

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 461**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011 PCT/GB2011/050851**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11135376**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11724710 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2563775**

54 Título: **Inhibidores de quinasas de pirazolilquinoxalina**

30 Prioridad:

30.04.2010 US 329884 P
30.04.2010 GB 201007286

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2017

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park Milton Park
Cambridge
Cambridgeshire CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

SAXTY, GORDON;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
BERDINI, VALERIO;
BESONG, GILBERT EBAI;
HAMLETT, CHRISTOPHER CHARLES
FREDERICK;
JOHNSON, CHRISTOPHER NORBERT;
WOODHEAD, STEVEN JOHN;
READER, MICHAEL;
REES, DAVID CHARLES;
MEVELLEC, LAURENCE ANNE;
ANGIBAUD, PATRICK RENÉ;
FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;
GOVAERTS, TOM CORNELIS HORTENSE;
WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND;
PERERA, TIMOTHY PIETRO SUREN;
GILISSEN, RONALDUS ARNODUS HENDRIKA
JOSEPH;
WROBLOWSKI, BERTHOLD;
LACRAMPE, JEAN FERNAND ARMAND;
PAPANIKOS, ALEXANDRA;

ES 2 621 461 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 461**

72 Inventor/es:

**QUEROLLE, OLIVIER ALEXIS GEORGES;
PASQUIER, ELISABETH THÉRÈSE JEANNE;
PILATTE, ISABELLE NOËLLE CONSTANCE;
BONNET, PASCAL GHISLAIN ANDRÉ;
EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN;
AKKARI, RHALID y
MEERPOEL, LIEVEN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 621 461 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

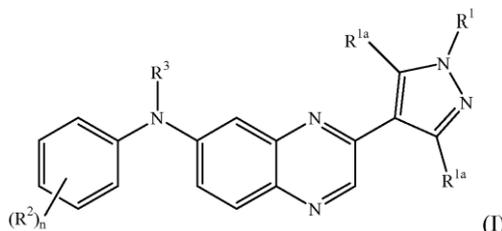
Inhibidores de quinasa de pirazolilquinoxalina

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de quinoxalina, a composiciones farmacéuticas, combinaciones y productos que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para la preparación de dichos compuestos y a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer, y al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, por ejemplo cáncer.

Sumario de la invención

- 10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



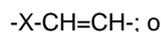
Incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

- 15 R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-4} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ - alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$;

cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquilo C_{1-4})amino o $-NH$ (cicloalquilo C_{3-8}), cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos fluoro;

- 25 cada R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalcoxi, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} alquilo, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-R^{13}$, $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-C(=O)-NR^7R^8$, o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula:



- 35 $-X-CH=N-$; en el que R^{17} representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

- R^3 representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxi alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialqueno C_{2-6} , hidroxialquino C_{2-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6} C(=O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-C$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , alquino C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 , alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alqueno C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquino C_{2-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo

5 C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OH)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(O$ alquilo $C_{1-6})_2$;

10 R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

15 R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre ciano, alquilo C_{1-6} cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} .

25 R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre $=O$, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-4}-C(=O)-$, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

45 R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

50 R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

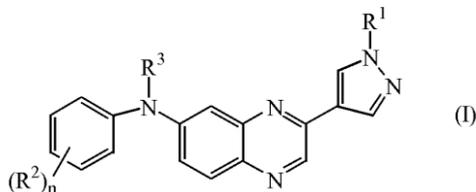
R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

55 R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

los N-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos.

En una realización se proporcionan compuestos de fórmula (I⁰):



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

- 5 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂ haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

- 15 cada R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihalo C₁₋₄alcohalcohalquilo C₁₋₄, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸;

- 20 R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, C₁₋₆alcoxi sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-alquilo 1-6, alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquenilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquenilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquenilo C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆ alquinilo sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=NO-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂- haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

- 35 R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O) alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-N¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

- 45 R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente estando sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre ciano, alquilo C₁₋₆ cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

5 R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o sustituyentes monocíclicos o bicíclicos de 3 a 12 miembros siendo cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente
 10 seleccionado entre =O, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo- C_{1-4} -O-C(=O)-, C_{1-4} alquilo-C(=O)-, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4} alquilo sustituido con
 15 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , C_{1-4} alquilo sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

20 R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

25 R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

30 R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

los N-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos.

35 Los documentos WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO 2004/030635, WO 2008/141065, WO 2011/026579, WO 2011/028947 y WO 00/42026 divulgan cada uno una serie de derivados de heterociclilo.

El documento WO2008/078091 se refiere a nuevos compuestos derivados heterocíclicos bicíclicos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos ya la utilización de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

40 Descripción detallada de la invención

A menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de este documento (incluyendo los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas (por ejemplo I', I'', I''', I⁰, I⁰ⁱ, I⁰ⁿ, I^{0m}), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos como se definen en el presente documento.

45 El prefijo " C_{x-y} " (donde x e y son números enteros) como se usa en el presente documento, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo alquilo C_{1-6} contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C_{3-6} contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C_{1-4} contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

50 El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C_{1-4} ", o "alquilo C_{1-6} ", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término “alqueno C₂₋₄” o “alqueno C₂₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

5 El término “alquino C₂₋₄” o “alquino C₂₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

El término “alcoxi C₁₋₄” o “alcoxi C₁₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

10 El término “alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄” o “alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆alquilo O-C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, etoxietilo, propoximetilo, butoxipropilo y similares.

15 El término “cicloalquilo C₃₋₈”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término “cicloalqueno C₃₋₈”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un doble enlace carbono-carbono.

20 El término “hidroxialquilo C₁₋₄” o “hidroxialquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos “hidroxialquilo C₁₋₄” o “hidroxialquilo C₁₋₆” incluyen por lo tanto monohidroxialquilo C₁₋₄, monohidroxialquilo C₁₋₆ y también polihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxialquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo, de modo que el hidroxialquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

25

El término “haloalquilo C₁₋₄” o “haloalquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Por lo tanto, el término “haloalquilo C₁₋₄” o “haloalquilo C₁₋₆” incluye monohaloalquilo C₁₋₄, monohaloalquilo C₁₋₆ y también polihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

30

El término “hidroxihaloalquilo C₁₋₄” o “hidroxihaloalquilo C₁₋₆”, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. El término “hidroxihaloalquilo C₁₋₄” o “hidroxihaloalquilo C₁₋₆” se refiere por tanto a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno.

35

El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente y uno o más de un átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ está sustituido por un grupo hidroxilo. El término hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ incluye por lo tanto monohidroxialcoxi C₁₋₄, monohidroxialcoxi C₁₋₆ y también polihidroxialcoxi C₁₋₄ y polihidroxialcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos con un grupo hidroxilo de modo que el hidroxialcoxi C₁₋₄ o hidroxialcoxi C₁₋₆ pueda tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi y similares.

40

45

El término “haloalcoxi C₁₋₄” o haloalcoxi C₁₋₆, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ como se define aquí en el que más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, los términos “haloalcoxi C₁₋₄” o “haloalcoxi C₁₋₆” incluyen monohaloalcoxi C₁₋₄, monohaloalcoxi C₁₋₆ y también polihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno sustituidos por un halógeno, de modo que el haloalcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

50

El término “hidroxihaloalcoxi C₁₋₄”, tal como se utiliza en el presente documento como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que el grupo alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término “hidroxihaloalcoxi C₁₋₄” se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en el que uno,

55

dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno.

El término "haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄", tal como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ uno, dos o tres átomos de hidrógeno están sustituidos por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí. Preferiblemente, en uno de los grupos alquilo C₁₋₄, uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Preferiblemente, haloalcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ significa alquilo C₁₋₄ sustituido con haloalcoxi C₁₋₄.

El término hidroxihaloalcoxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí y en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y uno o más de un átomo de hidrógeno está sustituido por un halógeno. Por lo tanto, el término hidroxihaloalcoxialquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄ en el que en uno o ambos de los grupos alquilo C₁₋₄ se sustituyen uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno por un grupo hidroxilo y uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno y en el que alquilo C₁₋₄ es como se define aquí.

El término "hidroxialqueno C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alqueno C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alqueno C₂₋₆ es como se define aquí.

El término "hidroxialquino C₂₋₆" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquino C₂₋₆ en el que uno o más de un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo y en el que alquino C₂₋₆ es como se define aquí.

El término fenilalquilo C₁₋₆ tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define aquí que está sustituido con un grupo fenilo.

El término cianoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₆, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ como se define aquí que está sustituido con un grupo ciano.

El término "heterociclilo" tal como se utiliza en el presente documento, a menos que el contexto indique lo contrario, incluye sistemas de anillo aromáticos y no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupo heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y totalmente saturados. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. La referencia a 4 a 7 miembros de anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y la referencia a 4 a 6 miembros de anillo incluye 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros de anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5, 6 o 7 miembros de anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando aquí se hace referencia a grupos heterociclilo, el anillo heterociclilo puede, a menos que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se discute aquí.

Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se utiliza aquí para designar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de anillos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos son no aromáticos, con la condición de que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazán, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado entre:

- a) un anillo de benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- 5 b) un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- e) un anillo de pirazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 10 g) un anillo de oxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 15 l) un anillo de furano fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- m) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- n) un anillo de ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazol (por ejemplo, imidazo [2,1-b] tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo imidazo [1,2-a] imidazol).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a] pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo [1,5-a] piridina).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, quinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano, tetrahydrotriazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazina), indolina e indano.

Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Además, cada anillo puede contener hasta cuatro otros heteroátomos típicamente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más habitualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo y bencilotiazol, indolilo, 3H indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo adenina[6-aminopurina], guanina[2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo e indolinilo.

El término "grupo no aromático" abarca, a menos que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterocíclico parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en los que la estructura o estructuras anulares contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "totalmente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos del anillo. Los grupos heterocíclico saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina. Los grupos heterocíclico parcialmente saturados incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Ejemplos de grupos heterocíclico no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de anillo de heteroátomo (más habitualmente 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclico pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales éter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrofurano y dioxano), unidades estructurales tioéter cíclicas (por ejemplo, como en tetrahydrotiofeno y ditiano), unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), unidades estructurales amida cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), unidades estructurales éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano 4H-pirano), dihydrotiofeno, dihydropirano, dihydrofurano, dihydrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo, 4-tetrahydropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alkil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alkil piperazinas.

En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidina, 1,1-dióxido, [1,2] tiazinano 1,1-dióxido o [1,2] tiazepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos. Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1 pirrolidinilo, 2 pirrolidinilo y 3 pirrolidinilo), pirrolidona, dihydrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alkilpiperazinas tales como N-metilpiperazina.

Los grupos heterocíclico pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tales como los análogos de oxa y aza de bicicloalcanos, tricicloalcanos (por ejemplo, adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, véase *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclico pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente está no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

El término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a grupos carbocíclico aromáticos que incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahydronaftilo.

En una realización, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, S(=O)₂-C₁₋₆ alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, C₁₋₆alquilo sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, C₁₋₆alquilo sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O alquilo C₁₋₆)₂.

En una realización, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con

R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$.

En una realización R^1 representa hidrógeno.

En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$. En una realización R^1 representa $-CH_3$. En otra realización R^1 representa $-CD_3$.

En una realización R^1 representa alqueno C_{2-4} . R^1 puede representar $-CH_2-CH=CH_2$.

En una realización, R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ o $CH_2CHOHCH_2OH$.

En una realización R^1 representa haloalquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ o CH_2CH_2Br .

10 En una realización R^1 representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^1 puede representar $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$.

En una realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH_2$.

15 En otra realización cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_3$.

En otra realización cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ en el que R^{14} y R^{15} representan cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo CH_3 . R^1 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2N(CH_3)_2$.

20 En otra realización cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$.

En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$.

En una realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, R^4 y R^5 representan cada uno alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$.

25 En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$.

En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^1 puede representar $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ o $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$.

30 En otra realización cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$. R^1 puede representar $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ o $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$.

35 En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} . R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidina. R^1 puede representar $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ (pirrolidin-1-ilo).

40 En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, uno de R^4 y R^5 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

En una realización R^1 representa $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-S(=O)_2-CH_3$.

En una realización R^1 representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} pueden representar cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo R^{14} y R^{15} pueden representar ambos $-CH_3$. R^1 puede representar $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

45 En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$.

En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} . R^1 puede representar -



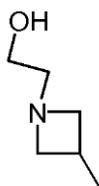
En una realización R^1 representa R^6 . R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede opcionalmente estar sustituido.

- 5 En una realización, cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa piperidinilo, por ejemplo 4-piperidinilo.

En una realización, cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa tetrahidropiranilo, por ejemplo 2-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo.

En una realización, cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa tetrahydrofuranilo, por ejemplo 3-tetrahydrofuranilo.

- 10 En otra realización, cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa azetidínulo sustituido con un grupo hidroxialquilo C_{1-6} . El grupo hidroxialquilo C_{1-6} puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. R^6 puede representar



- 15 En otra realización cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa piperidinilo sustituido por un grupo alquilo $C_{1-6}\text{-O-C(=O)-}$. El grupo alquilo $C_{1-6}\text{-O-C(=O)-}$ puede ser $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$. En otra realización cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa piperidinilo sustituido por un grupo $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo } C_{1-6}$. El grupo $-\text{S(=O)}_2\text{-alquilo } C_{1-6}$ puede ser $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$. En otra realización, cuando R^1 representa R^6 , R^6 representa piperidinilo sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} . El grupo alquilo C_{1-6} puede ser $-\text{CH}_3$. R^6 puede representar 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-\text{CH}_3$.

- 20 En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 . R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede opcionalmente estar sustituido. R^6 puede representar pirrolidinilo, tiofenilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo. R^1 puede representar metilo o etilo cada uno sustituido con 4-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo. R^1 puede representar propilo sustituido con morfolinilo donde el morfolinilo está unido al propilo a través del heteroátomo N. En otra realización, el heterociclilo puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}\text{-O-C(=O)-}$. El sustituyente puede ser $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$.

- 25 R^1 puede representar metilo, etilo o propilo cada uno sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(\text{CH}_3)_3\text{CO-C(=O)-}$, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $-\text{CH}_3$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con $(\text{CH}_3)_3\text{C-OC(=O)-}$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno (N1) con $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-\text{OH}$, o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-\text{O-CH}_3$. R^1 puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro. En otra realización, el heterociclilo puede estar sustituido por dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}\text{-O-C(=O)-}$. El sustituyente puede ser $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$. R^1 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ y en la posición 4 por $-\text{OH}$.

- 30 En una realización, R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-R}^6$. R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que puede opcionalmente estar sustituido. R^6 puede representar piperazinilo o pirrolidinilo.

- 40 En una realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-R}^6$, R^6 representa piperazinilo. R^1 puede representar $-\text{C(CH}_3)_2\text{-C(=O)-}$ (piperazin-4-ilo).

En otra realización cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-R}^6$, R^6 representa piperazinilo sustituido con un grupo alquilo $C_{1-6}\text{-OC(=O)-}$, por ejemplo $\text{C(CH}_3)_3\text{-O-C(=O)-R}^1$ puede representar $-\text{C(CH}_3)_2\text{-C(=O)-}$ (piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 por $\text{C(CH}_3)_3\text{-O-C(=O)-}$.

- 45 En otra realización, cuando R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C(=O)-R}^6$, R^6 representa pirrolidinilo sustituido por un grupo hidroxilo. R^1 puede representar $-\text{CH}_2\text{-C(=O)-}$ (pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 por $-\text{OH}$.

En una realización R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, que opcionalmente puede estar sustituido. R^6 puede representar piperidinilo, por ejemplo 1-piperidinilo. R^1 puede

representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{-piperidin-1-ilo}$.

En una realización R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. R^1 puede representar $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

En una realización, R^1 representa cianoalquilo C_{1-4} . R^1 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.

5 En una realización cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con amino o mono- o di(alquilo C_{1-4})amino o $-\text{NH}(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-8})$, cianoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización cada R^{1a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con di(alquilo C_{1-4})amino y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización uno o dos R^{1a} representan hidrógeno. En una realización, cada R^{1a} representa hidrógeno.

10 En una realización uno o dos R^{1a} representan alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En una realización cada R^{1a} representa alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$.

En una realización uno o dos R^{1a} representan hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

15 En una realización uno o dos R^{1a} representan alquilo C_{1-4} sustituido con di(alquilo C_{1-4})amino, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En una realización uno o dos R^{1a} representan alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo $-\text{CF}_3$.

En una realización:

(i) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

20 (ii) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

(iii) un R^{1a} representa hidrógeno y el otro R^{1a} representa alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo $-\text{CF}_3$; o

(iv) cada R^{1a} representa independientemente alquilo C_{1-4} , por ejemplo cada R^{1a} representa $-\text{CH}_3$.

En una realización, R^1 es metilo y R^{1a} es hidrógeno o metilo.

25 En una realización, cada R^2 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$ y $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$, o cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^{17}))_2\text{-O-}$ en la que R^{17} representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2.

30 En una realización, cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , R^{13} , alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$;

En una realización uno o más R^2 representan hidroxilo.

35 En una realización uno o más R^2 representan halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo.

En una realización uno o más R^2 representan ciano.

En una realización uno o más R^2 representan alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$.

En una realización, uno o más R^2 representan alqueno C_{2-4} , por ejemplo $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

En una realización uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $\text{CH}_3\text{O-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$ o $\text{CD}_3\text{O-}$.

40 En una realización uno o más R^2 representan hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

En una realización uno o más R^2 representan hidroxialcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

En una realización uno o más R^2 representan haloalquilo C_{1-4} por ejemplo $-\text{CF}_3$.

En una realización, uno o más R^2 representan haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ o $-\text{O}-\text{CHF}_2$. En una realización, uno o más R^2 representa $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ o $-\text{O}-\text{CHF}_2$ o $-\text{OCF}_3$.

En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$.

En una realización uno o más R^2 representan R^{13} . R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene dos heteroátomos de oxígeno, por ejemplo dioxolanilo, particularmente 2-dioxolanilo.

5 En una realización uno o más R^2 representan C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{13} . R^{13} puede representar cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopropilo. Uno o más R^2 pueden representar $-OCH_2C_3H_5$.

En una realización uno o más R^2 representan $-C(=O)-R^{13}$. R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^2 puede representar $-C(=O)-(1\text{-pirrolidinilo})$.

10 En una realización uno o más R^2 representan alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$. En una realización, R^7 y R^8 representan cada uno hidrógeno. Uno o más R^2 pueden representar $-CH_2NH_2$. En otra realización, R^7 y R^8 pueden representar cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_3$ o $-CH_3$. Uno o más R^2 pueden representar $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$.

15 En una realización, uno o más R^2 representan alcoxi C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. Uno o más R^2 pueden representar $-OCH_2CH_2NHCH_3$. En una realización, R^7 y R^8 representan cada uno hidrógeno. Uno o más R^2 pueden representar $-OCH_2CH_2NH_2$.

En una realización uno o más R^2 representan $-NR^7R^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. En una realización, cada uno de R^7 y R^8 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$.

20 En una realización uno o más R^2 representan $-C(=O)-NR^7R^8$. En una realización uno de R^7 y R^8 representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$.

En una realización cuando dos grupos R^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ en la que R^{17} representa hidrógeno y p representa 1.

25 En una realización n es igual a 0. En una realización n es igual a 1. En una realización n es igual a 2. En una realización n es igual a 3. En una realización n es igual a 4.

En una realización n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar

(i) haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-O-CHF_2$;

(ii) alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- o $(CH_3)_2CHO-$;

(iii) ciano; o

30 (iv) $-NR^7R^8$, por ejemplo $-NHCH^3$.

En una realización n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCF_3$.

35 En una realización n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- . En una realización n es igual a 1. R^2 puede estar en la posición 3. R^2 puede representar $-NR^7R^8$ donde R^7 y R^8 representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-N(CH_3)_2$.

En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5:

(i) cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo, cada R^2 puede ser CH_3O- , o el R^2 en la posición 3 puede ser $(CH_3)_2CHO-$ y el R^2 en la posición 5 puede ser CH_3O- , o el R^2 en la posición 3 puede ser CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede ser CD_3O- ;

40 (ii) el R^2 en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , CD_3O- o CH_3CH_2O- ;

(iii) el R^2 en la posición 3 puede representar alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;

45 (iv) el R^2 en la posición 3 puede representar ciano, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;

(v) el R^2 en la posición 3 puede representar alquilo C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , por ejemplo $-CH_2NH_2$ o $-CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ o $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, y R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;

- (vi) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar $-C(=O)-NR^7R^8$, por ejemplo $-C(=O)NHCH_3$ o $-C(=O)NH_2$;
- (vii) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_2CH_2OH$, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;
- 5 (viii) el R^2 en la posición 3 puede representar $-C(=O)-R^{13}$, por ejemplo $-C(=O)-(pirrolidin-1-ilo)$ y el R^2 en la posición 5 puede representar C_{1-4} alcoxi, por ejemplo CH_3O- ;
- (ix) R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} sustituido con R^{13} , por ejemplo $-OCH_2C_3H_5$, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;
- 10 (x) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^7R^8 , por ejemplo $-OCH_2CH_2NHCH_3$ u $-OCH_2CH_2NH_2$;
- (xi) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar alqueno C_{2-4} , por ejemplo $-CH=CH_2$;
- (xii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$, o el R^2 en la posición 3 puede ser CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede ser CH_3OCH_2- ;
- 15 (xiii) el R^2 en la posición 3 puede representar R^{13} , por ejemplo 2-dioxolanilo, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;
- (xiv) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxialcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_2CH_2OH$, y el R^2 en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo flúor;
- 20 (xv) el R^2 en la posición 3 puede representar haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_2CH_2F$, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;
- (xvi) el R^2 en la posición 3 puede representar halógeno, por ejemplo flúor, y el R^2 en la posición 5 puede representar $-C(=O)-NR^7R^8$, por ejemplo $-C(=O)NHCH_3$;
- (xvii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar halógeno, por ejemplo flúor; o
- 25 (xviii) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2OH$, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- .
- En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5:
- 30 (i) el R^2 en la posición 3 puede representar hidroxilo y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- ;
- (ii) cada R^2 puede representar halógeno, por ejemplo cloro;
- (iii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- y el R^2 en la posición 5 puede representar alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^7R^8$, en el que R^7 y R^8 pueden representar cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$;
- 35 (iv) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar haloalcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCHF_2$;
- (v) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y el R^2 en la posición 5 puede representar haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CHF_2$; o
- (vi) cada R^2 puede representar hidroxilo.
- 40 En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 3 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada R^2 puede ser CH_3O- , $(CH_3)_2CHO-$, CH_3CH_2O- , CD_3O- . En una realización, ambos R^2 son por ejemplo CH_3O- , o CD_3O- . En una realización, ambos R^2 son CH_3O- .
- En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 4 y el otro puede estar en la posición 5. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada R^2 puede ser CH_3O- .
- 45 En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 5 y el otro puede estar en la posición 6. Cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada R^2 puede ser CH_3O- .
- En una realización n es igual a 2. Un R^2 puede estar en la posición 2 y el otro puede estar en la posición 5:

(i) cada R^2 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo cada R^2 puede ser CH_3O- ; o

(ii) el R^2 en la posición 2 puede ser halógeno, por ejemplo cloro, y el R^2 en la posición 5 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- .

