad cinasa de CSF-1R. Se puede concluir a partir de los datos de actividad celular de los compuestos en las realizaciones específicas que los compuestos de la presente invención tienen fuertes efectos inhibidores sobre la actividad proliferativa de la línea celular M-NFS-60 de leucemia mieloide murina que dependen de la señalización de CSF-1R para su multiplicación. Además, dados los resultados experimentales anteriores, los compuestos de la presente invención tienen una fuerte selectividad para KIT, FLT3 y PDGFRA, y se espera que se desarrollen como la nueva generación de inhibidores de CSF-1R con alta selectividad, para cumplir con los requisitos de uso clínico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIa), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

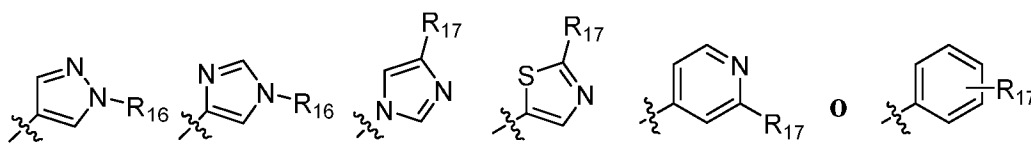


en donde, X₁ es -O- o -CH₂-; X₂ es un enlace, -O- o -CH₂-; Z₅ es CH o N;

5 R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, fenilmetoxi, metoxietilo, hidroximetilo, cianometilo, trifluorometilo, trideuteriometilo, difluorometilo, dideuteriometilo y aminometilo, o, R₁ y R₂ junto con el átomo de carbono directamente unido a estos, forman un cicloalquilo C₃₋₆;

10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, trideuteriometilo, difluorometilo y dideuteriometilo;

R₄ se selecciona a partir de un arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros o -NR₁₄R₁₅, en donde dicho arilo C₅₋₈ y heteroarilo de 5 a 8 miembros se seleccionan a partir de las siguientes estructuras:



15 en donde, cada R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂ y -C₀₋₄-C(O)R₁₃, los grupos anteriores opcionalmente se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃ en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están además opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

25 cada R₁₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃,

30 los grupos anteriores opcionalmente se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están además opcionalmente más sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5 a 8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_r R₁₁, -C₀₋₄-O-R₁₂, -C₀₋₄-C(O)OR₁₂, -C₀₋₄-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₃, -C₀₋₄-NR₁₄R₁₅, -C₀₋₄-C(O)NR₁₄R₁₅ y -C₀₋₄-N(R₁₄)-C(O)R₁₃;

40 cada R₁₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, ariloxi C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y -NR₁₄R₁₅, los grupos anteriores están además opcionalmente más sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo formado por deuterio, halógeno, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquiloxi C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclioxi de 3 a 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, ariloxi C₅₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroariloxi de 5 a 10 miembros y -NR₁₄R₁₅;

5

10

15

25

y res 0, 1 o 2.