5 En una realización n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3 y uno puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 2 puede representar halógeno, por ejemplo cloro, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 pueden representar cada uno alcoxi C_{1-4} , por ejemplo, cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O- ; o

(ii) el R^2 en la posición 2 puede representar alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 pueden representar cada uno alcoxi C_{1-4} , por ejemplo, cada uno de estos R^2 puede ser CH_3O- .

10 En una realización n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 3, uno puede estar en la posición 4 y uno puede estar en la posición 5:

(i) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , el R^2 en la posición 4 y la posición 5 pueden representar cada uno halógeno, por ejemplo flúor; o;

15 (ii) el R^2 en la posición 3 puede representar alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , R^2 en la posición 4 y la posición 5 pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula $-O-(C(R^{17})_2)_pO-$ en la que R^{17} representa hidrógeno y p representa 1.

En una realización n es igual a 3. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3 y uno puede estar en la posición 5: (i) el R^2 en la posición 2 pueden representar halógeno, por ejemplo flúor, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 pueden representar cada uno alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- .

20 En una realización n es igual a 4. Un R^2 puede estar en la posición 2, uno puede estar en la posición 3, uno puede estar en la posición 5 y uno puede estar en la posición 6, el R^2 en la posición 2 y la posición 6 pueden representar cada uno halógeno, por ejemplo cloro o flúor, el R^2 en la posición 3 y la posición 5 pueden representar cada uno alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- .

25 R^3 puede representar alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , hidroxialquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido) con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo en el que cada C_{1-6} alquilo puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^2-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alquilo sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , -alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=NO-R^{12}$, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alquilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , R^{13} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} -alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OC$ alquilo $C_{1-6})_2$.

35 R^3 puede representar alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=NO-R^{12}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^9$, alquinilo C_{2-6} sustituido con R^9 , hidroxialcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$.

En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$.

En una realización, R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ o $-CH_2C(CH_3)_2OH$. R^3 puede representar $-CD_2CD_2OH$ o $-CD_2CD_2CD_2OH$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2OH$.

50 En una realización R^3 representa haloalquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2Cl$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2I$.

En una realización R^3 representa haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-O-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$.

- En una realización R^3 representa hidroxihaloalquilo C_{1-6} , por ejemplo R^3 puede representar $-CH_2CHOHCF_3$.
- En una realización R^3 representa hidroxialquinoilo C_{2-6} , por ejemplo R^3 puede representar $CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ o $-CH_2-C\equiv C-(CH_3)_2OH$.
- 5 En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo R^3 puede representar $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$.
- En una realización R^3 representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.
- 10 En una realización R^3 representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-CH_2CH(O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$.
- En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 .
- En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, por ejemplo ciclopropilo o ciclopentilo. R^3 puede representar $-CH_2-C_3H_5$ o $-CH_2C_5H_9$.
- 15 En una realización en la que el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo está sustituido con un hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2OH$.
- En una realización en la que el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo está sustituido por un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo 4-piridinilo.
- En otra realización en la que el cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo está sustituido con un alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $CH_3CH_2-O-C(=O)-$.
- 20 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, por ejemplo isoxazolilo. En una realización, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo grupos $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-isoxazolilo sustituido en la posición 3 con $-CH_3$ o metilo sustituido con 3-isoxazolilo sustituido en la posición 5 con $-CH_3$.
- 25 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, por ejemplo morfolinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-morfolinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-morfolinilo.
- 30 En una realización, el heterociclilo está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo grupos $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido por 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 por $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-morfolinilo sustituido en la posición 5 por dos $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido por 6-morfolinilo sustituido en la posición 4 por $-CH(CH_3)_2$. En una realización el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo $CH(CH_3)_2$ y un $=O$. R^3 puede representar metilo sustituido por 6-
- 35 morfolinilo sustituido en la posición 3 por $=O$ y en la posición 4 por $-CH(CH_3)_2$.
- En otra realización, el heterociclilo está sustituido con fenilalquilo C_{1-6} , en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , por ejemplo $-CH_2-C_6H_5$. R^3 puede representar metilo sustituido por 2-morfolinilo sustituido en la posición 4 por $-CH_2-C_6H_5$.
- 40 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 3, 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de oxígeno, por ejemplo óxido de etileno (oxiranil), óxido de trimetileno (oxetanilo), tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo o furanilo. R^3 puede ser metilo estar sustituido con 2-tetrahidrofuranilo, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo o 4-tetrahidropiranilo.
- 45 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo oxetanilo, y el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede ser metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 por $-CH_3$.
- 50 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo oxetanilo, y el heterociclilo está sustituido con un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo $-NR^{14}R^{15}$ en el que uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede ser metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 por $-CH_2NHCH(CH_3)_2$.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirazinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con 4-piridinilo.

- 5 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo. R^3 puede representar metilo o propilo sustituido con 2-pirimidinilo.

10 En una realización cuando R_3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R_9 , R_9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piridinilo, sustituido con un halógeno, por ejemplo cloro o bromo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piridinilo sustituido en la posición 6 por cloro o 2-piridinilo sustituido en la posición 6 por bromo.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piridinilo, sustituido con:

- 15 (i) un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 4 por $-CH_3$; o

(ii) un alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 2-piridinilo sustituido en la posición 3 por $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-piridinilo sustituido en la posición 6 por $-OCH_3$;

- 20 (iii) un alquilo C_{1-4} sustituido por $-NR^{14}R^{15}$. En una realización, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_2NH_2$; o

(iv) un $-NR^{14}R^{15}$. En una realización, uno de R^{14} y R^{15} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 por $-NHCH_3$.

25 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo, sustituido con:

(i) uno o dos grupos alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en las posiciones 4 y 6 por $-OCH_3$;

- 30 (ii) un grupo hidroxilo, por ejemplo $-OH$. R^3 puede representar propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por $-OH$.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-piperazinilo.

- 35 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo sustituido con R^{13} , por ejemplo representando dicho R^{13} piperidinilo que está sustituido con un grupo C_{1-4} -alquil- $C(=O)-$, por ejemplo $-C(=O)-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 con $-C(=O)-CH_3$.

40 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo sustituido con alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$.

45 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico parcialmente saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno que puede opcionalmente estar sustituido. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo azetidino.

- 50 En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo azetidino, y el heterociclilo está sustituido con uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-azetidino sustituido en la posición 3 por dos flúor. En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 4 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por

ejemplo azetidínico, y el heterociclilo está sustituido con un grupo hidroxilo. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-azetidínico sustituido en la posición 3 por un -OH.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por dos flúor o con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por un flúor;

b) un haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2Cl$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_2Cl$;

c) un grupo hidroxilo. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por -OH;

d) un grupo =O. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por =O;

e) un grupo $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alquilo y el alquilo C_{1-4} puede ser $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por $-S(=O)_2-CH_3$;

f) un grupo $-NR^{14}R^{15}$. En una realización, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-NH_2$. En otra realización, R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-N(-CH_3)_2$. En otra realización, uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 con $-NHCH_3$;

g) uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_3$, 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 y la posición 5 con $-CH_3$ o 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con dos $-CH_3$;

h) un grupo carboxilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-C(=O)OH$;

i) un hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 con $-CH_2OH$;

j) R^{13} . En una realización R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno. En otra realización R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno. En una realización adicional R^{13} representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, y el heterociclilo está sustituido, por ejemplo, sustituido con dos grupos alquilo C_{1-6} , por ejemplo dos grupos $-CH_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por 1-piperidinilo, o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 por $-CH_3$;

k) un grupo ciano. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 3 por -CN;

l) un cianoalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2CN$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_2CN$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_2CN$;

m) un alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$; o

n) un alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o $CH_3-O-C(=O)-$. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido por 2-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o sustituido por 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por $CH_3-O-C(=O)-$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirimidinilo, y opcionalmente sustituido con R^{16} . En una realización R^{16} representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido por 3-

pirrolidinilo sustituido en la posición 1 por 2-piridinilo sustituido en la posición 3 por $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido por 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 por 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por OCH_3 .

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) uno o dos halógenos, por ejemplo flúor. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por dos flúor;

b) un grupo hidroxilo. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por un $-OH$ o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por un $-OH$;

c) un grupo $-NR^{14}R^{15}$. En una realización, R^{14} y R^{15} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 o la posición 4 por $-NH_2$. En otra realización, R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-N(CH_3)_2$;

d) uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 por $-CH_3$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 y la posición 6 por $-CH_3$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por $-CH(CH_3)_2$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por $-CH_3$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 y la posición 5 por $-CH_3$;

e) un hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2OH$, $-C(CH_3)OH$ o $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-C(CH_3)_2OH$, 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-CH_2CH_2OH$; 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-CH_2OH$;

f) un grupo ciano. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 con $-CN$;

g) un alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $CH_3CH_2-O-C(=O)-$, $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ o $CH_3-O-C(=O)-$. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $CH_3CH_2-O-C(=O)-$, 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$;

h) un alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y un grupo hidroxilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-OH$ y en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$;

i) un alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y un grupo C_{1-4} alcoxi, por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-OCH_3$ y en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$;

j) un grupo alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-OCH_3$. R^3 puede representar metilo o etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-OCH_3$ o 4-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-OCH_3$;

k) un grupo haloalquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CF_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-CF_3$; o

l) un $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan ambos hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 3 por $-C(=O)-NH_2$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 por $-C(=O)-NH_2$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) un $=O$. R^3 puede representar etilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $=O$, o propilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 por $=O$;

b) un alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ donde R^{14} y R^{15} representan ambos hidrógeno. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-CH_2NH_2$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un heterociclilo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirimidinilo y opcionalmente sustituido con R^{16} . En una

realización R¹⁶ representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₃. R³ puede representar metilo sustituido por 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por -OCH₃.

5 En otra realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo bicíclico que contiene un anillo bencénico fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo. En una realización, el heterociclilo bicíclico contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo de anillo. En una realización, el heteroátomo del anillo es un heteroátomo de nitrógeno. En una realización, el heterociclilo bicíclico está sustituido con dos grupos =O en el anillo de 5 miembros que contiene un heteroátomo de anillo. R³ puede representar etilo, propilo o butilo sustituido con isoindolil-1,3,-diona (por ejemplo, isoindol-2-il-1,3-diona, también conocido como ftalimidilo). R³ puede representar -CH(CH₃)CH₂- sustituido con isoindolil-1,3,-diona.

10 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo etilo o propilo) sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. En una realización R⁹ representa un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; y R³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo etilo o propilo) sustituido con un heterociclo saturado monocíclico de 4, 5 o 6 miembros sustituido con dos sustituyentes que están unidos al mismo átomo y que se toman en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. Por ejemplo R³ puede representar etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3.3] heptano o R³ puede representar etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por 1,4-dioxolano, por ejemplo para formar 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5] decano.

15 En otra realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre, por ejemplo tiofeno. R³ puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo. En una realización, el heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo de azufre está sustituido con un cloro. R³ puede representar metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 por cloro.

20 En otra realización, cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de azufre y uno de nitrógeno, por ejemplo tiazol. El heterociclilo de 5 miembros puede estar sustituido con, por ejemplo, un alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃. R³ puede representar metilo sustituido con 4-tiazolilo sustituido en la posición 2 por -CH₃.

25 En otra realización, cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo. R³ puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo. En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con:

a) un alquilo C₁₋₄-C(=O)-, por ejemplo CH₃-C(=O)-. R³ puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 por CH₃-C(=O)-;

40 b) un hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CH₂OH. R³ puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 por -CH₂CH₂OH;

c) uno o dos alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃. R³ puede representar etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en las posiciones 3 y 5 por -CH₃ o 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 por -CH₃;

d) un =O. R³ puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 3 por =O; o

45 e) un -C(=O)-R¹³. R¹³ puede ser C₃₋₈ cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo. R³ puede representar etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 por -C(=O)-C₃H₅.

50 En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piperazinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con dos grupos fenilalquilo C₁₋₆ en los que el fenilo está sustituido con R¹⁶. R¹⁶ puede representar alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-. R³ puede representar metilo sustituido con 2-piperazinilo sustituido en la posición 1 y 4 por metilfenilo en el que el fenilo está sustituido en la posición 4 por CH₃O-.

En otra realización, cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene cuatro heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo tetrazolilo. R³ puede representar etilo sustituido con 5-tetrazolilo.

55 En otra realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un heterociclilo monocíclico

aromático de 5 miembros que contiene un oxígeno y dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo 1, 3, 4-oxadiazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con un grupo $-NR^{14}R^{15}$, en el que cada uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno. Alternativamente, uno de R^{14} y R^{15} puede ser hidrógeno y el otro puede representar alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-(1,3, 4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 por $-NH_2$ o 2-(1,3,4-oxadiazolilo) sustituido en la posición 5 por $-NH-CH_2CH_2OH$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirazolilo o imidazolilo. R^9 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazolilo o 2-imidazolilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-pirazolilo o 5-pirazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido con uno o dos alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo, etilo o propilo sustituido con 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 por $-CH_3$, 3-pirazolilo sustituido en las posiciones 1 y 5 por $-CH_3$, 1-imidazolilo sustituido en las posiciones 2 y 4 por $-CH_3$, 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 por $-CH_3$ o 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 por $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 5 por $-CH_3$. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-pirazolilo sustituido en la posición 3 por $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 por $-CH_3$. En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$, y con un $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} pueden representar cada uno alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 3 por $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ y en la posición 5 por $-CH_3$.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo pirazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con R^{13} . R^{13} puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-pirazolilo sustituido en la posición 2 por 2-tetrahidropirano. R^3 puede representar metilo sustituido con 3-pirazolilo sustituido en la posición 1 por 2-tetrahidropirano.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. R^{14} y R^{15} pueden representar cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino, por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 1 por $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo triazolilo. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con

a) un grupo hidroxialquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 1 por $-CH_2CH_2OH$ o 4-(1,2,3-triazolilo) sustituido en la posición 2 por $-CH_2OH$; o

b) un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, por ejemplo $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$. R^3 puede representar metilo sustituido con 4-(1, 2, 3-triazolilo) sustituido en la posición 1 por $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo triazolilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo). El heterociclilo puede estar sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por $-CH_3$, R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por $-CH_3$.

En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, por ejemplo oxazolidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un $=O$. R^3 puede representar etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 por $=O$. R^3 puede representar metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 por $=O$. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un $=O$ y un alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 por $=O$ y en la posición 3 por $-CH(CH_3)_2$.

En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de azufre, por ejemplo tiomorfolinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con dos grupos $=O$ en el heteroátomo de azufre. R^3

puede representar propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo sustituido en la posición 1 por dos grupos =O.

En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo homopiperazinilo. R^3 puede representar etilo sustituido con 1-homopiperazinilo.

- 5 En otra realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 7 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, por ejemplo homomorfolinilo. R^3 puede representar etilo sustituido con homomorfolinilo.

10 En otra realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo. R^3 puede representar $-CH_2-C_6H_5$. Cuando R^9 representa fenilo o naftilo, en particular fenilo, el grupo fenilo o naftilo puede estar sustituido, por ejemplo por un cloro. R^3 puede representar metilo sustituido con fenilo sustituido en la posición 2, 3 o 4 por cloro.

En una realización R^3 representa cianoalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2CH_2CN$.

15 En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo o $-NR^{10}R^{11}$. En una realización adicional, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo o $-NR^{10}R^{11}$. En una realización adicional R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$.

20 En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, halo o $-NR^{10}R^{11}$, en el que el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$. En una realización R^3 representa $-NR^{10}R^{11}$ sustituido con alquilo C_{1-4} , en el que el grupo alquilo C_{1-4} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo 2-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, en el que el grupo alquilo C_{1-4} es un grupo etilo ($-CH_2CH_2-$).

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

- a) cada uno de R^{10} y R^{11} representan hidrógeno. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$;
- 25 b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$;
- c) cada uno de R^{10} y R^{11} representa independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_3$ o $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$. Cada uno de R^{10} y R^{11} puede representar independientemente alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$;
- 30 d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2F$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$. Halo alquilo C_{1-6} puede ser $-C(CH_3)_2CH_2F$. R^3 puede representar $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, $-CD_2-CD_2-CD_2-NHCH_2CF_3$;
- e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-C(=O) - Me$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$;
- 40 f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$;
- g) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} representan cada uno alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$;
- 45 h) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2OH$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$;
- i) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NHC(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$;
- 50 j) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa $-C(=O)-R^6$. R^6 puede representar cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclopropilo. R^3 puede representar $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$. Alternativamente, R^6 puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo

piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃ para formar N-metilpiperidinilo. R³ puede representar -CH₂CH₂NH-C(=O)-(piperidin-3-ilo) donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 por -CH₃;

5 k) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa cianoalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂CN. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CNR³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CN;

10 l) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa R⁶. R⁶ puede representar cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo ciclopropilo o ciclopentilo, o R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido con cuatro grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃ para formar por ejemplo 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo. R³ puede representar -CH₂CH₂NHC₃H₅, -CH₂CH₂NHC₅H₉ o -CH₂CH₂NH- (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo). Por ejemplo, el heterociclilo puede estar sustituido por un -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, por ejemplo -S(=O)₂NH₂. R³ puede representar -CH₂CH₂NH-(piperidin-4-ilo) donde el piperidilo está sustituido en la posición 1 por -S(=O)₂NH₂;

15 m) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶. R⁶ puede representar cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo ciclopropilo. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂C₃H₅. Alternativamente, R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂-(tetrahidrofuran-2-ilo). Alternativamente, R⁶ puede representar un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂-(piridin-6-ilo);

20 n) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -C(=O)-CF₃. R³ puede representar -CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃ o -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)-CF₃;

o) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂Si(CH₃)₃; o

25 p) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶. R⁶ puede representar fenilo. R⁶ puede representar fenilo sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno hidrógeno. En una realización uno de R¹⁰ y R¹¹ representa -CH₃ y el otro representa -CH₂-C₆H₅. R³ puede representar -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-C₆H₅. En una realización, uno de R¹⁰ y R¹¹ representa -CH(CH₃)₂ y el otro representa -CH₂-C₆H₅ en el que el fenilo está sustituido en la posición 4 por -NH₂.

En una realización cuando R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ y R¹¹ tienen los siguientes significados:

30 a) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH(CH₃)₂ y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ en el que R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno hidrógeno. R³ puede representar -CH₂CH₂N(CH(CH₃)₂), CH₂CH₂CH₂NH₂;

35 b) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ en el que R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno hidrógeno. R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCH₂C(=O)NH₂ o -CH₂CH₂NHCH₂C(=O)NH₂;

c) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃ y el otro representa alcoxi C₁₋₆, por ejemplo -OCH₃. R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)-OCH₃.

d) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa C₁₋₆ alcoxi, por ejemplo -OCH₃. R³ puede representar -CH₂CH₂NH-OCH₃; o

40 e) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa hidroxihaloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CHOHCF₃. R³ puede representar -CH₂CH₂NHCH₂CHOHCF₃.

f) uno de R¹⁰ y R¹¹ representa hidrógeno y el otro representa carboxilo (es decir -C(=O)-OH); R³ puede representar -CH₂CH₂CH₂NHCOOH.

45 En una realización R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂. En una realización R¹⁰ es hidrógeno.

En una realización R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-R⁶, cianoalquilo C₁₋₆, R⁶, -C(=O)-R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃.

50 En una realización R¹¹ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ o -CH₂CH₂F, -C(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂CH₃, -S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -S(=O)₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -C(=O)-ciclopropilo, -CH₂CH₂CN, ciclopropilo, ciclopentilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo, -CH₂C₃H₅, -CH₂-tetrahidrofuranilo, -C(=O)-(1-metil-piperidin-3-ilo), -C(=O)-CF₃, -CH₂Si(CH₃)₃, -CH₂-C₆H₅

- En una realización R^3 representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_5\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCO}-(\text{piperidin-3-ilo})$ donde el piperidin-3-ilo está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(2,2,6,6\text{-tetrametil-piperidin-4-ilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (tetrahidrofuran-2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$) $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH})_2\text{C}_6\text{H}_5$.
- En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.
- 10 En una realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$.
- En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$.
- 15 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$.
- En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y el otro representa $-\text{C}(=\text{O})$ -haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Cl}$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$.
- 20 En una realización R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , en el que hidroxialquilo C_{1-6} incluye $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.
- En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de halo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$. En una realización, cada uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{NH}_2$.
- En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} . R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.
- En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) sustituido con alcoxi C_{1-6} -alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{C}(=\text{O})$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- 30 En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.
- En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo n-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$. En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-4} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, el grupo alquilo C_{1-4} es un grupo alquilo de cadena lineal, por ejemplo n-etilo, n-propilo, n-butilo. En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, el grupo alquilo C_{1-6} es un grupo etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2$).
- 35 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:
- a) R^{10} y R^{11} representan cada uno hidrógeno. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$;
- b) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$; alquilo C_{1-6} puede ser $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$;
- c) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo $-\text{CH}_2$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- 45 d) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 . R^6 puede ser un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. Alternativamente R^6 puede ser un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(pirrolidin-1-ilo) o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(imidazol-2-ilo);
- 50 e) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa hidroxi C_{1-6} alquilo, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; o

f) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$ en el que R^{14} y R^{15} son ambos hidrógeno. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}R^{11}$, R^{10} y R^{11} tienen los siguientes significados:

5 a) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$;

b) uno de R^{10} y R^{11} representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$ y el otro representa alcoxi C_{1-6} , por ejemplo $-\text{OCH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$.

10 c) uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa R^6 . R^6 puede ser un heterociclilo monocíclico de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} . R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (piridin-2-ilo) en el que el piridin-2-ilo está sustituido en la posición 3 por $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (piridin-6-ilo) en el que el piridin-6-ilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (pirimidin-2-ilo) en el que el pirimidin-2-ilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (piridin-3-ilo), $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (piridin-6-ilo) o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - (piridin-4-ilo).

15 En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}R^{11}$. En una realización uno de R^{10} y R^{11} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$.

20 En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} . En una realización, R^{12} representa hidrógeno. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

25 En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}R^{15}$. En una realización R^{12} representa hidrógeno y R^{14} y R^{15} representan cada un $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} .

30 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , R^9 representa un anillo insaturado de 5 miembros fusionado a un anillo insaturado de 6 miembros, por ejemplo un anillo furano fusionado a un anillo de piridina, o un anillo de pirrol fusionado a un anillo de piridina, en el que el anillo de pirrol está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. En una realización R^9 representa 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo.

En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 .

35 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-pirrolidinilo.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, y el heterociclilo está sustituido. Por ejemplo, el heterociclilo está sustituido con

40 a) dos halos, por ejemplo dos flúor. R^3 puede representar propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por dos flúor; o

b) un grupo ciano. R^3 puede representar propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por un grupo ciano.

45 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de oxígeno, por ejemplo morfolinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 4-morfolinilo.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo. R^3 puede representar propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-piperidinilo.

50 En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene tres heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo 1, 2, 4-triazolilo. El heterociclo puede estar sustituido por un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con -

OH y 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por $-\text{CH}_3$.

En una realización cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclo puede estar sustituido por un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar propilo sustituido con -OH y 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_3$.

En una realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , R^9 representa un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, dicho heterociclilo bicíclico puede estar sustituido por ejemplo con dos grupos =O. R^3 puede representar propilo sustituido con hidroxilo e isoindol-1,3- diona.

En una realización R^3 representa $-\text{C}_{1-6}$ alquil- $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{12}$. R^{12} puede elegirse independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NO}-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)=\text{N}-\text{O}-\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)=\text{N}-\text{O}-\text{H}$.

En una realización R^3 representa $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, donde R^{14} y R^{15} pueden ser cada uno alquilo C_{1-4} . R^3 puede ser $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En una realización R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} . R^3 puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$.

En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$. R^9 puede representar un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ y R^9 es 1-pirrolidinilo.

En una realización, R^3 representa alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 . R^9 puede representar un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo o pirimidinilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con un alquilo C_{1-4} o un sustituyente C_{1-4} alcoxi, por ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-pirimidinilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-piridinilo})$ en el que el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-piridinil})$ en el que el 2-piridinilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-piridinilo})$ en el que el 2-piridinilo está sustituido en la posición 3 por $-\text{OCH}_3$.

En una realización, R^3 representa alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 . R^9 puede representar un heterociclo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo, sustituido con un sustituyente alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-imidazolilo})$ en el que el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5\text{-imidazolilo})$ en el que el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$.

En una realización, R^3 representa alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 .

En una realización cuando R^3 representa alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-piridinilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-piridinilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-piridinil})$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-pirimidinilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-pirazinilo})$.

En una realización cuando R^3 representa alqueno C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo y el heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo sustituido por:

a) un hidroxialquilo C_{1-4} . R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 2 o 4 con $-\text{CH}_2\text{OH}$;

b) un alcoxi C_{1-4} , por ejemplo $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 o 5 con $-\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 4 o 6 con $-\text{OCH}_3$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 2, 4 o 5 con $-\text{OCH}_3$,

$\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 4 con $-\text{OCH}_3$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5\text{-pirazinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-\text{OCH}_3$,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 4 con $-\text{OCH}_3$

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 4 con $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

c) un ciano. R^3 puede representar $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 2 o 4 con ciano, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(4\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 5 o 6 con ciano;

- d) un $-NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 2 o 4 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 2 con $-NH_2$, $CH_2-C\equiv C-(2\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-pirazinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-NH_2$, $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 5 con $-NHCH_3$,
- 5 e) un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 o 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 con $-CH_3$, $CH_2-C\equiv C-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 4 con $-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-CH_2CH_3$,
- f) un alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_3$ y un $-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo $-NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 2 con $-CH_3$ y en la posición 4 con $-NH_2$;
- 10 g) un halógeno, por ejemplo $-Cl$ y un $-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo $-NH_2$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 2 con $-NH_2$ y en la posición 4 con $-Cl$,
- h) un halógeno, por ejemplo $-Br$, $-Cl$ o $-F$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-pirazinilo})$ sustituido en la posición 3 con $-Cl$, $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-pirazinilo})$ sustituido en la posición 5 con $-Cl$, $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 con $-F$, $-CH_2-C\equiv C-(5\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 6 con $-Br$;
- 15 i) un $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-piridinil})$ sustituido en la posición 4 con $-C(=O)-NH_2$;
- j) un alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(6\text{-piridinil})$ sustituido en la posición 5 con $CH_3-O-C(=O)-$, $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-pirimidinilo})$ sustituido en la posición 6 con $CH_3-OC(=O)-$;
- k) un haloalquilo C_{1-4} . R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(2\text{-piridinilo})$ sustituido en la posición 3 con $-CF_3$.
- 20 En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de azufre, por ejemplo tiazolilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(5\text{-tiazolilo})$.
- En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un fenilo opcionalmente sustituido. R^3 puede ser $-CH_2-C\equiv C-(\text{fenilo})$. El fenilo puede estar sustituido, por ejemplo con un alcoxi C_{1-4} . R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(\text{fenilo})$ donde el fenilo está sustituido en la posición 5 por $-OCH_3$.
- 25 En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo azetidínilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con:
- a) un hidroxilo y un alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-azetidínilo})$ sustituido en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y en la posición 3 por $-OH$;
- 30 b) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-azetidínilo})$ sustituido en la posición 3 por $-OH$.
- En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidínilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con:
- a) un hidroxilo y un alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-pirrolidínilo})$ sustituido en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ y en la posición 3 por $-OH$;
- 35 b) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(3\text{-pirrolidínilo})$ sustituido en la posición 3 por $-OH$.
- En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piperidínilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-piperidínilo})$. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con:
- 40 a) un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-piperidínilo})$ sustituido en la posición 4 por $-OH$;
- b) un alquilo $C_{1-4}-O-C(=O)-$. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-piperidínilo})$ sustituido en la posición 1 por $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$.
- En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo tetrahidrofuranilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-tetrahidrofuranilo})$ sustituido en la posición 3 por $-OH$.
- 45 En una realización cuando R^3 representa alquínilo C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo tetrahidropiranilo. El heterociclilo puede estar sustituido, por ejemplo con un hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-(4\text{-tetrahidropiranilo})$ sustituido en la posición 4 por $-OH$.
- 50

En una realización cuando R^3 representa alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclohexilo. R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-$ (ciclohexilo).

5 En una realización R^3 representa alquino C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 , en el que R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente estando sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes como se define aquí.

10 En una realización, R^3 representa alquino C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 , en el que R^9 representa un heterociclilo monocíclico o puenteado opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros, por ejemplo R^9 representa azetidino, pirrolidino o imidazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo.

En una realización, R^3 representa alquino C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9

En donde R^9 representa

15 - un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo.

- un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo azetidino, pirrolidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo.

- un grupo heterociclilo puente con 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo.

20 - un cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclohexilo.

En una realización, R^3 representa alquino C_{2-6} (por ejemplo, $-CH_2-C\equiv C-$) sustituido con R^9 , donde R^9 representa

- un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo,

25 - un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo piridinilo,

- un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo

- un heterociclilo monocíclico de 5 miembros aromático opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno y uno de azufre, por ejemplo tiazolilo,

30 - un heterociclo monocíclico de 4 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo azetidino,

- un heterociclo monocíclico de 5 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo pirrolidino,

35 - un heterociclo monocíclico de 5 miembros saturado opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo tetrahidrofuranilo,

- un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo tetrahidropiranilo,

- un cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo ciclohexilo o

- un grupo heterociclilo puenteado de 6 a 8 miembros, por ejemplo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo.

40 En una realización, cuando R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 , R^9 representa un grupo heterociclilo puenteado de 6 a 8 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido con $-C(=O)-O-C_4$ alquilo.

En una realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. R^3 puede representar $-CH_2-CHOHCH_2OCH_3$.

45 En una realización, R^3 representa alqueno C_{2-6} . R^3 puede representar $-CH_2-CH=CH_2$.

En una realización, R^3 representa alquino C_{2-6} . R^3 puede representar $-CH_2-C\equiv C-H$. R^3 puede representar $-C(CH_3)_2-C\equiv CH$.

En una realización R^3 representa R^{13} .

En una realización cuando R^3 representa R^{13} , R^{13} representa un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros que contiene un heteroátomo de oxígeno. R^3 puede representar 3-oxetanol.

5 En otra realización, cuando R^3 representa R^{13} , R^{13} representa un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el cicloalquilo C_{3-8} puede estar sustituido con un $NR^{14}R^{15}$ donde uno de R^{14} y R^{15} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, por ejemplo $-CH(CH_3)_2$. R^3 puede representar ciclohexanilo sustituido en la posición 4 por $-NH-CH(CH_3)_2$.

10 En una realización de la invención R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido por R^9 , en el que R^9 es un heterociclo saturado sustituido por R^{13} , en el que R^{13} es un heterociclo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo sustituido por $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} . En una realización, R^9 es piperazinilo sustituido por R^{13} , en el que R^{13} es piperidinilo sustituido por $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} .

En una realización de la invención, R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-P(=O)(OC\text{-alquilo } C_{1-6})_2$. R^3 puede representar $-CH_2CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

15 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

En otra realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

20 En otra realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2NH_2$.

25 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (2-piridinilo) .

En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (2-piridinilo) sustituido en la posición 3 por $-OCH_3$.

30 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CD_3O- , y R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo R^3 puede representar $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$.

En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (6-piridinilo) sustituido en la posición 2 por $-NH_2$.

35 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 por $-OCH_3$.

40 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH(CH_3)_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CD_3O- , y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (4-piridinilo) .

En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH(CH_3)_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y R^3 representa alquilo C_{1-6} C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

45 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y R^3 representa alquilo C_{2-6} sustituido con $-R^9$, por ejemplo $-CH_2-C\equiv C$ - (6-piridinilo) sustituido en la posición 4 por $-CH_3$.

50 En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, por ejemplo $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R^2 representa alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y R^3 representa hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CHOHCF_3$.

En una realización de la invención R^1 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_3$, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 4 y dos R^2 representan alcoxi C_{1-4} , por ejemplo CH_3O- , y dos R^2 representan

halógeno, por ejemplo F, y R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂CH₂NH(CH(CH₃)₂).

En una realización de la invención R¹ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, cada R^{1a} representa hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O- y R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂NH₂.

- 5 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) como se define aquí se selecciona entre los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 84)

3-{4-[3-(4-{7-[(ciclopropilmetil)(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil]piperazin-1-il}propan-1-ol o sal de HCl del mismo (compuesto 130)

- 10 N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 4)

2-[4-(7-[(Ciclopropilmetil)[3-(2-hidroxietoxi)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol o sal de HCl del mismo (compuesto 131)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 300)

- 15 1-(3-{(3,5-dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}propil)pirrolidin-2-ona (compuesto 132)

(3S)-1-(2-{(3,5-dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)pirrolidina-3-carbonitrilo (compuesto 133)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina (compuesto 5)

- 20 2-(4-{7-[(3,S-dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil]amino]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida o sal de HCl del mismo (compuesto 134)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 135)

- 25 N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalina-6-il}etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 136)

(2S)-3-{(3,5-dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}propano-1,2-diol (compuesto 98)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 137)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 99)

- 30 3-{(Ciclopropilmetil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-5-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 138)

1-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propano-2-ol (compuesto 139)

3-[(2-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)amino]propanonitrilo (compuesto 140)

4-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-2-metilbutano-2-ol (compuesto 141)

- 35 (2S)-1-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(2,2,2-trifluoroetilo)amino]propan-2-ol (compuesto 142)

N-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 143)

4-(2-{(3,5-dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}etil)piperazin-2-ona (compuesto 144)

- 40 (2S)-1-{(3,5-dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-3-[(1-metiletil)amino]propano-2-ol o sal de HCl del mismo (compuesto 145)

N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(pirazin-2-ilmetil)quinoxalin-6-amina (compuesto 146)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 147)

(2R*)-3-{(3,5-Dimetoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (estereoquímica)

relativa) (Compuesto 148)

(2S*)-3-{3,5-Dimetoxifenil}[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (estereoquímica relativa) (compuesto 149);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

- 5 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) como se define aquí se selecciona entre los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina (compuesto 5)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il] etano-1,2-diamina (compuesto 4)

- 10 N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 84)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 147)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 137)

- 15 N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-{3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalina-6-il}etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 136)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(1-metiletil)etano-1,2-diamina o sal de HCl del mismo (compuesto 135)

- 20 2-(4-{7-[(3,5-dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil]amino}quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida o sal de HCl del mismo (compuesto 134)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina (compuesto 300);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

- 25 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) como se define aquí se selecciona entre los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-Dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina (compuesto 5)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 4)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 84);

- 30 un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) como se define aquí se selecciona entre los siguientes compuestos o es uno de los siguientes compuestos:

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]propano-1,3-diamina; (compuesto 93)

2-(4-{7-[(3,5-Dimetoxifenil){2-[(1-metiletil)amino]etil]amino}quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-1-il)etanol; (Compuesto 691)

- 35 N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-(3-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}etano-1,2-diamina; (compuesto 678)

N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-piridin-2-il)prop-2-in-1-il)quinoxalin-6-amina; compuesto 691)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(3-metoxipiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 652)

- 40 N-[3,5-bis[(²H₃)metiloxi]fenil]-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-(²H₄)etano-1,2-diamina; (compuesto 618)

N-[3-(6-aminopiridin-2-il)prop-2-in-1-il]-N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 689)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(4-metoxipirimidin-2-il)prop-2-in-1-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-amina;

(compuesto 688)

N-[3,5-bis[(²H₃)metiloxi]fenil]-3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]-N-(3-piridin-4-ilprop-2-yn-1-il)quinoxalin-6-amina; (compuesto 653)

5 1-[(3,5-dimetoxifenil)-{3-[1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il}amino]-3-metoxipropan-2-ol; o su sal de ácido clorhídrico; (compuesto 657)

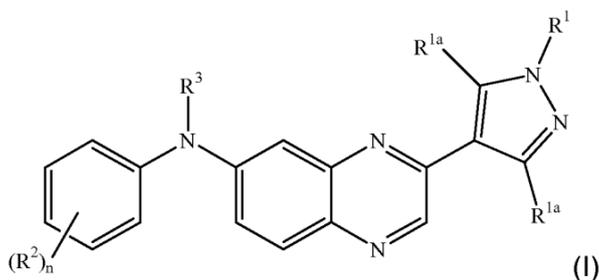
N-(3,5-dimetoxifenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[3-(4-metilpiridin-2-il)prop-2-in-1-il]quinoxalin-6-amina; (compuesto 634)

3-[[3-[1-(3-aminopropil)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-6-il]{3,5-dimetoxifenil}amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; o un enantiómero de los mismos (compuesto 660 y 661)

10 N-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina (compuesto 687);

un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



15 Incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente, isomérica de los mismos, en la que n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆alquilo en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O) con R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆alquilo sustituido con R⁶, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃;

25 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con di(alquilo C₁₋₄)amino y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor;

30 cada R² se selecciona independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, R¹³, 4alcoxi sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula -O-(C(R¹⁷)₂)p-O- en la que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor y p representa 1 o 2;

35 R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquino C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -C(=O)-C₁₋₆alquilo, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, C₁₋₆alcoxi C₁₋₆alquilo en el que cada C₁₋₆alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con y R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², -S(=O)₂-NR⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, C₂₋₆alkynyl sustituido con R⁹, hidroxialquilo C₁₋₆alcoxi, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂

R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

5 hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

10 R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dichos cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente están sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH(=O)-NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆;

20 R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, dichos cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, naftilo o heterociclilos monocíclicos o bicíclicos de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alquilo sustituido con -NH-S(=O)₂-C₁₋₄alquilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶; o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

35 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

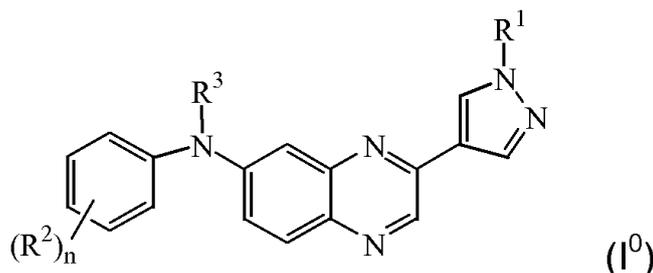
45 R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -NR¹⁴R¹⁵

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino;

50 R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

los N-óxidos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I⁰):



Incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

5 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, S(=O)₂-N¹⁴N¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃;

10 cada R² se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ o -C(=O)-NR⁷R⁸;

15 R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹³, o alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-;

25 R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con -S(=O)₂-haloC₁₋₆alquilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ o alquilo C₁₋₆ sustituido con R¹³;

30 R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dichos cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo, heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente están sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado de ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidrohaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

35 R⁷ y R⁸ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆;

40 R⁹ representa cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, fenilo o un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, dichos cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, ario o un heterociclilo de 3 a 12 miembros heterociclilo monocíclico o bicíclico estando cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄-C(=O)-, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, alcoxi C₁₋₄, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹⁶, fenilalquilo C₁₋₆ en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶, un heterociclilo monocíclico

50

aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R¹⁶; o cuando dos de los sustituyentes de R⁹ están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

- 5 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁴R¹⁵, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂ haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

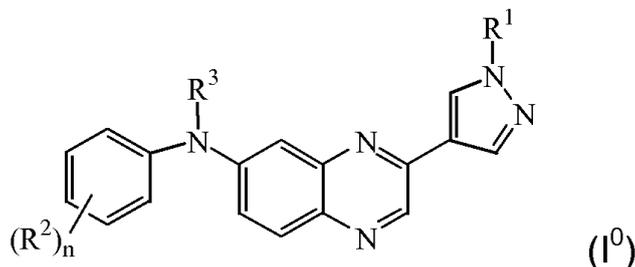
- 15 R¹³ representa cicloalquilo C₃₋₈ o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o -NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁴ y R¹⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino;

- 20 R¹⁶ representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR¹⁴R¹⁵ o C(=O) NR¹⁴R¹⁵;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I⁰):



Incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

- 25 n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ representa hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂,

alqueno C₂₋₄, por ejemplo -CH₂-CH=CH₂,

- 30 Hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH o CH₂ o CH₂CHOHCH₂OH, haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂F, CH₂CH₂CH₂Cl o CH₂CH₂Br,

Alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃,

alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, por ejemplo -CH₂CH₂NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂CH₃,

- 35 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, por ejemplo -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NHCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₃, -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₂CH₂OH or -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-(pirrolidin-1-ilo), -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂-S(=O)₂-CH₃,

-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -S(=O)₂-CH₃

-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, por ejemplo -S(=O)₂-N(CH₃)₂

- 40 alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃

- alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH₃,
- R⁶, por ejemplo 4-piperidinilo, 2-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrofuranilo, 3-azetidino sustituido en la posición 1 por -CH₂CH₂OH, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -S(=O)₂CH₃, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₃,
- 5 alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, por ejemplo metilo o etilo cada uno sustituido con 4-piperidinil, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo o 4-tetrahidropiranilo; propilo sustituido con morfolinilo donde el morfolinilo está unido al propilo a través del heteroátomo N; metilo, etilo o propilo cada uno sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₃, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂OH, 4-piperazinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂CH₂OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 por -OH, 1-piperidinilo sustituido en la posición 1 por -O-CH₃; metilo sustituido con 2-tiofenilo sustituido en la posición 5 con cloro; metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)- y en la posición 4 por -OH,
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, por ejemplo -C(CH₃)₂-C(=O)-(piperazin-4-(piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 por (CH₃)₃C-OC(=O)-, -CH₂-C(=O)-(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 por -OH, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, por ejemplo -CH₂CHOHCH₂- sustituido con 1-piperidinilo,
- 15 alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, por ejemplo -CH₂Si(CH₃)₃, o
- cianoalquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CH₂CN;
- cada R² se selecciona independientemente entre
- 20 hidroxilo,
- halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo,
- ciano,
- alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃
- alqueno C₂₋₄, por ejemplo -CH=CH₂
- 25 alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, (CH₃)₂CHO-, CH₃CH₂O-, CD₃O-,
- Hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂OH,
- Hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂OH,
- Haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo -CF₃
- Haloalcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂F, CHF₂O- o -OCF₃,
- 30 alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃,
- R¹³, por ejemplo 2-dioxolanilo,
- alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, por ejemplo -OCH₂C₃H₅,
- C(=O)-R¹³, por ejemplo -C(=O)-(1-pirrolidinilo),
- alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo -CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂ o CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃),
- 35 alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo -OCH₂CH₂NH₂,
- NR⁷R⁸, por ejemplo -NHCH₃ o -N(CH₃)₂,
- C(=O)-NR⁷R⁸, por ejemplo -C(=O)-NHCH₃, o
- dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes y juntos forman un radical de fórmula -O-(C(R¹⁷)₂)_p
- O en el que R¹⁷ representa hidrógeno y p representa 1;
- 40 R³ representa
- alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂
- hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂CHOHCH₂CH₃, -CH₂CHOHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂CHOHCH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CD₂CD₂OH, -CD₂CD₂CD₂OH, o-

- CH(CH₃)CH₂OH, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CHOHCF₃,
- haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F o -CH₂CH₂I, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH(CF₃)-O-C(=O)CH₃, hidroxialquinilo C₂₋₆, por ejemplo CH₂-C≡C-CH₂OH o -CH₂-C≡C-C(CH₃)₂OH,
- 5 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)- alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂CH-C(=O)-CH₂-,
- alcoxi C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃ o -CH₂CHOHCH₂OCH₃,
- alcoxi C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH(-O-C(=O)CH₃)CH₂OCH₃,
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂-C₃H₅ o -CH₂C₆H₉,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con ciclopropilo sustituido con -CH₂OH, CH₃CH₂-O-C(=O)-4-piridinilo,
- metilo sustituido con 5-isoxazolilo que está sustituido en la posición 3 con -CH₃, o sustituido con 3-isoxazolilo que está sustituido en la posición 5 por -CH₃,
- etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo, metilo sustituido con 3-morfolinilo, metilo sustituido con 6-morfolinilo,
- 15 etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 por -CH₃,
- metilo sustituido con 2-morfolinilo que está sustituido en la posición 4 por -CH₂-C₆H₅ metilo sustituido por 3-morfolinilo sustituido en la posición 5 por dos -CH₃, metilo sustituido por 6-morfolinilo sustituido en la posición 4 por -CH(CH₃)₂, metilo sustituido con 6-morfolinilo sustituido en la posición 3 por =O y en la posición 4 por CH(CH₃)₂,
- 20 metilo sustituido con 2-morfolinilo sustituido en la posición 4 por -CH₂-C₆H₅, metilo sustituido con 2-tetrahidrofuranilo, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo, o 4-tetrahidropirranilo,
- metilo sustituido con 3-oxetanilo que está sustituido en la posición 3 por -CH₃,
- metilo sustituido con 3-oxetanilo sustituido en la posición 3 por -CH₂NHCH(CH₃)₂,
- metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinilo o propilo sustituido con 4-piridinilo
- metilo o propilo sustituido con 2-pirimidinilo,
- 25 metilo sustituido con 3-piridinilo que está sustituido en la posición 6 por cloro o metilo sustituido con 2-piridinilo que está sustituido en la posición 6 por bromo,
- propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 4 por -CH₃, propilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 3 por -OCH₃, metilo sustituido con 2-piridinilo sustituido en la posición 6 por -OCH₃, metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 por -CH₂NH₂, metilo sustituido con 6-piridinilo sustituido en la posición 2 por -NHCH₃,
- 30 propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por -OCH₃, metilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en las posiciones 4 y 6 por -OCH₃, propilo sustituido con 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por -OH, metilo sustituido con 3-piperazinilo,
- metilo sustituido con 3-piperazinilo,
- 35 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por -C(=O)-CH₃, etilo sustituido con 1-piperazinilo sustituido en la posición 4 con -CH₂C(=O)NH-CH(CH₃)₂.
- etilo o propilo sustituido con 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con azetidino,
- propilo sustituido con 1-azetidino que está sustituido en la posición 3 por dos flúor,
- 40 propilo sustituido con 1-azetidino que está sustituido en la posición 3 por un -OH, etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo,
- propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por dos flúor o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por un flúor,
- propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂Cl,
- 45 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por -OH,

- etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por =O,
 propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por -S(=O)₂-CH₃,
 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -NH₂,
- 5 etilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -N(CH₃)₂, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -NHCH₃,
- etilo o propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con -CH₃; b) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 y la posición 5 con -CH₃; o c) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con dos -CH₃,
- etilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con -C(=O)OH,
- 10 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂OH o con pirrolidinilo que está sustituido con -C(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂OH,
- propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por 1-piperidinilo, o b) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 por -CH₃,
- etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por -CN,
- 15 propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂CN, o etilo sustituido con 1-pirrolidinilo sustituido en la posición 2 por -CH₂CN,
- propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂NH-S(=O)₂-CF₃,
- metilo o etilo sustituido por a) 2-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 1 por (CH₃)₃C-O-C(=O)- o b) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por CH₃-O-C(=O)-, metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 por 2-piridinilo sustituido en la posición 3 por -OCH₃ o metilo sustituido con 3-pirrolidinilo sustituido en la posición 1 por 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por -OCH₃,
- 20 metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por dos flúor,
- metilo o etilo sustituido por a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por un -OH o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por un -OH,
- 25 etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 o la posición 4 por -NH₂,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -N(CH₃)₂,
- metilo, etilo o propilo sustituido por a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₃, b) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 2 y la posición 6 por -CH₃, c) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por -CH(CH₃)₂, d) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por -CH₃, e) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 y en la posición 5 por -CH₃,
- 30 etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -C(CH₃)₂OH, b) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -CH₂CH₂OH, c) 1-piperidinilo que está sustituido en el 4 por -CH₂OH, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 con -CN,
- 35 metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por CH₃CH₂-O-C(=O)-, o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por (CH₃)₃C-O-C(=O),
- metilo sustituido con 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -OH y en la posición 1 por (CH₃)₃CO-C(=O)-,
- metilo sustituido con 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -OCH₃ y en la posición 1 por (CH₃)₃C-O-C(=O)-,
- 40 metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -OCH₃ o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -OCH₃,
- propilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por -CF₃,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 por -C(=O)-NH₂, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 por -C(=O)-NH₂, etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por =O, o propilo sustituido por 1-piperidinilo sustituido en la posición 2 por =O,
- 45

- etilo sustituido con 1-piperidinilo sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 metilo sustituido con 4-piperidinilo sustituido en la posición 1 por 2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$,
 etilo, propilo o butilo sustituido con isoindol-1,3-diona, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -sustituido con isoindolil-1,3,-diona,
 etilo sustituido con 2-oxa-6-azaespiro[3.3.]heptano,
- 5 etilo sustituido con 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano,
 metilo sustituido con 2-tiofenilo,
 metilo sustituido con 2-tiofenilo que está sustituido en la posición 5 por cloro,
 metilo sustituido con 4-tiazolilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_3$,
 etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo,
- 10 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$,
 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 etilo o propilo sustituido con a) 1-piperazinilo que está sustituido en las posiciones 3 y 5 por $-\text{CH}_3$ o b) 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_3$,
 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 3 por $=\text{O}$,
- 15 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$
 metilo sustituido con 2-piperazinilo sustituido en la posición 1 y 4 por metilfenilo en el que el fenilo está sustituido en la posición 4 por CH_3O , etilo sustituido con 5-tetrazolilo,
 metilo sustituido con a) 2-(1,3,3-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 por $-\text{NH}_2$ o b) 2-(1,3,3-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 por $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
- 20 metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazolilo o 2-imidazolilo, metilo sustituido con 3-pirazolilo o 5-pirazolilo,
 metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-imidazolilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_3$, b) 3-pirazolilo que está sustituido en las posiciones 1 y 5 por $-\text{CH}_3$, c) 1-imidazolilo que está sustituido en las posiciones 2 y 5 por $-\text{CH}_3$, d) 1-imidazolilo que está sustituido en las posiciones 2 y 4 por $-\text{CH}_3$, e) 2-imidazolilo que está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$ o f) 2-imidazolilo que es sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 5 por $-\text{CH}_3$ etilo sustituido con 1-pirazolilo sustituido en la posición 3 por $-\text{CH}_3$
- 25 metilo sustituido con 4-pirazolilo sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$ metilo sustituido con 2-imidazolilo sustituido en la posición 3 por $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y en la posición 5 por $-\text{CH}_3$, metilo sustituido con 5-pirazolilo sustituido en la posición 2 por 2-tetrahidropirano o metilo sustituido con 3-pirazolilo sustituido en la posición 1 por 2-tetrahidropirano metilo sustituido con 2-imidazolilo que está sustituido en la posición 1 por $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
- 30 metilo sustituido con 4-(1, 2, 3-triazolilo),
 metilo sustituido con a) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o b) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 etilo sustituido con 1-(1, 2, 4-triazolilo),
- 35 etilo o propilo sustituido con 1-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por $-\text{CH}_3$,
 etilo o propilo sustituido con 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por $-\text{CH}_3$,
 etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo que está sustituido en la posición 2 por $=\text{O}$, metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 por $=\text{O}$, metilo sustituido con 5-oxazolidinilo sustituido en la posición 2 por $=\text{O}$ y en la posición 3 por $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
- 40 propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo que está sustituido en la posición 1 por dos grupos $=\text{O}$,
 etilo sustituido con 1-homopiperazinilo,
 etilo sustituido con homomorfolinilo,

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,

metilo sustituido con fenilo que está sustituido en la posición 2, 3 o 4 por cloro, cianoalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ (piperidina-3-ilo) donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_5\text{H}_9$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(2,2,6,6\text{-tetrametil-piperidina-4-ilo})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{piperidina-4-ilo})$ donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 por $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(\text{tetrahidrofurano-2-ilo})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(\text{piridin-6-ilo})$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$;

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,

20 uno de R^{10} y R^{11} representa $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y el otro representa $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ en el que el fenilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$, o

25 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHOHCF}_3$;

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOH}$.

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_3$ o $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{NH}_2$,

30 alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) sustituido con alcoxi C_{1-6} -alquilo- $\text{C}_{1-6}-\text{C}(=\text{O})-$, por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, C_{1-6} -alquilo sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{pirrolidin-1-ilo})$ o $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{imidazol-2-ilo})$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{piridin-2-ilo})$ en el que el pirimidin-2-ilo está sustituido en la posición 3 por $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{piridin-6-ilo})$ en donde el piridin-2- está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{pirimidin-2-ilo})$ en el que el pirimidin-2-ilo está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{piridin-3-ilo})$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{piridin-6-ilo})$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{piridin-4-ilo})$,

40 alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{OC}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

45 alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con R^9 y opcionalmente sustituido con $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , R^9 representa 1 H-pirrolo [3,2-b]piridinilo, 1-metil-1 H-pirrolo[3,2,b]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , por ejemplo

propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-pirrolidinilo,

50 propilo sustituido con $-\text{OH}$ y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por dos flúor,

- propilo sustituido con -OH y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por un grupo ciano,
propilo sustituido con -OH y 4-morfolinilo,
propilo sustituido con -OH y 1-piperidinilo,
5 propilo sustituido con -OH y 2-(1,2,4-triazolilo) sustituido en la posición 3 por -CH₃, propilo sustituido con -OH y 1-imidazolilo sustituido en la posición 2 por -CH₃, propilo sustituido con -OH e isoindol-1,3-diona,
-alkilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², por ejemplo -CH₂C(CH₃)₂=N-O-H, -CH₂C(CH₂OCH₃)=N-O-H o -CH₂C(CH(CH₃)₂)=N-O-H-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, por ejemplo -S(=O)₂-N(CH₃)₂, alkilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alkilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂-S(=O)₂-CH₃, alkilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, por ejemplo
-CH₂C(=O)NH₂,
10 -CH₂C(=O)NHCH₃,
-CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂OCH₃,
-CH₂C(=O)-NH-CH₂CH₂-(pirrolidin-1-ilo) o -CH₂C(=O)-NH-CH₂CH₂-(imidazol-2-ilo), -CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂NH₂,
15 alkilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, por ejemplo -CH₂C(=O)-R⁹ y R⁹ es 1-pirrolidinilo, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo, -CH₂CH=CH-(2-pirimidinilo), -CH₂CH=CH-(2-pirimidinilo) en el que el 2-pirimidinilo está sustituido en la posición 4 por -OCH₃, -CH₂CH=CH-(2-piridinilo) en el que el 2-piridinilo está sustituido en la posición 4 por -CH₃ o -CH₂CH=CH-(2-piridinilo) en el que el 2-piridinilo está sustituido en la posición 3 por -OCH₃,
alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂C≡C-(2-imidazolilo) en el que el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por -CH₃ o -CH₂-C≡C-(5-imidazolilo) donde el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por -CH₃, -CH₂-C≡C-(4-piridinilo), -CH₂-C≡C-(3-piridinilo), -CH₂-C≡C-(2-piridinil), -CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo), -CH₂-C≡C-(6-pirazinilo)-CH₂-C≡C-(6-piridinil) sustituido en la posición 2 o 4 con -CH₂OH, -CH₂-C≡C-(4-piridinilo) sustituido en la posición 6 con -OCH₃, -CH₂-C≡C-(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 o 5 con -OCH₃,
20 -CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 o 6 con -OCH₃,
-CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 2, 4 o 5 con -OCH₃,
25 -CH₂-C≡C-(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con -OCH₃,
-CH₂-C≡C-(5-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con -OCH₃,
-CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con -OCH₂CH₃,
-C(CH₃)₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con -OCH₃,
-CH₂-C≡C-2-pirimidinilo sustituido en la posición 4 con -OCH(CH₃)₂;
30 -CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 o 4 con ciano,
-CH₂-C≡C-(4-piridinilo) sustituido en la posición 5 o 6 con ciano;
-CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 2 o 4 con -NH₂,
-CH₂-C≡C-(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con -NH₂,
35 -CH₂-C≡C-(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -NH₂, -CH₂-C≡C-(3-pirazinilo) sustituido en la posición 6 con -NH₂, -CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con -NHCH₃,
-CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 3 o 4 con -CH₃,
-CH₂-C≡C-(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -CH₃, -CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 4 con -CH₃, -CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con -CH₂CH₃,
-CH₂-C≡C-(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con -CH₃ y en la posición 4 con -NH₂,
40 -CH₂-C≡C-(6-pirimidinilo) sustituido en la posición 2 con -NH₂ y en la posición 4 con -Cl,
-CH₂-C≡C-(2-pirazinilo) sustituido en la posición 3 con -Cl, -CH₂-C≡C-(3-pirazinilo) sustituido en la posición 5 con -Cl,
-CH₂-C≡C-(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -F, -CH₂-C≡C-(5-piridinilo) sustituido en la posición 6 con -Br;
-CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 4 con -C(=O)-NH₂;

-CH₂-C≡C-(6-piridinilo) sustituido en la posición 5 con CH₃-O-C(=O)-, -CH₂-C≡C-(2-pirimidinilo) sustituido en la posición 6 con CH₃-O-C(=O)-;

-CH₂-C≡C-(2-piridinilo) sustituido en la posición 3 con -CF₃,

-CH₂-C≡C-(5-tiazolil),

5 -CH₂-C≡C-(fenilo),

-CH₂-C≡C-(fenilo) donde el fenilo está sustituido en la posición 5 por -O-CH₃,

-CH₂-C≡C-(3-azetidino) sustituido en la posición 1 por C(CH₃)₃-O-C(=O) - y en la posición 3 por -OH,

-CH₂-C≡C-(3-azetidino) sustituido en la posición 3 por -OH,

-CH₂-C≡C-(3-pirrolidinilo) sustituido en la posición 1 por C(CH₃)₃-O-C(=O)- y en la posición 3 por -OH,

10 -CH₂-C≡C-(3-pirrolidinil) sustituido en la posición 3 por -OH,

-CH₂-C≡C-(4-piperidinilo),

-CH₂-C≡C-(4-piperidinilo) sustituido en la posición 4 por -OH,

-CH₂-C≡C-(4-piperidinilo) sustituido en la posición 1 por C(CH₃)₃-O-C(=O) -,

-CH₂-C≡C-(4-tetrahidrofurano) sustituido en la posición 3 por -OH,

15 -CH₂-C≡C-(4-tetrahidropirano) sustituido en la posición 4 por -OH,

-CH₂-C≡C-(ciclohexilo),

alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, R⁹ representa un grupo heterociclilo puenteado de 6 a 8 miembros, por ejemplo 2,5 - diazabicyclo [2.2.1] heptano opcionalmente sustituido con -C(=O)-O-alquilo, alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CHOHCH₂OCH₃,

20 alqueno C₂₋₆, por ejemplo -CH₂-CH=CH₂

alquino C₂₋₆, por ejemplo -CH₂-C≡C-H o -C(CH₃)₂-C≡C-H,

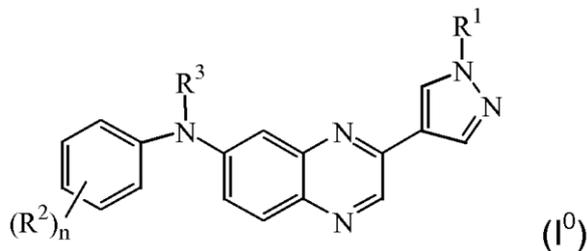
alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-C(=O)-, por ejemplo -CH₂-C(=O)-CH₂OCH₃, o

R¹³, por ejemplo 3-oxetano, ciclohexano sustituido en la posición 4 por -NH-CH(CH₃)₂,

25 alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que R⁹ es un heterociclilo saturado sustituido con R¹³, en el que R¹³ es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo sustituido por -C(=O)-alquilo C₁₋₆. En una realización, R⁹ es piperazino sustituido por R¹³, en el que R¹³ es piperidino sustituido por -C(=O)-alquilo C₁₋₆,

alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que R⁹ es un heterociclilo saturado sustituido con R¹³, en el que R¹³ es un heterociclilo saturado que está opcionalmente sustituido, por ejemplo sustituido por -C(=O)-alquilo C₁₋₆. En una realización, R⁹ es piperazino sustituido por R¹³, en el que R¹³ es piperidino sustituido por -C(=O)-alquilo C₁₋₆.

30 En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I⁰):



Incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3;

R¹ representa hidrógeno,

35 alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃, -CD₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂,

- alquenilo C₂₋₄, por ejemplo -CH₂-CH=CH₂
- hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH o CH₂CHOHCH₂OH, haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂F, CH₂CH₂CH₂Cl o CH₂CH₂Br,
- 5 alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂CH₃,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, por ejemplo -CH₂CH₂NH₂ o -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH-S(=O)₂N(CH₃)₂,
- 10 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, por ejemplo -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NHCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₃ -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₂CH₂OH o -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃ o -C(CH₃)₂C(=O)NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂-C(=O)-NH-CH₂-CH₂- (pirrolidin-1-ilo), -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂-S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, por ejemplo -S(=O)₂-N(CH₃)₂,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂S(=O)₂-CH₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂NH-S(=O)₂-CH₃,
- 15 R⁶, por ejemplo 2-tetrahidropiraniilo, 3-azetidiniilo sustituido en la posición 1 por -CH₂CH₂OH, 4-piperidiniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperidiniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -S(=O)₂CH₃,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, por ejemplo metilo o etilo cada uno sustituido con 4-piperidiniilo, 4-piperaziniilo, 1-pirrolidiniilo o 4-tetrahidropiraniilo; propilo sustituido con morfoliniilo donde el morfoliniilo está unido al propilo a través del heteroátomo N; metilo, etilo o propilo cada uno sustituido con 4-piperidiniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperidiniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₃, 4-piperaziniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)-, 4-piperaziniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂OH, 4-piperaziniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con -CH₂CH₂CH₂OH, 1-piperidiniilo sustituido en la posición 1 por -OH, 1-piperidiniilo sustituido en la posición 1 por -O-CH₃; metilo sustituido con 2-tiofeniilo sustituido en la posición 5 con cloro; metilo sustituido con 4-piperidiniilo sustituido en el átomo de nitrógeno con (CH₃)₃C-O-C(=O)- y en la posición 4 por -OH,
- 20 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, por ejemplo -C(CH₃)₂-C(=O)-(piperazin-4-ilo), -C(CH₃)₂=O(piperazin-4-ilo) sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 por C(CH₃)₃-O-C(=O)-, -CH₂-C(=O)-(pirrolidin-1-ilo) sustituido en la posición 3 por -OH,
- hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, por ejemplo -CH₂CHOHCH₂- sustituido con 1-piperidiniilo; o
- alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, por ejemplo -CH₂Si(CH₃)₃;
- 30 cada R² se selecciona independientemente entre
- halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo,
- ciano,
- alquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₃,
- alquenilo C₂₋₄, por ejemplo -CH=CH₂,
- 35 alcoxi C₁₋₄, por ejemplo CH₃O-, (CH₃)₂CHO-, CH₃CH₂O-, CD₃O-, hidroxialquilo C₁₋₄, por ejemplo -CH₂OH, hidroxialcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂OH, haloalcoxi C₁₋₄, por ejemplo -OCH₂CH₂F o CHF₂O-,
- R¹³, por ejemplo 2-dioxolaniilo,
- alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃,
- alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, por ejemplo -OCH₂C₃H₅,
- 40 -C(=O)-R¹³, por ejemplo -C(=O)-(1-pirrolidiniilo),
- alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂ o -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃),
- alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, por ejemplo -OCH₂CH₂NH₂, -NR⁷R⁸, por ejemplo -NHCH₃, o
- C(=O)-NR⁷R⁸; por ejemplo -C(=O)-NHCH₃;
- R³ representa
- 45 alquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o -CH₂CH(CH₃)₂, hidroxialquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂OH,

-CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂CHOHCH₂CH₃, -CH₂CHOHCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂CHOHCH₂OH o -CH₂C(CH₃)₂OH,

hidroxialcoalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CHOHCF₃,

haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂CH₂CH₂Cl o -CH₂CH₂CH₂CH₂Cl,

5 alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂CH-C(=O)-CH₂-,

alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, por ejemplo -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃ o -CH₂CHOHCH₂OCH₃,

alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂-C₃H₅ o -CH₂C₅H₉,

alquilo C₁₋₆ sustituido con ciclopropilo sustituido por -CH₂OH o CH₃CH₂-O-C(=O)-

10 metilo sustituido con 5-isoxazolilo que está sustituido en la posición 3 con -CH₃. o sustituido con 3-isoxazolilo que está sustituido en la posición 5 por -CH₃,

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo

etilo o propilo sustituido con 4-morfolinilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 por -CH₃

metilo sustituido con 2-morfolinilo que está sustituido en la posición 4 por -CH₂-C₆H₅

15 metilo sustituido con 2-tetrahidrofurano, 2-dioxolano, óxido de etileno, 2-furanilo o 4-tetrahidropiranilo,

metilo sustituido con 3-oxetanilo que está sustituido en la posición 3 por -CH₃.

metilo sustituido con 3-piridinilo o 2-pirazinilo.

metilo sustituido con 3-piridinilo que está sustituido en la posición 6 por cloro o metilo sustituido con 2-piridinilo que está sustituido en la posición 6 por bromo,

20 etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por -C(=O)-CH₃,

etilo o propilo sustituido con 1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina,

alquilo C₁₋₆ sustituido con azetidino,

25 propilo sustituido por 1-azetidino que está sustituido en la posición 3 por dos flúor, propilo sustituido por 1-azetidino que está sustituido en la posición 3 por un -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo o 2-pirrolidinilo,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por dos flúor o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por un flúor,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂Cl,

30 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por -OH,

etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por =O,

propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por -S(=O)₂-CH₃,

35 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -NH₂, etilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -N(CH₃)₂, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 con -NHCH₃,

etilo o propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con -CH₃; b) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 y la posición 5 con -CH₃; o c) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con dos -CH₃,

etilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 con -C(=O)OH,

40 etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por -CH₂OH o con pirrolidinilo que está sustituido con -C(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂OH,

propilo sustituido con a) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por 1-piperidinilo, o b) 1-pirrolidinilo que

- está sustituido en la posición 3 por 4-morfolinilo sustituido en las posiciones 2 y 6 por $-\text{CH}_3$,
- etilo o propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 3 por $-\text{CN}$, propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_2\text{CN}$,
- propilo sustituido con 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_2\text{NH-S(=O)}_2\text{-CF}_3$,
- 5 metilo o etilo sustituido por a) 2-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 1 por $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$ o b) 1-pirrolidinilo que está sustituido en la posición 2 por $\text{CH}_3\text{-O-C(=O)-}$
- metilo, etilo o propilo sustituido con 4-piperidinilo o 1-piperidinilo,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por dos flúor,
- 10 metilo o etilo sustituido por a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por un $-\text{OH}$ o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por un $-\text{OH}$,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 o la posición 4 por $-\text{NH}_2$,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
- 15 metilo, etilo o propilo sustituido por a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_3$, b) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 2 y la posición 6 por $-\text{CH}_3$, c) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 con $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, d) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por $-\text{CH}_3$, e) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 y la posición 5 por $-\text{CH}_3$,
- etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, b) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, c) 1-piperidinilo que está sustituido en el 4 por $-\text{CH}_2\text{OH}$, etilo o propilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 con $-\text{CN}$,
- 20 metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-}$, o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 1 por $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$,
- metilo sustituido con 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{OH}$ y en la posición 1 por $(\text{CH}_3)_3\text{CO-C(=O)-}$,
- 25 metilo sustituido con 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$ y en la posición 1 por $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$,
- metilo o etilo sustituido con a) 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$ o b) 4-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{OCH}_3$,
- propilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CF}_3$,
- etilo sustituido con 1-piperidinilo que está sustituido en la posición 3 por $-\text{C(=O)-NH}_2$,
- 30 etilo, propilo o butilo sustituido con isoindol-1,3-diona,
- etilo sustituido con 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano,
- etilo sustituido con 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano,
- metilo sustituido con 2-tiofenilo,
- 35 metilo sustituido con 2-tiofenilo que está sustituido en la posición 5 por cloro, metilo sustituido con 4-tiazolilo que está sustituido en la posición 2 por $-\text{CH}_3$,
- etilo o propilo sustituido con 1-piperazinilo,
- etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$,
- etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
- 40 etilo o propilo sustituido con a) 1-piperazinilo que está sustituido en las posiciones 3 y 5 por $-\text{CH}_3$ o b) 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{CH}_3$,
- etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 3 por $=\text{O}$,
- etilo sustituido con 1-piperazinilo que está sustituido en la posición 4 por $-\text{C(=O)-C}_3\text{H}_5$.
- etilo sustituido con 5-tetrazolilo,

metilo sustituido con a) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 por $-NH_2$ o b) 2-(1,3,4-oxadiazolilo) que está sustituido en la posición 5 por $NH-CH_2CH_2OH$,

metilo, etilo o propilo sustituido con 1-pirazolilo o 2-imidazolilo,

- 5 metilo, etilo o propilo sustituido con a) 1-imidazolilo que está sustituido en la posición 2 por $-CH_3$, b) 3-pirazolilo que está sustituido en las posiciones 1 y 5 por $-CH_3$, c) 1-imidazolilo que está sustituido en las posiciones 2 y 5 por $-CH_3$, d) 1-imidazolilo que está sustituido en las posiciones 2 y 4 por $-CH_3$, e) 2-imidazolilo que está sustituido en la posición 1 por $-CH_3$ o f) 2-imidazolilo que es sustituido en la posición 1 por $-CH_2CH_3$, metilo sustituido con 2-imidazolilo que está sustituido en la posición 1 por $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metilo sustituido con 4-(1, 2, 3-triazolilo),