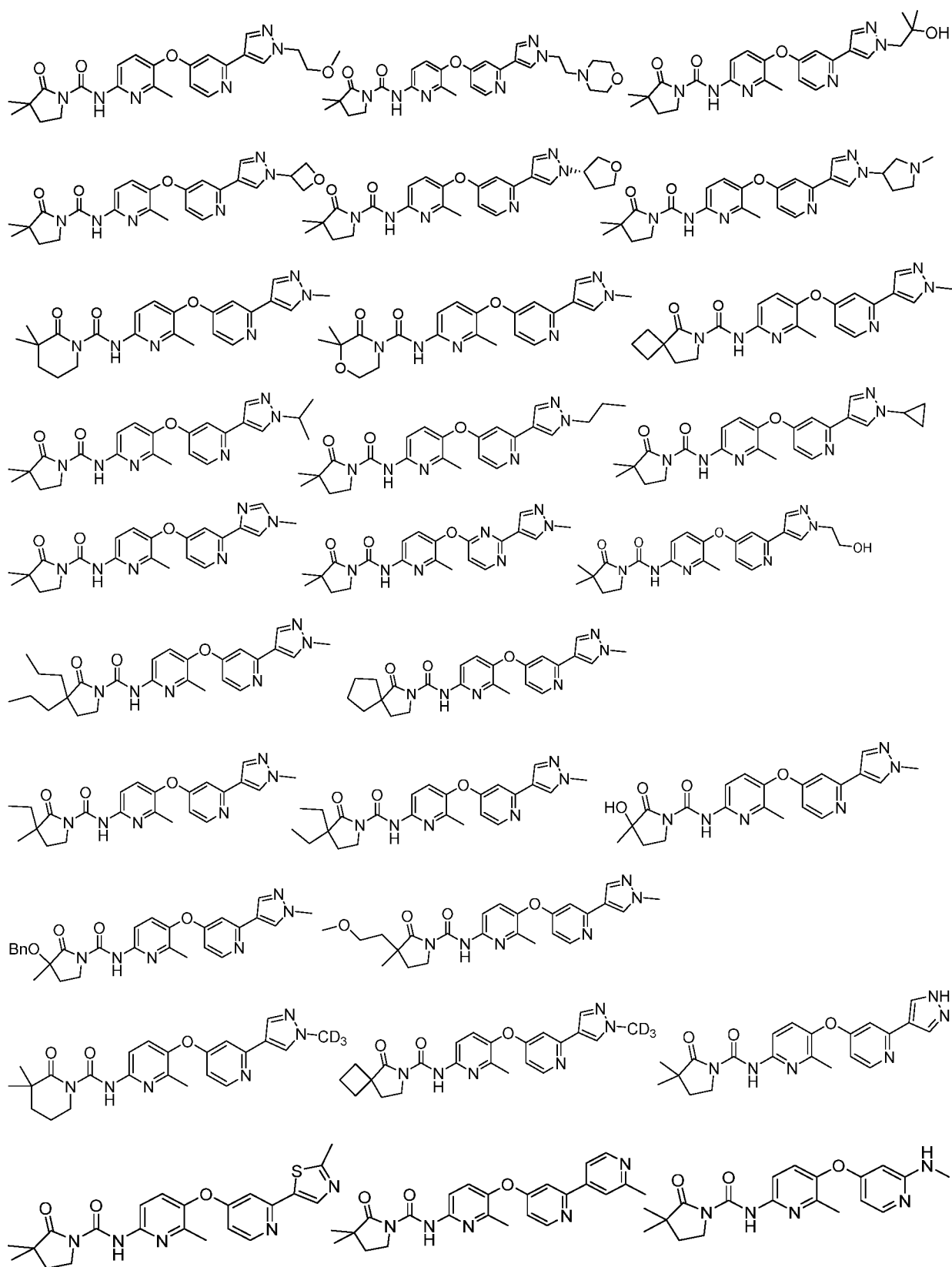
30

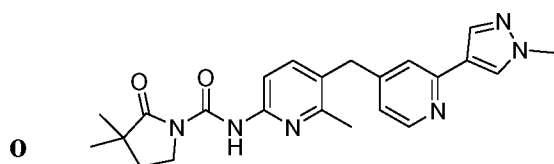
40

en donde, R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} y r se definen como en la reivindicación 1.

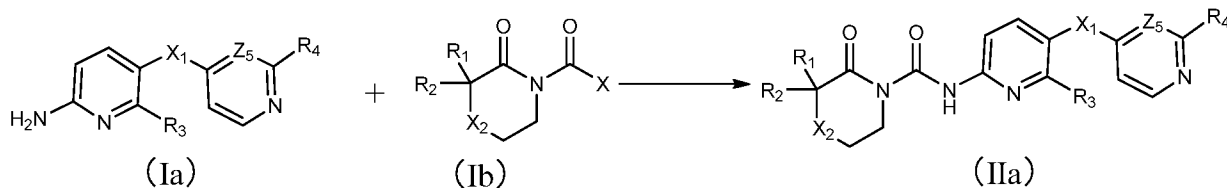
3. El compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona a partir de los siguientes compuestos:







4. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas: el compuesto de la fórmula (IIa) se sintetiza a través de una reacción de condensación del compuesto de la fórmula (Ia) o una sal ácida del mismo y el compuesto de fórmula (Ib), y la ecuación de la reacción es la siguiente:



en donde X es cloro o bromo; X₁, X₂, Z₅, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como en la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de cáncer, tumor, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad metabólica o enfermedad metastásica.

7. El compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma renal, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer con metástasis ósea, cáncer papilar de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, tumor del estroma gastrointestinal, tumor sólido, melanoma, mesotelioma, glioblastoma, osteosarcoma, mieloma múltiple, enfermedad hiperproliferativa, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, metástasis del tumor primario, enfermedad mieloproliferativa, leucemia, artritis reumática, artritis reumatoide, artrosis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, síndrome hipereosinofílico, mastocitosis o leucemia mastocítica.

8. El compuesto de la fórmula (IIa), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, glioblastoma, mieloma múltiple, enfermedad metabólica, enfermedad neurodegenerativa, metástasis del tumor primario o cáncer con metástasis ósea.