- 10 metilo sustituido con a) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 por $-CH_2CH_2OH$ o b) 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 2 por $-CH_2OH$,

metilo sustituido con 4-(1,2,3-triazolilo) que está sustituido en la posición 1 por $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$, etilo o propilo sustituido con 3-oxazolidinilo que está sustituido en la posición 2 por $=O$,

propilo sustituido con 4-tiomorfolinilo que está sustituido en la posición 1 por dos grupos $=O$,

- 15 etilo sustituido con 1-homopiperazinilo,

$-CH_2-C_6H_5$,

metilo sustituido con fenilo que está sustituido en la posición 2, 3 o 4 por cloro,

- 20 alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR_{10}R_{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ o $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ o $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-(piperidin-3-ilo)$ donde el piperidinilo es sustituido en la posición 1 por $-CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ o $-CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo)$, $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2-(tetrahydrofurano-2-ilo)$, $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ o $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2NH-(piperidin-4-ilo)$ donde el piperidinilo está sustituido en la posición 1 por $-S(=O)_2NH_2$,

- 30 alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ o $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$,

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos halógenos y $-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CHFCH_2NH_2$,

- 35 alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ o $CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$, C_{1-6} alquilo sustituido con $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2-C(=O)NH_2$, $-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)NHCH_3-CH_2-(pirrolidin-1-ilo)$ o $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-(imidazol-2-il)$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2OH$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con carboxilo, por ejemplo $-CH_2C(=O)OH$ o $-CH_2CH_2C(=O)OH$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-OC(=O)-NR^{10}R^{11}$, por ejemplo $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{12}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$,

- 40 alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR_2-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, por ejemplo $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^9 , por ejemplo

propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo,

- 45 propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo en el que el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por dos flúor, propilo sustituido con $-OH$ y 1-pirrolidinilo donde el 1-pirrolidinilo está sustituido en la posición 3 por un grupo ciano, propilo sustituido con $-OH$ y 4-morfolinilo,

propilo sustituido con $-OH$ y 1-piperidinilo,

propilo sustituido con $-OH$ y isoindol-1,3-diona,

alquilo $C_{1-6}-C(R^{12})=N-O-R^{12}$, por ejemplo $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$, $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$ o $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H$

alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, por ejemplo

-CH₂C(=O)NH₂,

-CH₂C(=O)NHCH₃,

-CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂OCH₃,

- 5 -CH₂C(=O)-NH-CH₂CH₂-(pirrolidin-1-il) o -CH₂C(=O)-NH-CH₂CH₂-(imidazol-2-il), -CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)-NHCH₂CH₂NH₂,

alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, por ejemplo -CH₂C(=O)-R⁹ y R⁹ es 1-pirrolidinilo, C₂₋₆alkynyl sustituido con R⁹, por ejemplo -CH₂-C≡C-(2-imidazolilo) en el que el 2-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por -CH₃ o -CH₂-C≡C-(5-imidazolilo) en el que el 5-imidazolilo está sustituido en la posición 1 por -CH₃,

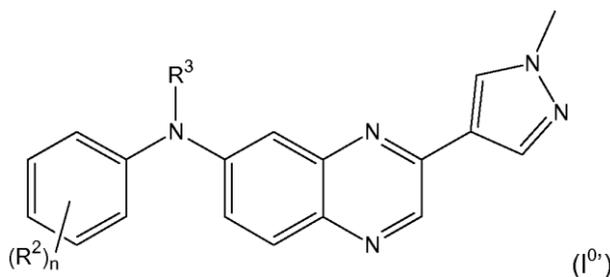
- 10 alqueno C₂₋₆, por ejemplo -CH₂-CH=CH₂,

alquino C₂₋₆, por ejemplo -CH₂-C≡C-H,

alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆-C(=O)-, por ejemplo -CH₂-C(=O)-CH₂OCH₃, o R¹³.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I⁰) es un compuesto de fórmula (I^{0'}):

15

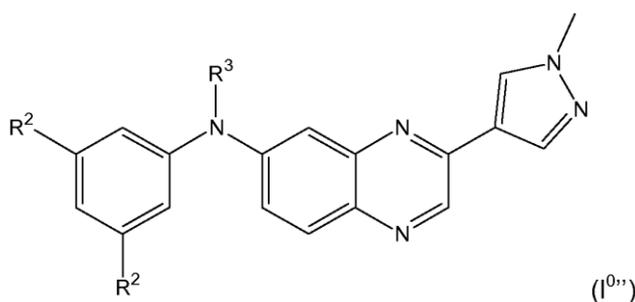


incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, donde n, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I⁰) es un compuesto de fórmula (I^{0''}):

20

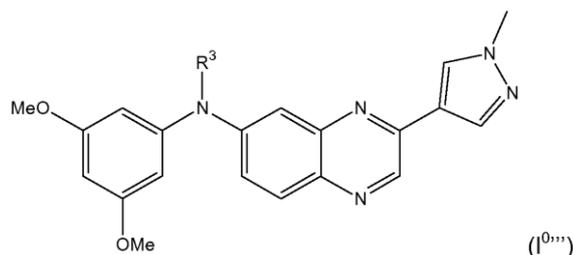


incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos,

En donde R² y R³ son como se definen en el presente documento.

- 25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I⁰) es un compuesto de fórmula (I^{0'''})



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en el que R³ es como se define aquí.

- 5 Una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I^{0'''}) en la que R³ es como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, en particular como se define en las páginas 86 línea 20 a página 92 línea 17.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto en el que R^{1a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de fluro; Y el otro R^{1a} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de fluro; y en el que n, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

10

En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto en el que cada R^{1a} se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de fluro; y el otro R^{1a} se selecciona de alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquilo C₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de fluro; y en la que n, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

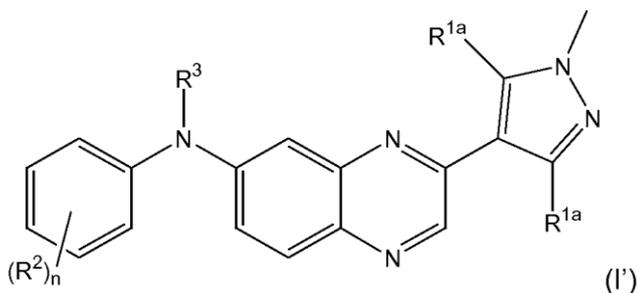
15

- 20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto en el que cada R^{1a} es hidrógeno; y en el que n, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

En una realización, cada grupo alquilo dentro de la definición de R³ es un grupo alquilo C₁₋₄.

En una realización, cada grupo alquilo dentro de la definición de R³ es un grupo alquilo C¹⁻⁶ lineal, en particular un grupo alquilo C₁₋₄ lineal.

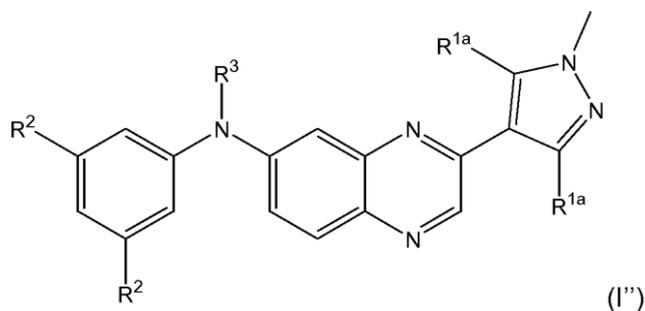
- 25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I')



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, donde n, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento.

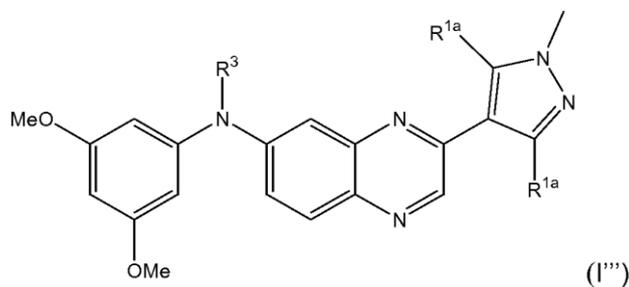
- 30 En una realización el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'')



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, donde R^{1a} , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''')



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

y un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos, en el que R^{1a} y R^3 es como se define aquí.

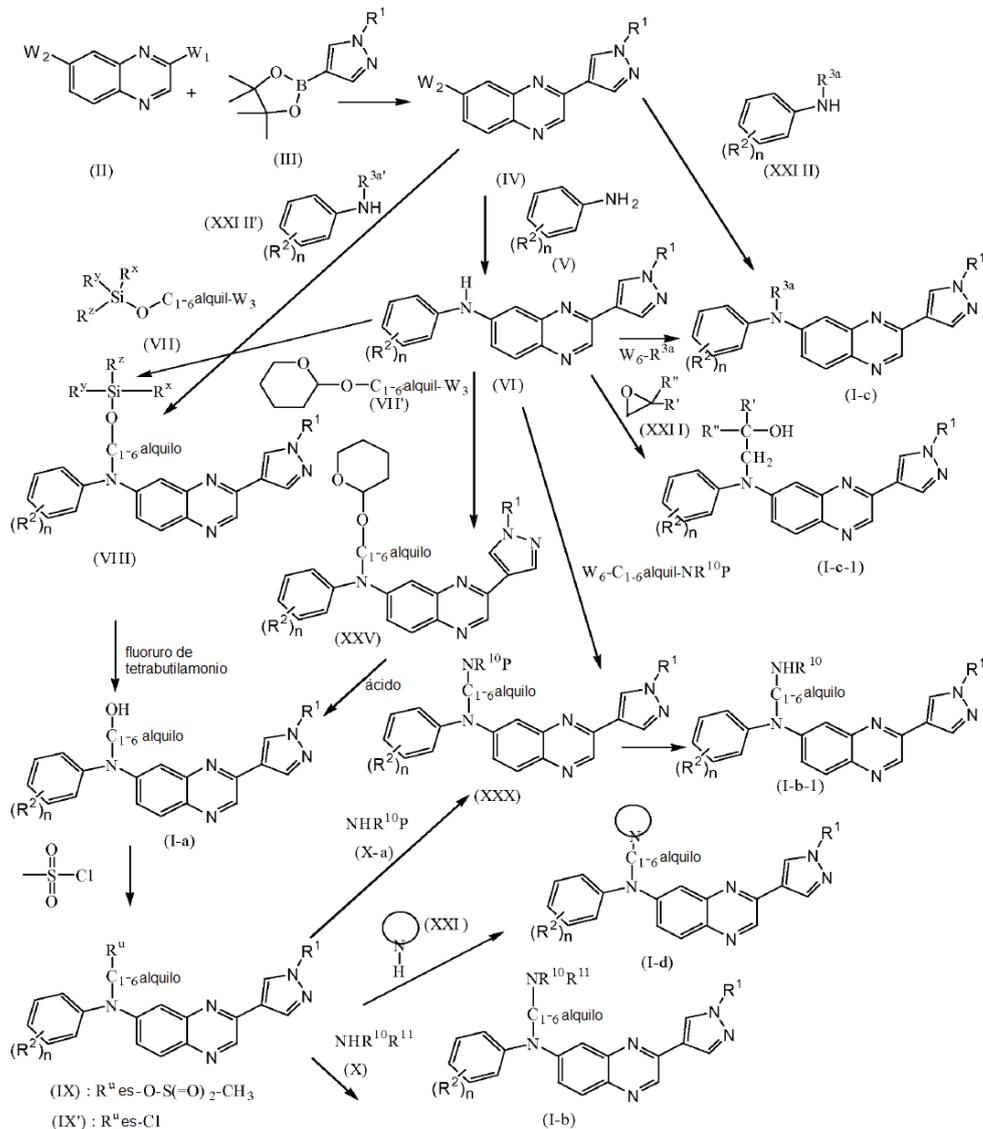
- 10 En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I⁰), (I^{0'}), (I^{0''}) o (I^{0'''}) en el que cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} lineal. En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I⁰), (I^{0'}), (I^{0''}) o (I^{0'''}) en el que cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} . En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (I⁰), (I^{0'}), (I^{0''}) o (I^{0'''}) en el que cada grupo alquilo dentro de la definición de R^3 es un grupo alquilo C_{1-4} lineal.
- 15 Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para un sustituyente se puede combinar con cada preferencia, realización y ejemplo generales y específicos para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes como se definen aquí y que todas estas realizaciones son abarcadas por esta solicitud.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

- 20 En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se definen aquí.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

Esquema 1



En el esquema 1, se prepara un compuesto intermedio de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) en donde W₁ y W₂ representan cada uno independientemente un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo y similares, con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua. Se puede preparar un intermedio de fórmula (II) en donde W₁ es cloro y W₂ es bromo haciendo reaccionar 7-bromo-2-(1H)-quinoxalinona con oxiclorigo de fósforo, o alternativamente con clorigo de tionilo y N,N-dimetilformamida en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo tolueno. Un compuesto intermedio de fórmula (IV) también puede prepararse haciendo reaccionar 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina con un intermedio W₁₀-R¹ en el que W₁₀ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares. Un compuesto intermedio de fórmula (IV) en el que el sustituyente R¹ lleva un grupo protector adecuado se puede preparar de acuerdo con el mismo protocolo, pero en el que se hace reaccionar 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina con un intermedio W₁₀-R¹-P en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃. El compuesto intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar adicionalmente en una etapa siguiente con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido o Cs₂CO₃, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VI). Dicho intermedio de fórmula (VI) puede hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (VII) en donde W₃

representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y donde R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo, por ejemplo R^x y R^y representan CH_3 y R^z representa $C(CH_3)_3$ o fenilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII). Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) o compuestos intermedios de fórmula (VIII) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) o un compuesto intermedio de fórmula (IV) en el que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado con un intermedio de fórmula (XXIII') en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} -O-Si(R^x)(R^y)(R^z) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II), un ligando adecuado, tal como por ejemplo el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano. Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa -alquilo C_{1-6} -OH, representados por la fórmula (I-a) o compuestos de fórmula (I-a) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado, por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Este tipo de reacción también puede realizarse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético o HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano. Alternativamente, un intermedio de fórmula (VI) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (VII') en donde W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXV) que puede entonces desprotegerse en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o isopropanol, para dar un compuesto de fórmula (I-a). Los compuestos de fórmula (I-a) o compuestos de fórmula (I-a) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado se pueden hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, diisopropiletanamina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano, para dar como resultado un intermedio de fórmula (IX) (derivado de mesilato) o un intermedio de Fórmula (IX') (derivado de cloruro) o intermedios de fórmula (IX) o (IX') en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Los intermedios de fórmula (IX) o (IX') pueden hacerse reaccionar después con un intermedio de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $NR^{10}R^{11}$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-b) o compuestos de fórmula (I-b) en la que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado. Esta reacción puede realizarse opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, K_2CO_3 , Na_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidinona, un alcohol adecuado, por ejemplo 1-butanol y similares. Este tipo de reacción también se puede realizar con una sal adecuada del intermedio de fórmula (X), por ejemplo, sal de HCl del intermedio de fórmula (X), o se puede realizar en la presencia de yoduro de potasio. De esta manera se pueden obtener compuestos en los que R^3 representa yodoalquilo C_{1-6} . Los compuestos de fórmula (I-b) en los que el sustituyente R^1 lleva un grupo protector adecuado pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I-b) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R^9 , estando dicho anillo representado por la fórmula (XXI) o una sal adecuada de un intermedio de fórmula (XXI), en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, o un alcohol, por ejemplo 1-butanol, opcionalmente en la presencia de yoduro de potasio o una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , K_2CO_3 o trietilamina, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-d). Los intermedios de fórmula (IX) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (X-a) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilacetamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXX) que puede desprotegerse a un compuesto de fórmula (I-b-1) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano o un alcohol, por ejemplo metanol. Los compuestos intermedios de fórmula (XXX) también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} - $NR^{10}P$ en el que W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, y P es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. Alternativamente, los compuestos de fórmula (1-d) o (1-b-1) también pueden prepararse haciendo reaccionar respectivamente un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -N-ciclo o W_6 -alquilo C_{1-6} - NHR^{10} donde W_6 es como se definió anteriormente.

Los intermedios de fórmula (VI) pueden reaccionar con W_6-R^{3a} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, y R^{3a} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Cs_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-c). De esta manera, también se pueden preparar compuestos de fórmula (I-c) en la que R^3 representa $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ haciendo reaccionar un

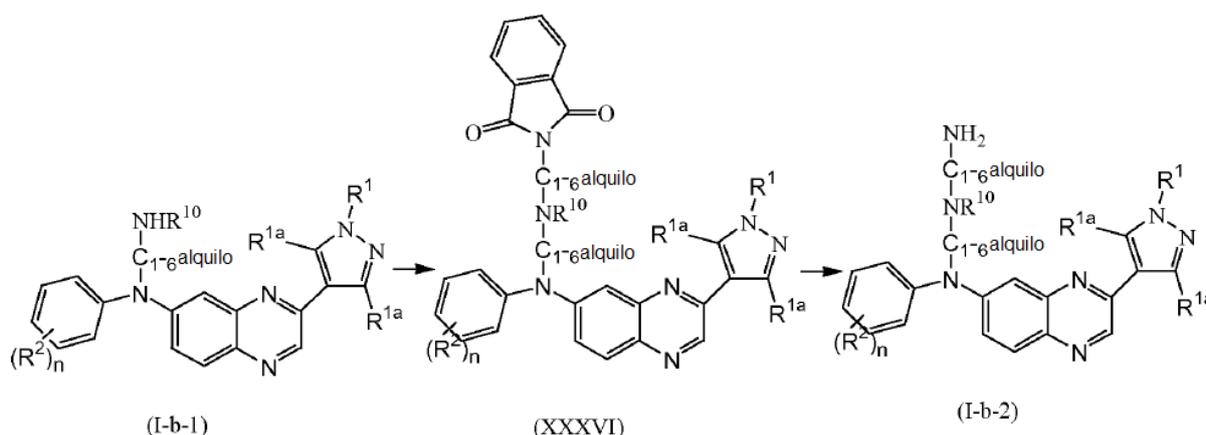
compuesto intermedio de fórmula (VI) con cloruro de dimetilsulfamilo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

5 Compuestos de fórmula (I-c) en la que R^{3a} representa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')(\text{R}'')$ en el que R' representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y R'' representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos por Fórmula (I-c-1), puede prepararse haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, Cs_2CO_3 o hidróxido de potasio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o agua.

10 Los intermedios de fórmula (IV) también pueden reaccionar con un intermedio de fórmula (XXIII) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butoxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, dando como resultado un compuesto de fórmula (I-c).

15 Los compuestos de fórmula (I-b) en la que R^{11} es alquilo C_{1-6} sustituido con amino, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (I-b-2), pueden prepararse también de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1A.

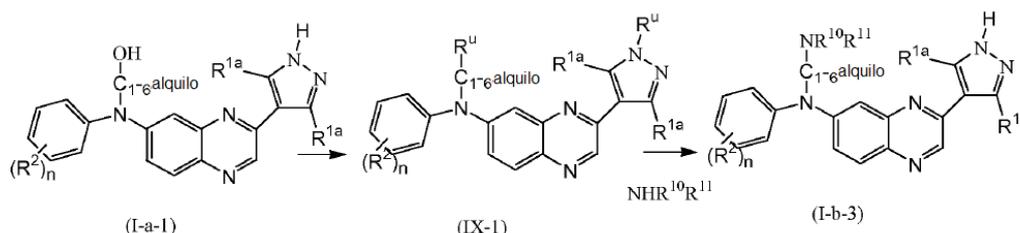
Esquema 1A



20 En el Esquema 1A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-b-1) con N-(3-bromopropil)ftalimida en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) que puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-b-2) por reacción con hidrazina en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I-b) en la que R^1 es hidrógeno, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (I-b-3) que pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema de reacción 1A1.

Esquema 1A1



25 En el Esquema 1A1, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (I-a-1) con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo

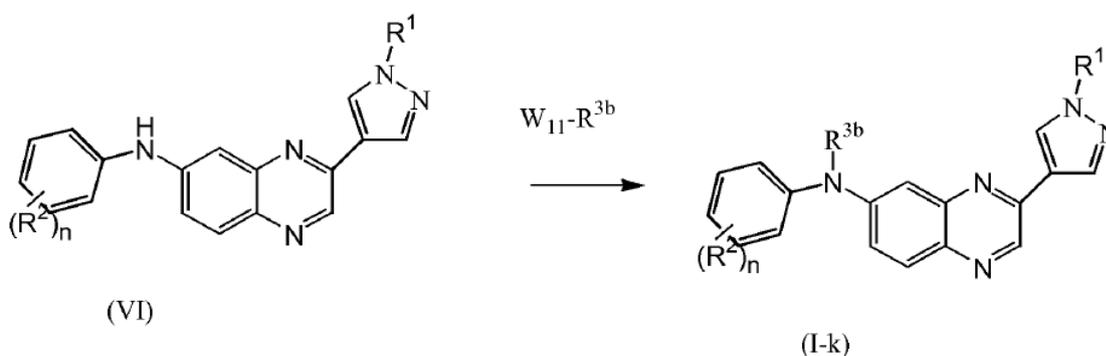
diclorometano dando como resultado un intermedio de fórmula (IX-1) en la que R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, que se convierte en un compuesto de fórmula (I-b-3) por reacción con un intermedio de fórmula (X) en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

5 Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la materia reconocer en qué condición y para cuales definiciones de R^{1a} en las reacciones del Esquema 1a y del Esquema 1a1 un grupo protector ser apropiado para las reacciones que se van a llevar a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^{1a} puede protegerse con un tert-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} puede estar protegido con un grupo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

10 También se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquínilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (I-k), pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción 1B.

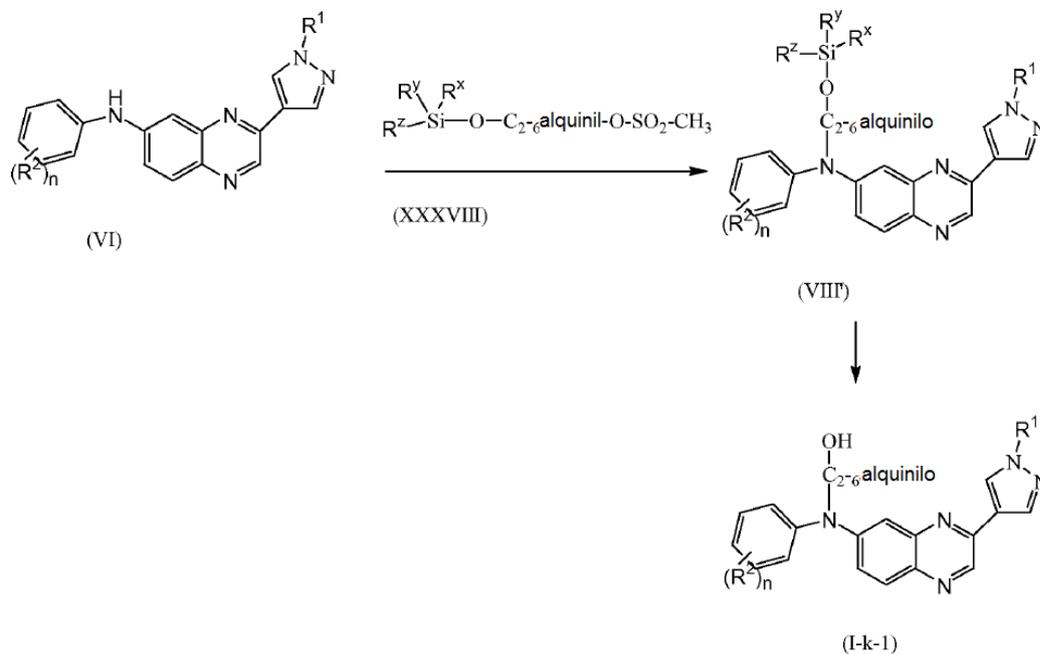
Esquema 1B



15 En el Esquema 1B, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula $W_{11}-R^{3b}$ en la que R^{3b} representa alquínilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. El intermedio $W_{11}-R^{3b}$ en la que W_n representa $-O-S(=O)_2-CH_3$, se puede preparar haciendo reaccionar el correspondiente derivado de alcohol con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o 4-dimetilaminopiridina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

20

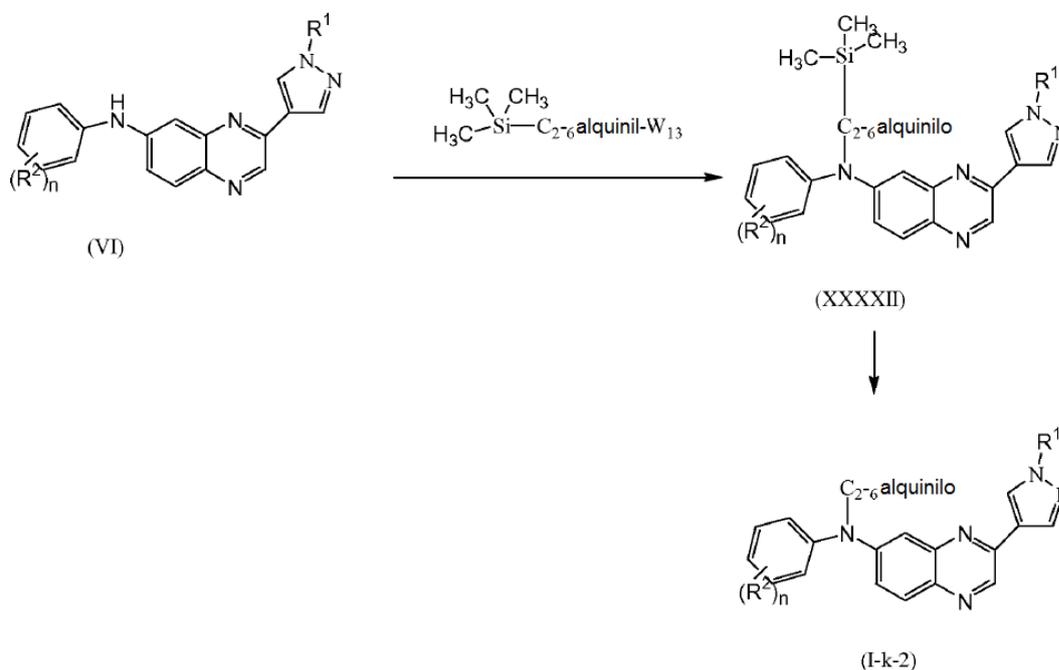
Los compuestos de fórmula (I-k), en la que R^{3b} representa alquínilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, pudiendo representarse dichos compuestos por la fórmula (I-k-1), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1C.

Esquema 1C

5 En el Esquema 1C, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con un intermedio de fórmula (XXXVIII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'), que se convierte en un compuesto de fórmula (I-k-1) por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I-k), en la que R^{3b} representa alquino C_{2-6} , pudiendo representarse dichos compuestos por la fórmula (I-k-2), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1D.

Esquema 1D

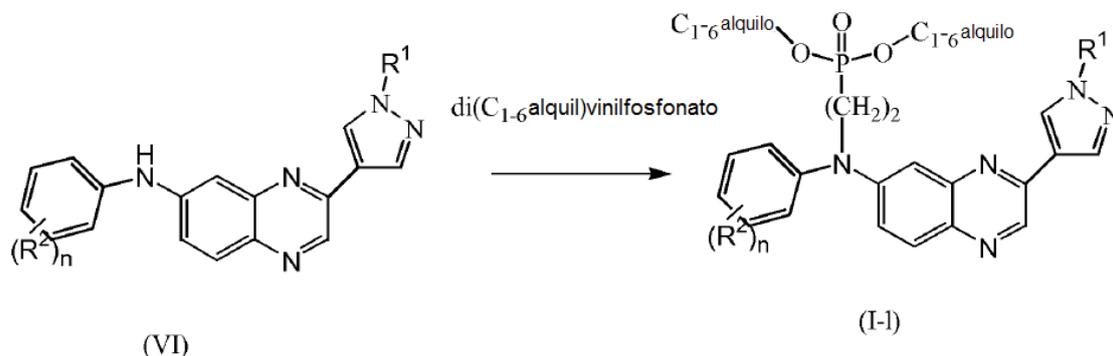


5

En el Esquema 1D, se prepara un compuesto de fórmula (I-k-2) desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXXII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares. Dicho intermedio de fórmula (XXXII) se puede preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con $\text{W}_{13}-\text{C}_{2-6}$ alquilil-Si(CH₃)₃ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa etilo sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{alquil})_2$, pudiendo representarse dichos compuestos de fórmula (II), pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1E.

Esquema 1E



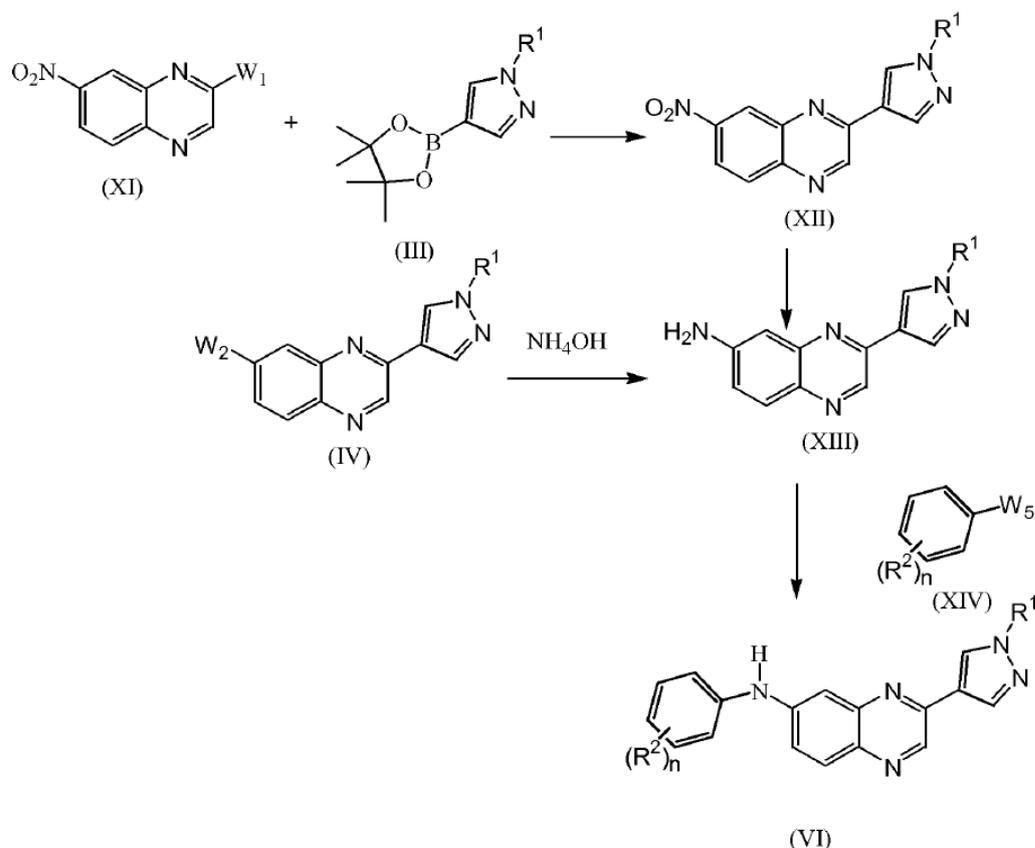
10

En el esquema 1E, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (VI) con di(alquilo C_{1-6})vinilfosfonato en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo dando como resultado un compuesto de fórmula (I-1).

15

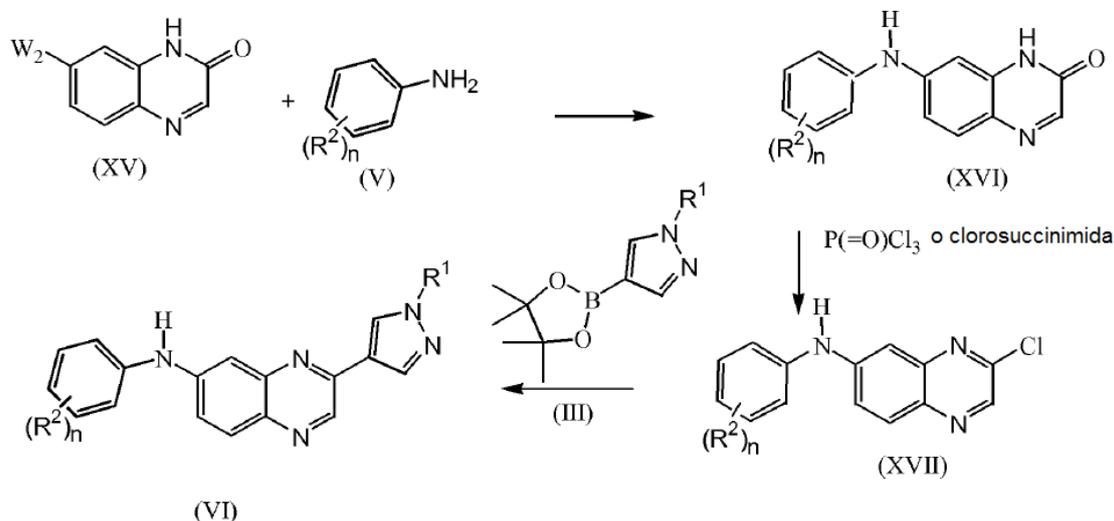
Los compuestos intermedios de fórmula (VI) también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 2 siguiente.

Esquema 2



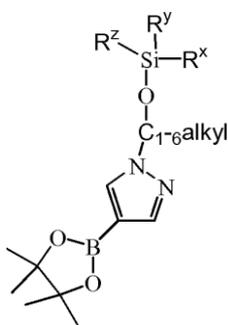
- En el Esquema 2, se prepara un intermedio de fórmula (XII) haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XI) en donde W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro y similares, con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 , y un disolvente o disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua. El producto intermedio de fórmula (XII) se hidrogena en un paso siguiente a un intermedio de fórmula (XIII) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo níquel, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos.
- Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV) con NH_4OH en la presencia de Cu_2O . En una etapa siguiente, el compuesto intermedio de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (XIV) en donde W_5 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VI). Esta reacción también se puede realizar en la presencia de $Pd_2(dba)_3$ como catalizador, Xphos como ligando, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, butanol.
- Los compuestos intermedios de fórmula (IV) en la que R^1 es hidrógeno pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (IV) en la que R^1 es distinto de hidrógeno, estando representado dicho R^1 por R^1 , por reacción con $W_{14}-R^1$ en el que W_{14} es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.
- Los compuestos intermedios de fórmula (VI) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 3.

Esquema 3



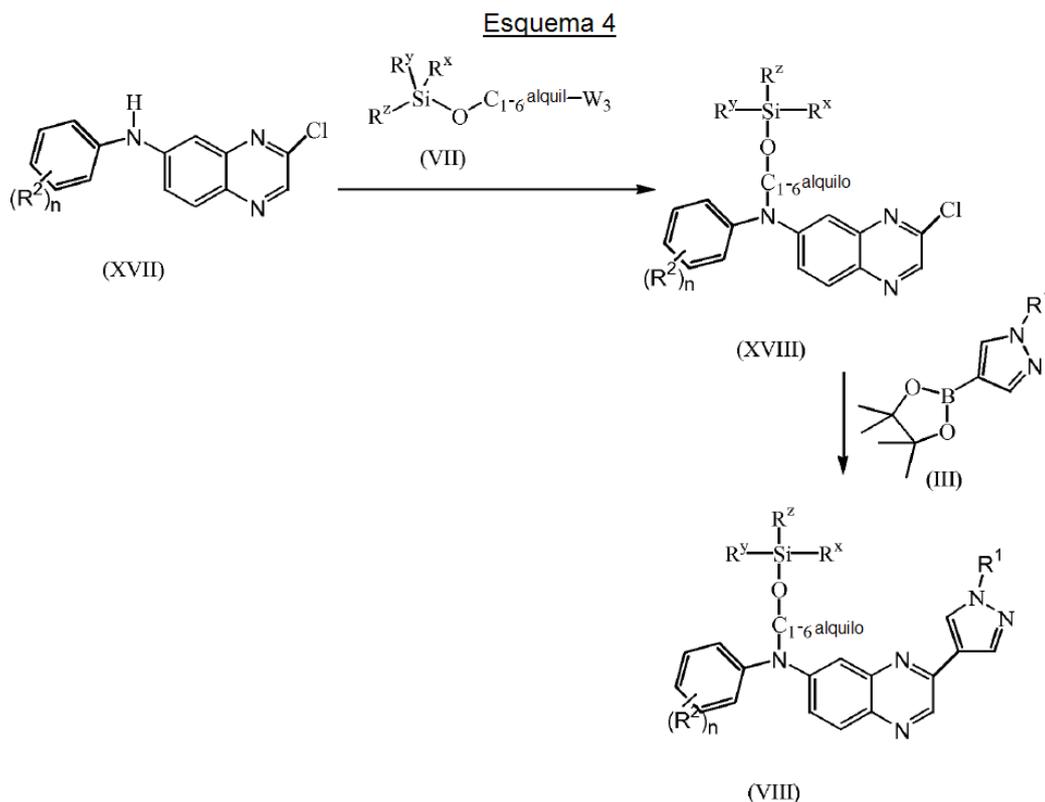
En el Esquema 3, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (XV) con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XVI). En una etapa siguiente, el compuesto intermedio de fórmula (XVI) se hace reaccionar con $P(=O)Cl_3$ o clorosuccinimida, opcionalmente en la presencia de un disolvente, tal como por ejemplo acetonitrilo, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XVII) que se convierte en un intermediario de fórmula (VI) por reacción con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , opcionalmente en la presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter.

En la reacción anterior, un compuesto intermedio de fórmula (III) puede reaccionar en su forma protegida, tal como por ejemplo



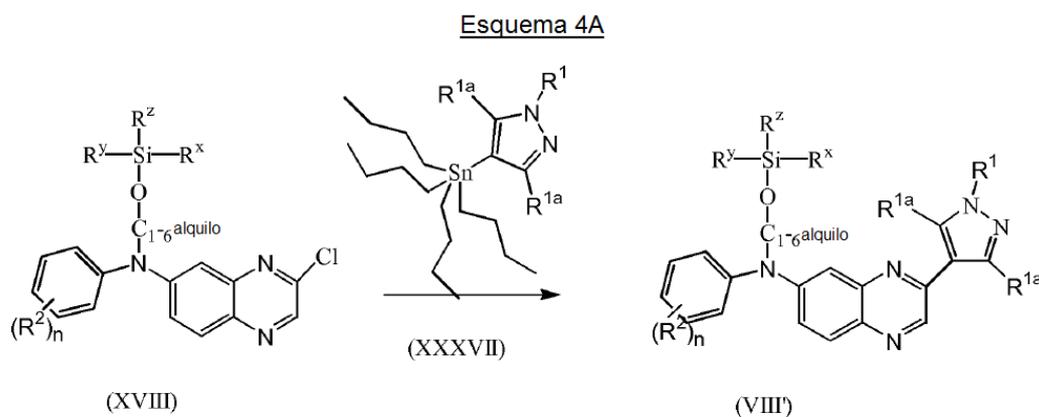
El intermedio protegido resultante de fórmula (VI) se puede convertir en el alquilo C_{1-6} -OH desprotegido mezclado por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dicho alquilo C_{1-6} -OH puede convertirse en alquilo C_{1-6} - NH_2 haciendo reaccionar primero el alquilo C_{1-6} -OH con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, seguido de la reacción del intermedio obtenido con di-tert-butyliminocarboxilato en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, seguido de reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4.



En el Esquema 4, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (XVII) con un intermedio de fórmula (VII) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XVIII). El compuesto intermedio de fórmula (XVIII) se puede entonces hacer reaccionar con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃, una base adecuada, tal como por ejemplo K₃PO₄, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo o S-Phos, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua o mezclas de los mismos.

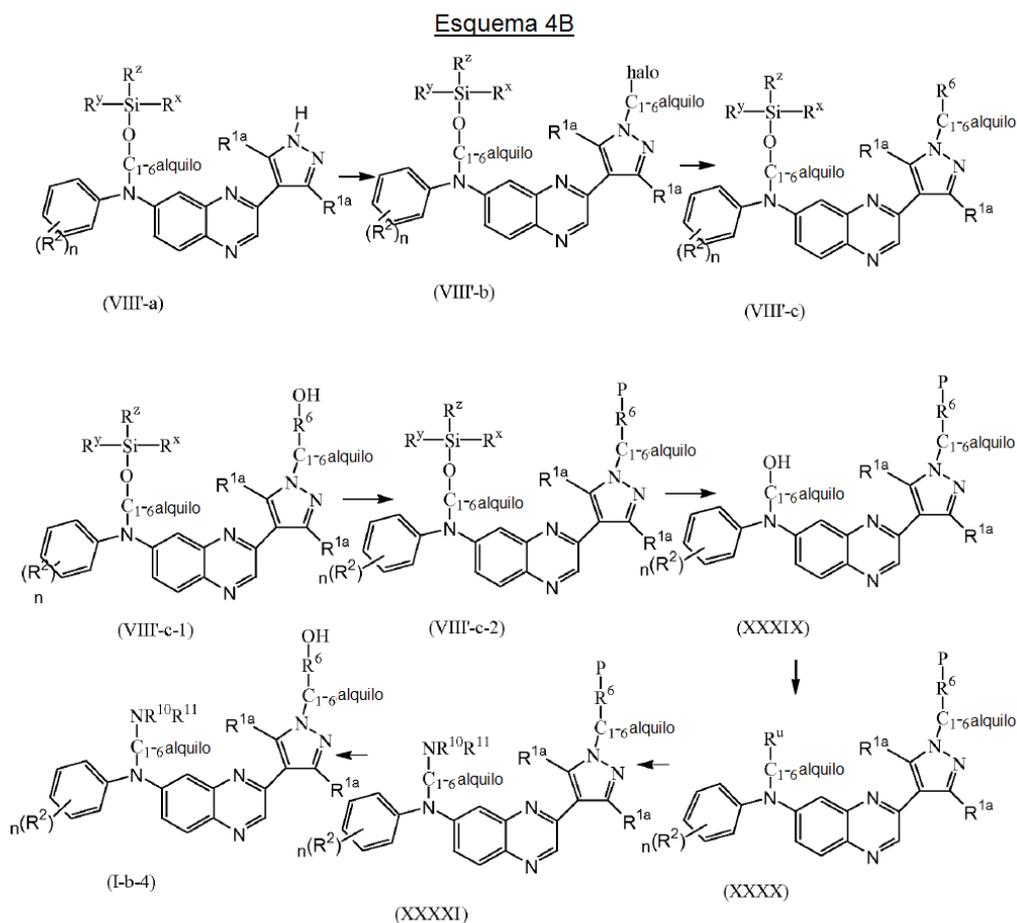
Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4A.



En el Esquema 4A, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (XVIII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXVII) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y un

disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno.

Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') se pueden hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 4B.



- 5 En el Esquema 4B, los intermedios de fórmula (VIII') en la que R^1 representa hidrógeno, siendo representados dichos intermedios por la fórmula (VIII'-a), pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII') en la que R^1 representa haloalquilo C_{1-6} , siendo dichos intermedios representado por la fórmula (VIII'-b) por reacción con W_{12} -halo alquilo C_{1-6} en el que W_{12} representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida. Dichos intermedios de fórmula (VIII'-b) pueden ser convertidos en un intermedio de fórmula (VIII'-c) en la que R^1 representa un R^6 opcionalmente sustituido, por reacción con R^6 opcionalmente sustituido en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Cuando en un intermedio de fórmula (VIII'-c) el R^6 lleva un grupo hidroxilo como en un intermedio de fórmula (VIII'-c-1), entonces dicho grupo hidroxilo puede estar protegido por un grupo protector adecuado P, tal como para $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con alquilo $C_{1-6}-C(=O)-W_{12}$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, 4-dimetilaminopiridina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (VIII'-c-2) que puede convertirse en un intermedio de fórmula (XXXIX) mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dicho intermedio de fórmula (XXXIX) se puede convertir en un intermedio de fórmula (XXXX) por reacción con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, que puede ser convertido en un intermedio de fórmula (XXXXI) por reacción con un intermedio de fórmula (X) en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo. Dicho intermedio de fórmula (XXXXI) se puede desproteger entonces en un compuesto de fórmula (I-b-4) en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares.
- 10
- 15
- 20
- 25

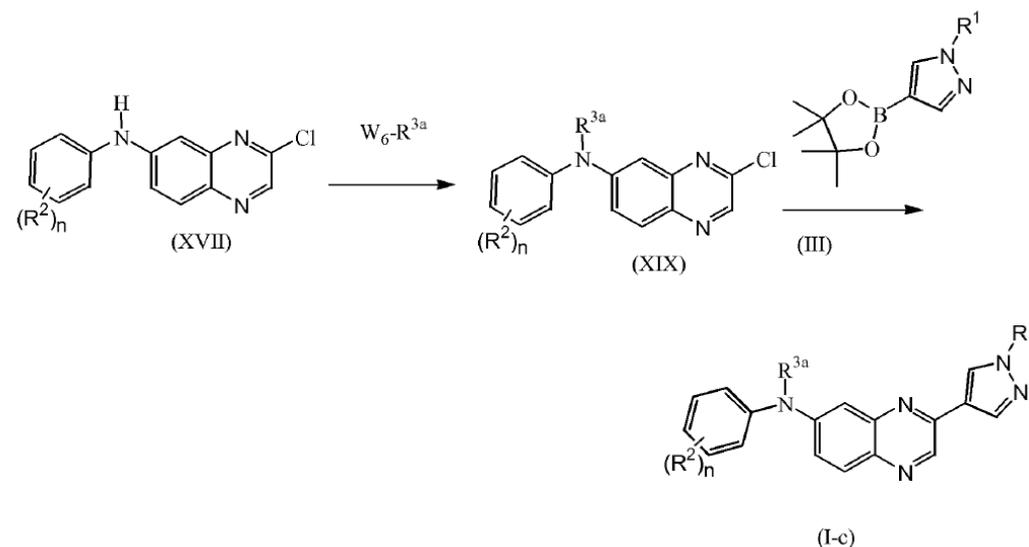
Los compuestos intermedios de fórmula (VIII') también pueden hacerse reaccionar para preparar compuestos de la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción presentados en el Esquema 1. Se considera que está

dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer en qué condición y para las cuáles definiciones de R^{1a} un grupo protector puede ser apropiado para las reacciones que deben llevarse a cabo. Por ejemplo, un grupo hidroxilo dentro de la definición de R^{1a} puede protegerse con un tert-butildimetilsililo; un grupo NH dentro de la definición de R^{1a} puede estar protegido con un grupo $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

- 5 También se considera que está dentro del conocimiento de la persona experta en la técnica reconocer las reacciones de desprotección apropiadas.

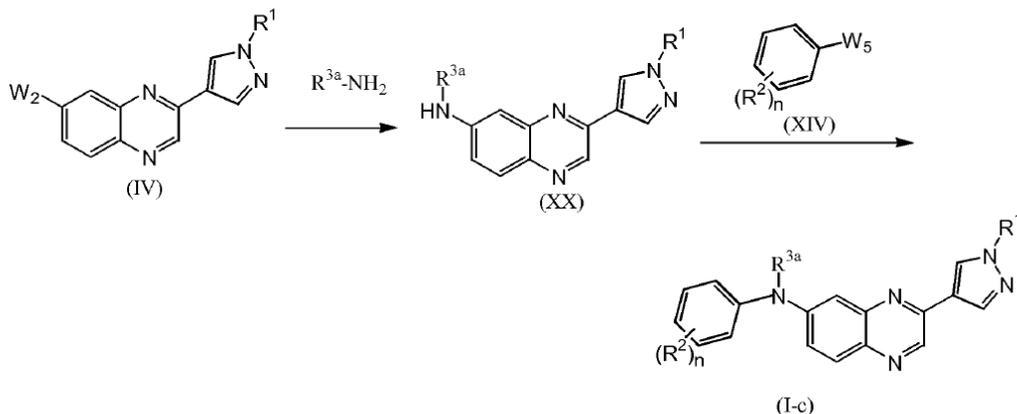
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, siendo representados dichos compuestos por la fórmula (I-c), pueden ser preparados también de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 5.

Esquema 5



- 10 En el Esquema 5, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con W_6-R^{3a} en donde W_6 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y R^{3a} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como por ejemplo $-CH_2-C_3H_5$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando
- 15 como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XIX). En una etapa siguiente, se hace reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (XIX) con un compuesto intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenil)fosfinapaladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua.
- 20 Los compuestos de fórmula (I-c) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 6.

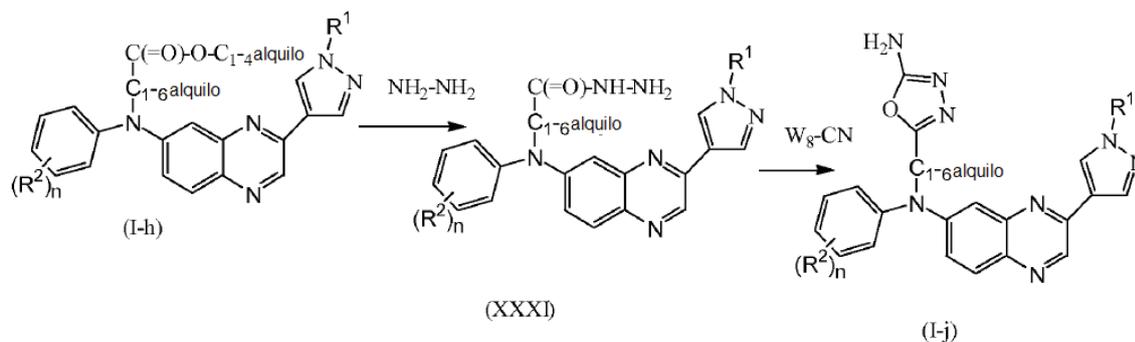
Esquema 6



En el Esquema 6, se hace reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con $R^{3a}\text{-NH}_2$ en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XX) que se hace reaccionar en una etapa siguiente con un intermedio de fórmula (XIV) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etilenglicol dimetiléter.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 5-amino-1,3,4-oxadiazolilo pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7.

Esquema 7

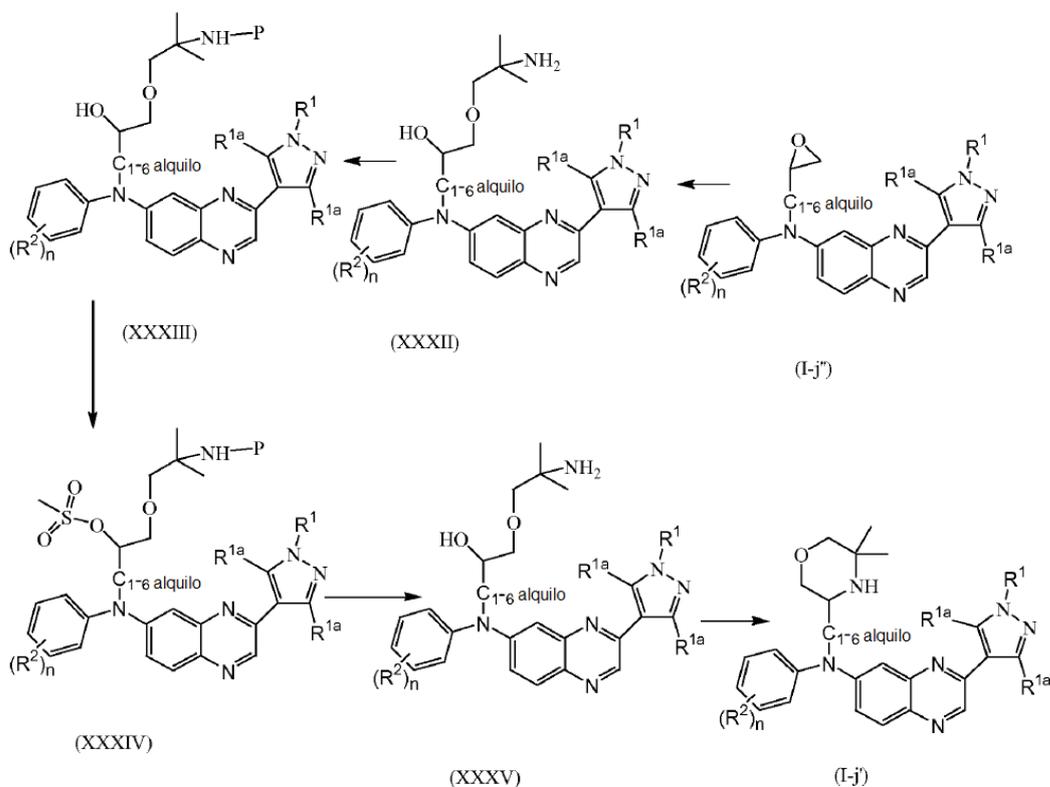


En el Esquema 7, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-h) con $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol, dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXI), que después se hace reaccionar en una etapa siguiente con $\text{W}_8\text{-CN}$, en donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano.

15

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con 3,3-dimetil-morfolina pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 7A.

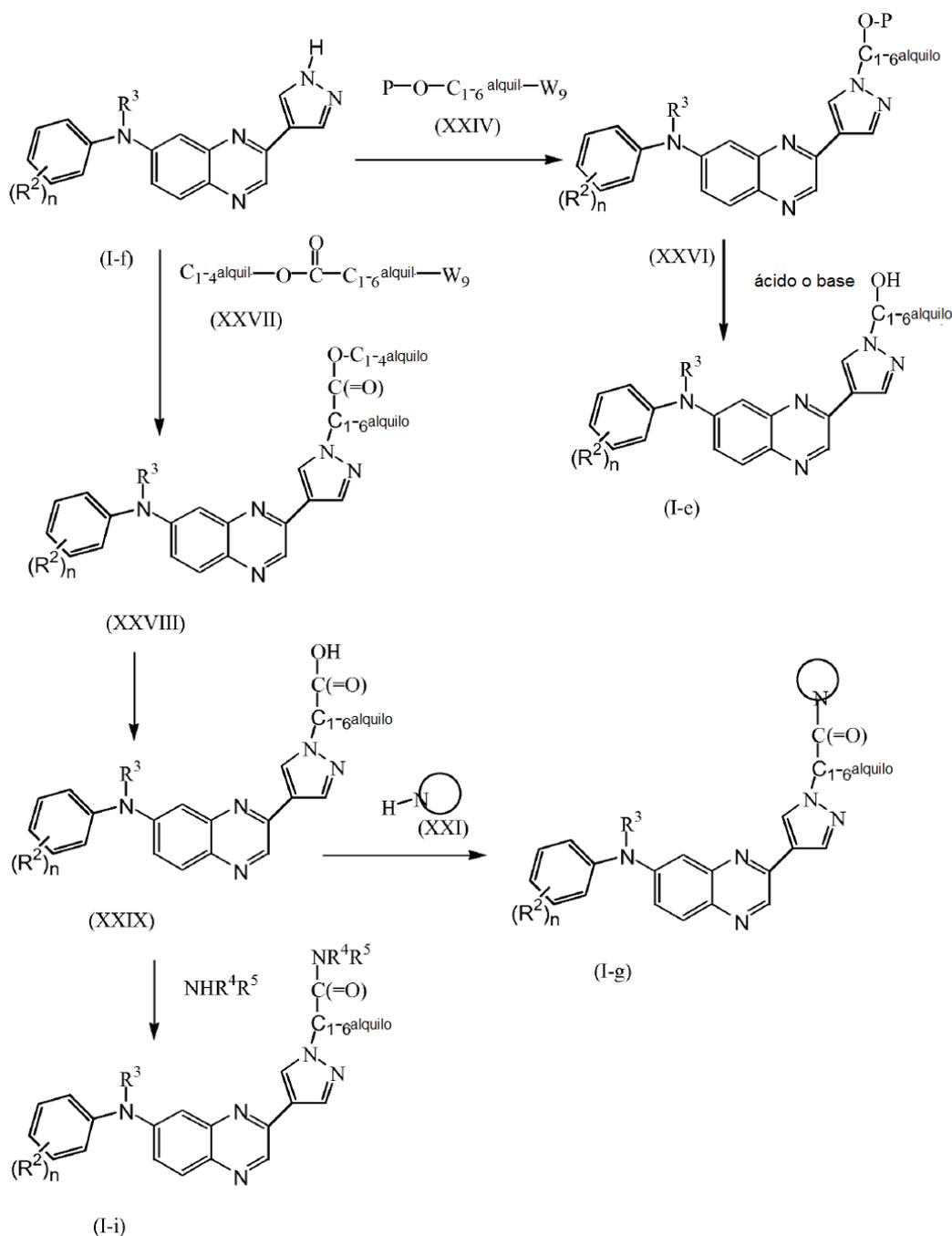
Esquema 7A



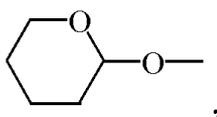
En el Esquema 7A, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-j'') con 2-amino-2-metil-1-propanol en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH y en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXII), cuya unidad estructural NH₂ está protegida por un grupo protector P adecuado, tal como por ejemplo -C(=O)-O-C(CH₃)₃, por reacción con, por ejemplo, bicarbonato de di-tert-butilo en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, y una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO₃, dando como resultado un intermedio de fórmula (XXXIII). En la siguiente etapa, dicho intermedio se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, y una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) que se convierte en un intermedio de fórmula XXXV por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano. El compuesto intermedio de fórmula (XXXV) se convierte en un compuesto de fórmula (I-j') por reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

Como ya se ha mostrado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o algunos de los intermedios descritos anteriormente se pueden preparar desprotegiendo los correspondientes compuestos protegidos. Otras reacciones de protección-desprotección se muestran en el siguiente Esquema de reacción 8.

Esquema 8



En el Esquema 8, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidroxialquilo C_{1-6} , siendo representados dichos compuestos por la fórmula (I-e), se pueden preparar desprotegiendo un intermedio de fórmula (XXVI) en la presencia de un ácido adecuado tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, o tetrahidrofurano. Los compuestos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, representados por la fórmula (I-f), con un intermedio de fórmula (XXIV) en donde W_9 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, y P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)_3$ o



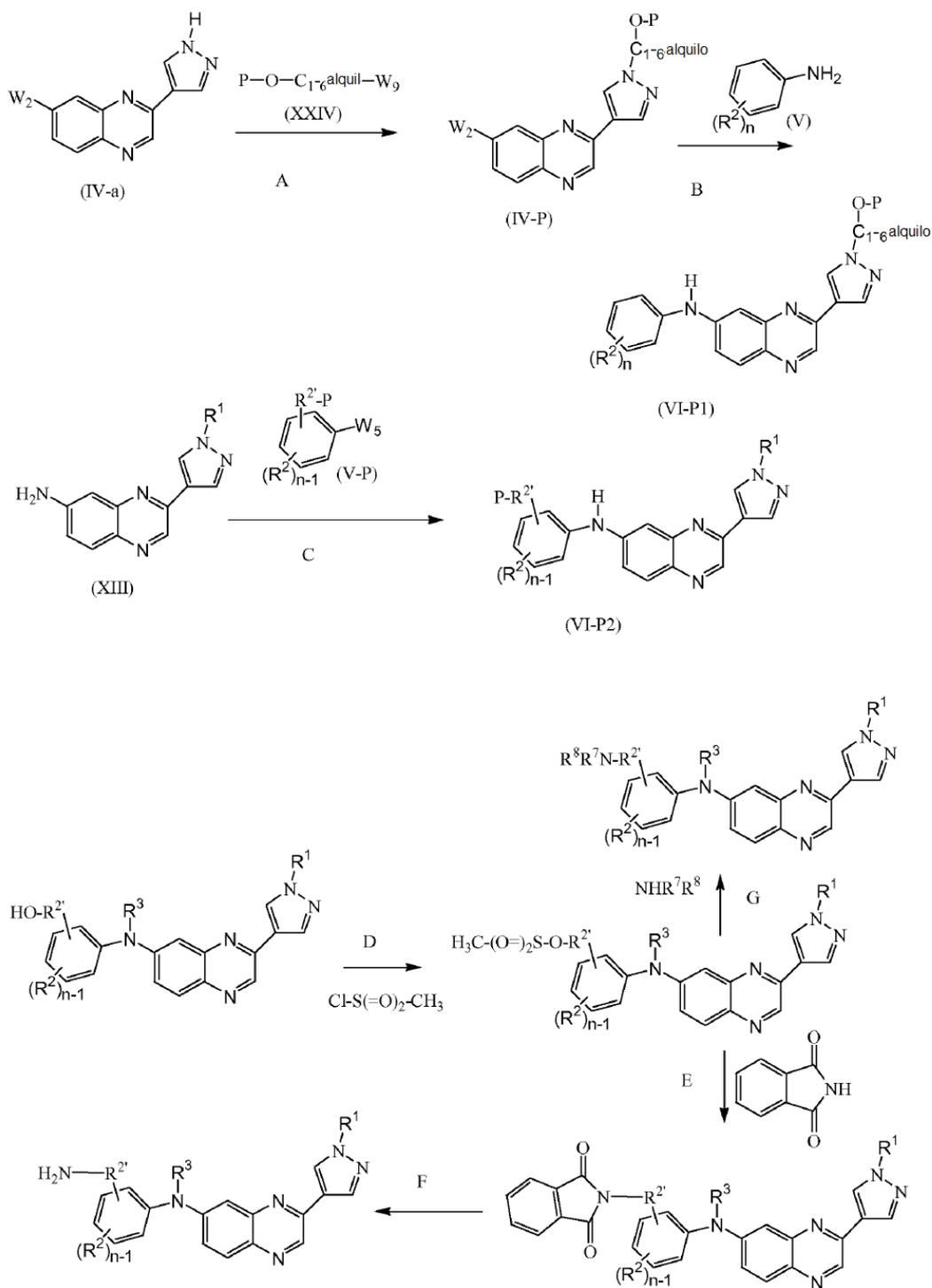
5 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo. Compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$ en el que R^6 es un anillo apropiado que contiene nitrógeno unido al resto $C(=O)$ a través del átomo de nitrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-g), puede prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXIX) con un intermedio de fórmula (XXI) en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl. Los intermedios de fórmula (XXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XXVIII) con LiOH en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o agua.

10 Los intermedios de fórmula (XXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-f) con un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) en donde W_9 es como se ha definido anteriormente, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

15 Los compuestos de fórmula (I-i) se pueden preparar partiendo de un intermedio de fórmula (XXIX) por reacción con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Otras reacciones de protección-desprotección pueden usarse también como se indica en el Esquema de reacción 9 siguiente.

Esquema 9



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

A; en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

5 B; en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis

[1,1-difenilfosfina], y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

C: en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina], y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter.

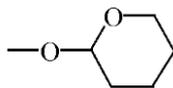
5 D: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

E: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

10 F: en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol.

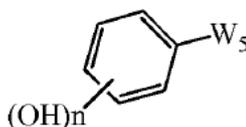
G: en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

15 Se considera que está dentro del conocimiento del experto en la técnica reconocer en qué condición y en qué parte de la molécula puede ser apropiado un grupo protector. Por ejemplo, un grupo protector en el sustituyente R^1 o en la unidad estructural pirrazol, o un grupo protector en el sustituyente R^3 o en el sustituyente R^2 o combinaciones de los mismos. También se considera que el experto en la técnica es capaz de reconocer el grupo protector más factible, como por ejemplo $-C(=O)-O-$ alquilo C_{1-4} o

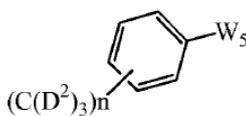


o $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ o $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$.

20 La presente invención también comprende compuestos deuterados. Estos compuestos deuterados se pueden preparar usando los intermedios deuterados apropiados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, un intermedio de fórmula (IV-a)



puede convertirse en un intermedio de fórmula (IV-b)



25 por reacción con yodometano-D3 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de cesio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser convertidos entre sí mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales.

30 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa tetrahidropiraniolo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, dioxano, o un alcohol, por ejemplo metanol, isopropanol y similares.

35 Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 o R^3 representan monohaloalquilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con una unidad estructural de anillo como se ha definido anteriormente por el compuesto intermedio de fórmula (XXI) y unido al resto alquilo C_{1-6} por el átomo de nitrógeno, por reacción con un intermedio de fórmula (XXI) opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina o K_2CO_3 o hidruro de sodio y opcionalmente en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representa alquilo $C_{1-6}-OH$, pueden ser convertidos en un

5 compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} -F por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano y en la presencia de cantidades catalíticas de un alcohol, tal como por ejemplo etanol. De manera similar, un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 donde R^6 o R^9 está sustituido con OH, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) donde R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 , en el que R^6 o R^9 está sustituido con F, por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 , en el que R^6 o R^9 está sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 o R^9 , en el que R^6 o R^9 está sustituido con $-CH_2-OH$ por reacción con $LiAlH_4$ en la presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo tetrahydrofurano.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con 1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con amino, por reacción con monohidrato de hidrazina en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con amino, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con $Cl-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

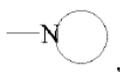
20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 representan alquilo C_{1-6} sustituido con NR^4R^5 o $NR^{10}R^{11}$, por reacción con NHR^4R^5 o $NHR^{10}R^{11}$, ya sea utilizando dicho amino en gran exceso o en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilacetamida o 1-metilpirrolidinona.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa polihaloalquilo C_{1-6} o polihidroxialquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} o $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con polihaloalquilo $C_{1-6}-W$ o polihidroxialquilo $C_{1-6}-W$ o alquilo $C_{1-6}-W$ o $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ o $W-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} en donde W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o K_2CO_3 o trietilamina o 4-dimetilaminopiridina o diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo o diclorometano.

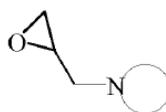
30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo $C_{1-6}-OH$, mediante reacción con W -alquilo $C_{1-6}-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N, N-dimetilformamida.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa etilo sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , por reacción con alquilo C_{1-6} -vinilsulfona, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol o por reacción con alquilo C_{1-6} -2-bromoetilsulfona en la presencia de un agente desprotonante adecuado, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilformamida.

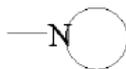
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa $-CH_2-CHOH-CH_2$



45 por reacción con



en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, en la que



representa un anillo adecuado que contiene nitrógeno dentro de la definición de R⁶.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵ o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano, acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo alcohol isopropílico. Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, en el que R⁶ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH o donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ es una unidad estructural de anillo que comprende un átomo de nitrógeno que está sustituido con -CH₂-OH, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ no está sustituido, por reacción con hidróxido de sodio, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ no está sustituido pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en el que dicho R⁶ o dicho R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆ en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de una base adecuada. Tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ representan hidroxialquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en el compuesto carbonílico correspondiente, mediante reacción con peryodinano de Dess-Martin, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ o R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, en el que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆-CN, por reacción con cianuro de sodio, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶ en el que dicho R⁶ no está sustituido o en el que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ en el que dicho R⁹ está sin sustituir, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ o R⁹ está sustituido con -CH₃ o -CH(CH₃)₂, por reacción con formaldehído o acetona y NaBH₃CN, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con OH o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con OH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con alquilo C₁₋₆, por reacción con W-alquilo C₁₋₆, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con alquilo C₁₋₆ o donde R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -OH por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ contiene un sustituyente R⁶ sustituido con halo o en el que R³ contiene un sustituyente R⁹ sustituido con halo pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que el sustituyente R⁶ o R⁹ está sustituido con -NR¹⁴R¹⁵ por reacción con NHR¹⁴R¹⁵ en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metilpirrolidina.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, por reacción con LiOH en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con COOH, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NHCH₃ o -C(=O)NR¹⁰R¹¹, mediante reacción con NH(Si(CH₃)₃)₂ o MeNH₃⁺Cl⁻ o NHR¹⁰R¹¹ en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y 1-hidroxibenzotriazol, una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina y un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-C alquilo C₁₋₆, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2-imidazolil, por reacción bajo N₂ con etilendiamina y trimetilaluminio en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno y heptano. Este compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con 2-imidazolilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NH-(CH₂)₂-NH₂ por reacción con hidróxido de sodio. Los compuestos de fórmula (I) en la

que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con COOH, también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ por reacción con dimetilhidroxilamina, en la presencia de carbonildiimidazol y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con



5 pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con 2 OH, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o agua. Estos compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con



10 también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con OH y $NR^{10}R^{11}$, por reacción con $NH_2R^{10}R^{11}$ opcionalmente en forma de sal, tal como por ejemplo $NHR^{10}R^{11}Cl$, opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio o Na_2CO_3 o trietilamina o KI, y en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo 1-butanol o etanol.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-3} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-3} sustituido con $-C(CH_3)_2-OH$, mediante reacción con yodometano y Mg en polvo, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-OH$, por reacción con $LiAlH_4$ en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con $-OH$, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-5} sustituido con $-O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} por reacción con $Cl-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

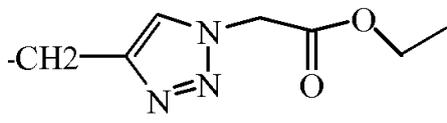
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa $-CH_2-CH=CH_2$, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa $-CH_2-CHOH-CH_2-OH$, por reacción con permanganato potásico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona o agua.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-C$ -alquilo C_{1-4} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-C$ (alquilo C_{1-4})=N-OH, por reacción con hidroxilamina, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo piridina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-C(=O)-R^6$ o con $-NH-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} o con $-NH-C(=O)$ -polihidroalquilo C_{1-6} o con $-NH-C(=O)$ -polihaloalquilo C_{1-6} o con $-NH-C(=O)$ -polihidroalquilo C_{1-6} o con $-NH-C(=O)$ -polihaloalquilo C_{1-6} , por reacción con el análogo COOH correspondiente, por ejemplo R^6-COOH o $CF_3-C(CH_3)(OH)-COOH$ y similares, en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida opcionalmente en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $NH-C(=O)-CF_3$, por reacción con anhídrido trifluoroacético, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Dichos compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , también pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH$ -polihaloalquilo C_{1-6} , por ejemplo, $-NH-CH_2-CH_2-F$, por reacción con polihaloalquilo $C_{1-6}-W$, con W como se ha definido anteriormente, por ejemplo, yodo-2-fluoroetano, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dioxano.

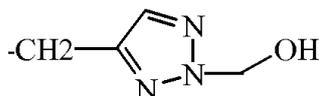
50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con tetrazolilo por reacción con azida de sodio y $NH_4^+Cl^-$ en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa



5 por reacción con azidoacetato de etilo en la presencia de CuI y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa $-\text{CH}_2\text{-C}=\text{CH}$, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa



10 por reacción con azida de sodio y formaldehído, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo CuSO_4 y L ascorbato sódico, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representan alquino C_{2-6} , pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquino C_{2-6} sustituido con R^9 , por reacción con W-R^9 en el que W es como se definió anteriormente, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un cocatalizador adecuado tal como CuI , una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende R^9 sustituido con halo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende R^9 sustituido con $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ por reacción con $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$ en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquino C_{2-6} , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquilo C_{2-6} en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende alquino C_{2-6} , se pueden hidrogenar en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende alqueno C_{2-6} en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo un catalizador de Lindlar, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetato de etilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ por reacción con bromotrimetilsilano en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

30 Los compuestos de fórmula (I) en los que el sustituyente R^9 está sustituido con $=\text{O}$, pueden ser convertidos en el correspondiente sustituyente R^9 reducido por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiAlH_4 en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 comprende $-\text{NHR}^{10}$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 comprende $-\text{NR}^{10}\text{-(C=O)}$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por reacción con el correspondiente W-(C=O) -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NR^{10} (bencilo) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido con NHR^{10} , por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa piperidina no sustituida, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa 1-metil-piperidina, por reacción con yodometano en la presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

45 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por reacción con alquilo C_{1-6} -W opcionalmente sustituido en el que W representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa halo, por ejemplo bromo, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa ciano, por reacción con cianuro de cinc, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo $Pd_2(dba)_3$ y un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N, N-dimetilformamida.

- 5 Dicho sustituyente R^2 que es ciano se puede convertir en $-CH_2-NH_2$ por hidrogenación en la presencia de NH_3 y níquel.

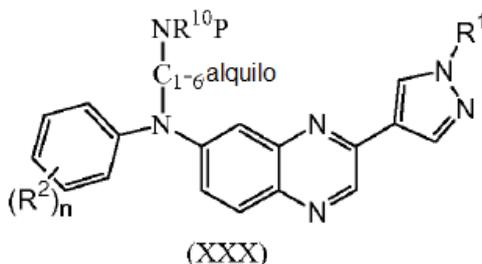
Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 representa $-OCH_3$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa $-OH$ por reacción con tribromuro de boro en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa $-OH$ pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa $-OCH_3$ por reacción con metilodo en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa hidrógeno, pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 representa $-CHOH-CF_3$ por reacción con trifluoroacetaldehído metilhemiacetal.

- 15 Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, cuyo procedimiento comprende:

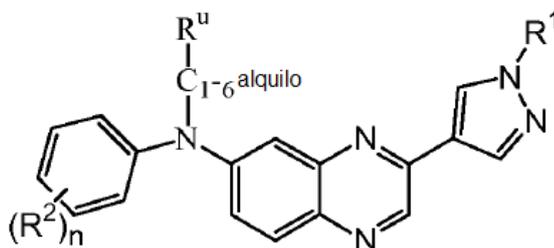
(i) desproteger un compuesto de fórmula (XXX) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo butiloxicarbonilo ($-CO_2C(CH_3)_3$) en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o trifluoroacético ácido;



20

o

(ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IX) o (IX'):

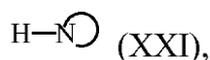


(IX) : R^u es $-O-(S=O)_2-CH_3$

(IX') : R^u es Cl

25

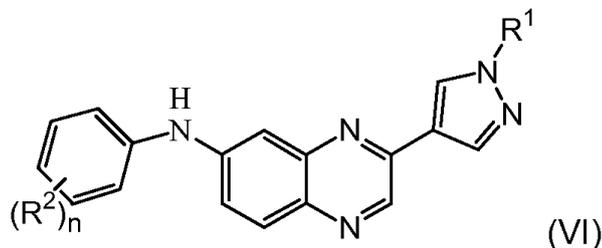
o una forma protegida del mismo, con una amina apropiadamente sustituida o un derivado reactivo del mismo, tal como por ejemplo $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) o



por ejemplo en un recipiente sellado, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y/o en la presencia o ausencia de un disolvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

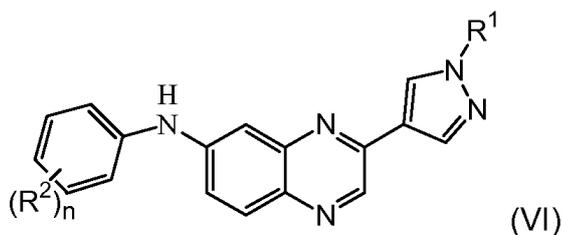
o

- 5 (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



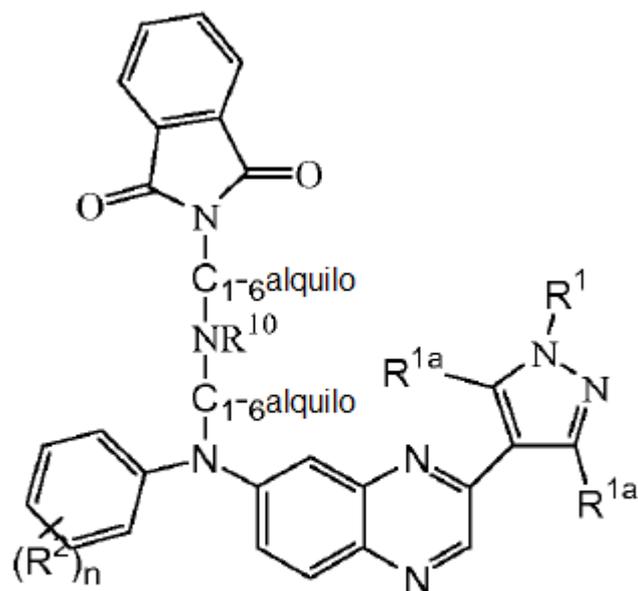
- 10 o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NR¹⁰P en el que P representa un grupo protector adecuado y W₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o -O-S(=O)₂-CH₃, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, seguido de la eliminación de P y opcionalmente la eliminación de cualquier grupo protector adicional presente; o

- (iv) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



- 15 o un protegido de los mismos, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NHR¹⁰ en el que W₆ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo y similares, o -O-S(=O)₂-CH₃, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida;

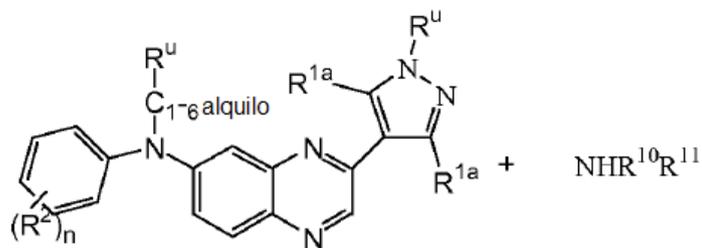
- (v) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVI)



(XXXVI)

con hidrazina en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

(vi) la reacción de un compuesto de fórmula (IX-1) en la que R^u representa -O-S(=O)₂-CH₃,

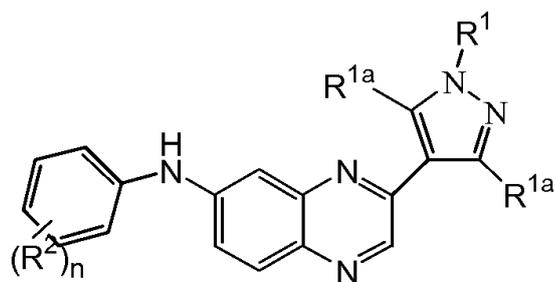


(X)

(IX-1)

5 con un intermedio de fórmula (X) en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

(vii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)

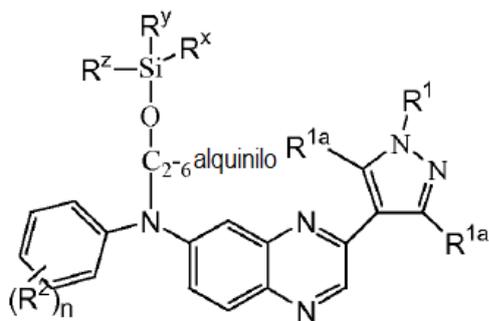


(VI)

con un intermedio de fórmula W₁₁-R^{3b} en la que R^{3b} representa alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y W₁₁

representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halo, por ejemplo, cloro o $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaH, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida;

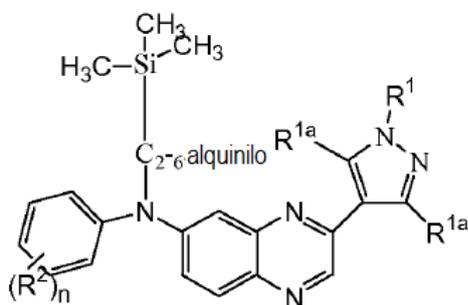
- 5 (viii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII') en la que R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} , y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo,



(VIII')

con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoroacético, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

- (viii) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXII)

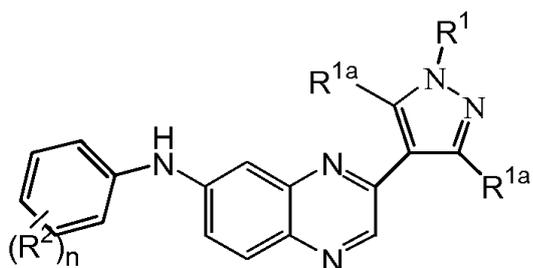


(XXXXII)

10

En la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

- (ix) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)

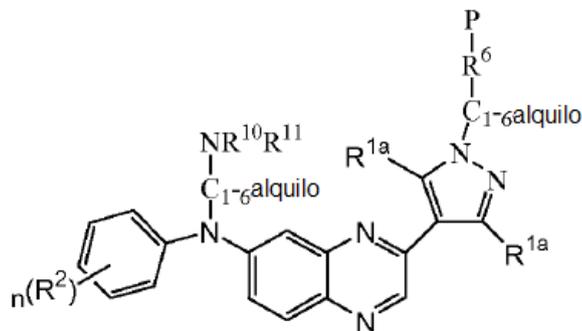


(VI)

- 15 con di(alquilo C_{1-6})vinilfosfonato en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tri-N-butilfosfina, y

un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo;

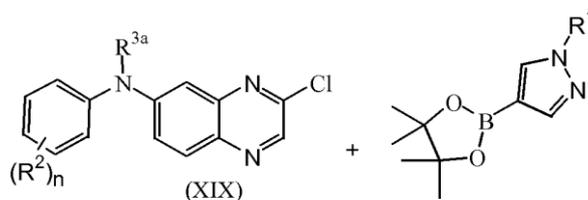
(x) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXI)



(XXXXI)

5 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol y similares;

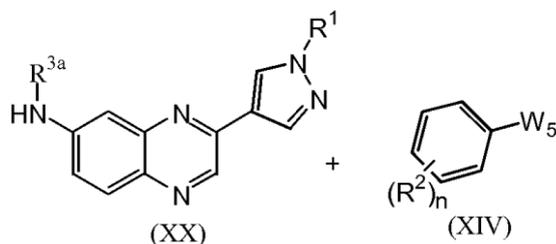
(xi) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (III)



(III)

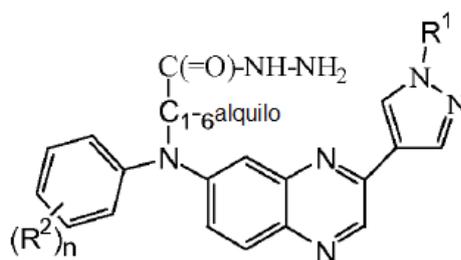
10 en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenil)fosfinapaladio o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Na_2CO_3 o K_3PO_4 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter o dioxano o agua;

(xii) la reacción de un compuesto de fórmula (XX) en la que R^{3a} representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV)



15 en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II) o $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)), un ligando adecuado tal como por ejemplo 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo o 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], una base adecuada, tal como por ejemplo tert-butóxido de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter;

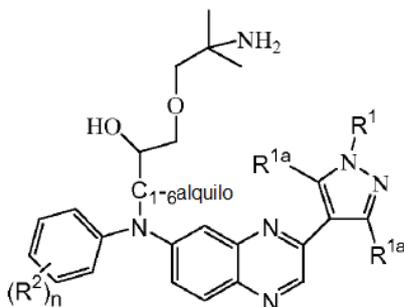
20 (xiii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI)



(XXXI)

Con W_8 -CN, donde W_8 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo, bromo, en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua o dioxano;

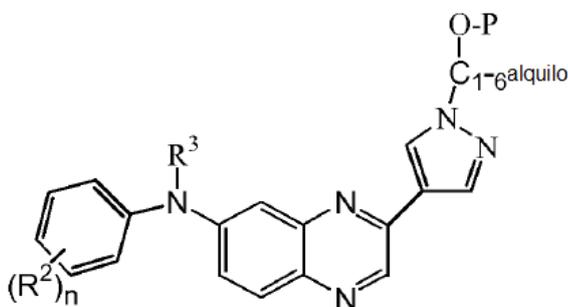
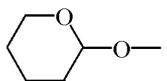
- 5 (xiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXV)



(XXXV)

con una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina y trietilamina, en la presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, metanol;

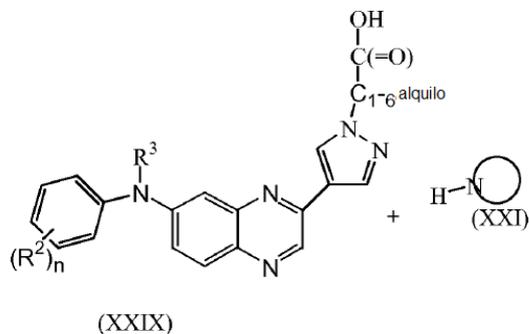
- 10 (xv) desproteger un compuesto de fórmula (XXVI) en la que P representa un grupo protector adecuado tal como por ejemplo $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ o



(XXVI)

en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl o ácido trifluoroacético, o un agente desililante adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, y un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, o tetrahidrofurano;

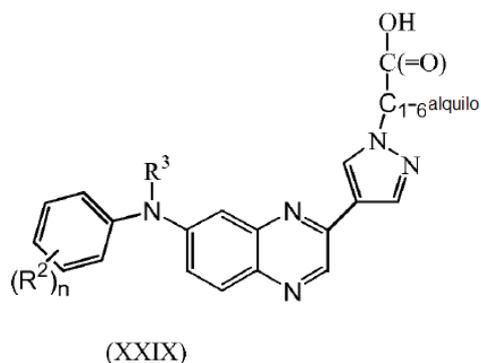
(xvi) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXI)



5

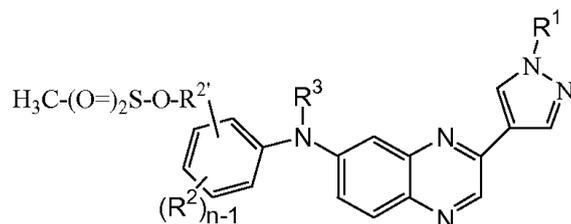
en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como, 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl;

(xvii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX)



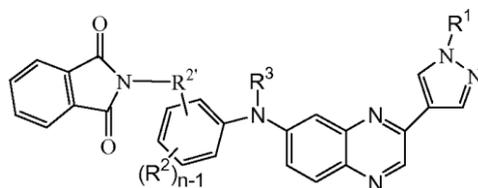
10 con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl y una base adecuada, tal como trietilamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano;

(xviii) hacer reaccionar el siguiente compuesto



15 Con NHR^7R^8 en la presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano;

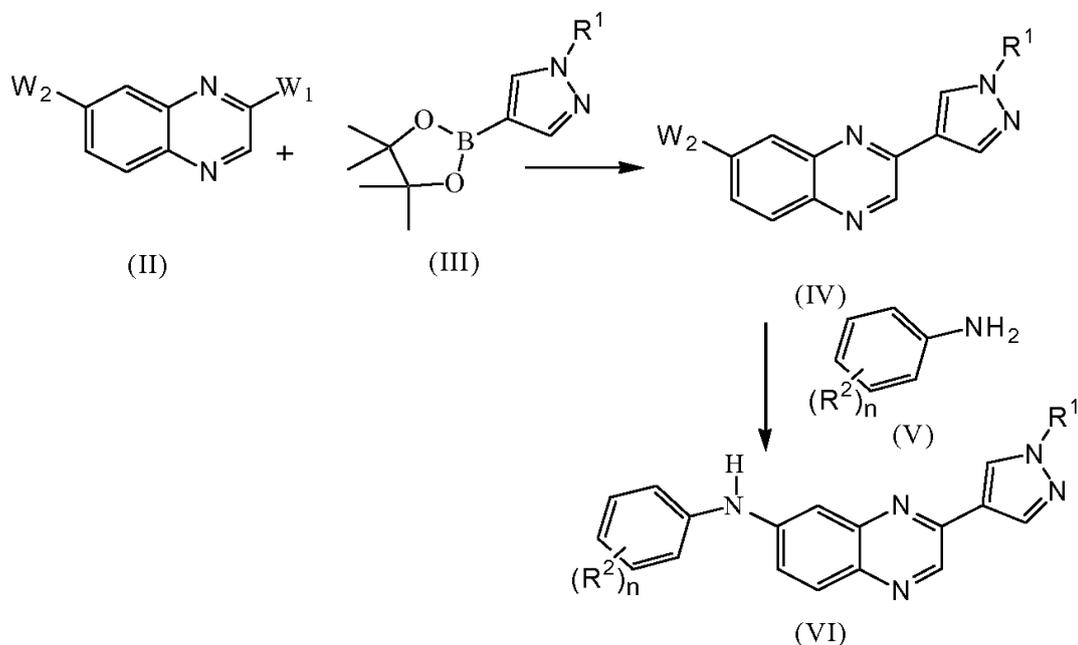
(xviii) desproteger el siguiente compuesto



en la presencia de monohidrato de hidrazina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo, etanol;

en el que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{10} , y n son como se definen en el presente documento; y opcionalmente después convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

- 5 Otra realización es un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI) en la que:



- 1) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de sodio, un ligando adecuado, tal como por ejemplo trifenilfosfina, y un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como por ejemplo etilenglicol dimetiléter y agua; en donde W_1 y W_2 , representan cada uno independientemente un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro o bromo;

y luego

- 2) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (V) en la presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), una base adecuada, tal como tert-butóxido de sodio o Cs_2CO_3 , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], y un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como por ejemplo dioxano o etilenglicol dimetiléter y agua;

- en el que opcionalmente el compuesto intermedio de fórmula (II) en donde W_1 es cloro y W_2 es bromo se prepara haciendo reaccionar 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona con oxicloruro de fósforo, o alternativamente con cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno;

o viceversa, en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar primero con un intermedio de fórmula (V) y después se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (III) usando los métodos descritos anteriormente.

- En una realización adicional, la especificación proporciona un intermedio novedoso. En una realización, la especificación proporciona un intermedio novedoso de fórmula (II)-(XXXI). En otra realización, la especificación proporciona un intermedio novedoso de fórmula (VI) o fórmula (IX). En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I-a)-(I-i).

Sustancias, Solvatos o Derivados Farmacéuticamente Aceptables

- En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de los mismos como se definen en el presente documento.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos, por ejemplo, como se describe a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos o

formas protegidas de los mismos, aún más preferiblemente las sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos. Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona un compuesto como se define aquí o una sal, tautómero, N-óxido o solvato del mismo. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto como se define aquí o una sal o solvato del mismo. Las referencias a compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se definen aquí incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y se discuten ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden ser luego convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales tales como métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las sales de adición ácida pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácidas incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)-canfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, hidróxido, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, benzenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición ácido incluye sales formadas a partir de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH⁴⁺) y iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺).

Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia de la presente invención a un

compuesto de fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno se pueden oxidar para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico); véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, se pueden preparar N-óxidos mediante el procedimiento de LW Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

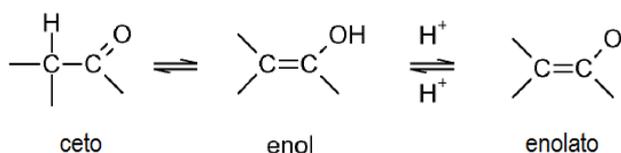
Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de disolución como solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

Los solvatos son bien conocidos en química farmacéutica. Pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia, por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona experta en la técnica puede determinar por medio de técnicas estándar y de uso prolongado si un hidrato u otro solvato se ha formado por las condiciones de aislamiento o condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un solo cristal o difracción de rayos X de polvo) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMM de rotación en ángulo mágico o MAS-RMN). Tales técnicas forman parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experta puede deliberadamente formar un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente requerido para el solvato particular. A continuación, se pueden usar los métodos estándar descritos anteriormente, para establecer si se han formado solvatos. También se incluyen en la fórmula (I) cualesquiera complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y, como tales, se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes isómeros geométricos, y las formas tautómeras, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas.

Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo se ha descrito o mostrado específicamente una, todas las otras son sin embargo abarcadas por la fórmula (I). Otros ejemplos de formas tautómeras incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/acinitro.



Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales

diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+) tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y ácido (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

5 Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas ópticas isoméricas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en las que al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) de la cantidad total del compuesto de fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

15 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su ámbito ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De forma similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

25 Los ésteres tales como ésteres de ácidos carboxílicos y ésteres de aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que llevan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también se incluyen en la fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que llevan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilo o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} . Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} , un grupo heterociclilo C_{3-20} o un grupo arilo C_{5-20} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-7} . Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

30 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable metabólicamente lábil). Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (I). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguida de desprotección si es necesario.

40 Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ en la que R es: alquilo C_{1-6} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, tBu); C_{1-6} aminoalquilo [por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo]; y aciloxialquilo C_{1-7} [por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloioximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxycarboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi) carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil) carboniloxietilo. También se activan enzimáticamente algunos profármacos para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en la terapia con profármacos enzimática dirigida al antígeno (ADEPT), la terapia con profármacos enzimática dirigida a genes (GDEPT) y la terapia con profármacos enzimática dirigida a un ligando (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Proteínas tirosina quinasas (PTK)

55 Los compuestos de la invención descritos en la presente invención inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas y, por lo tanto, los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento, de estados patológicos o condiciones mediadas por dichas tirosina quinasas, en particular FGFR.

FGFR

La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una diversidad de funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, cicatrización de heridas, diferenciación celular y

- angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como maligno, así como la proliferación, se ven afectados por cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos, así como paracrinos. La señalización de FGF autocrina puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroideas a un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en cáncer de páncreas humano (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117) Korc M. et al., *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).
- Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros de la familia de FGF. La respuesta celular a FGFs se transmite a través de cuatro tipos de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos de proteína tirosina quinasa de alta afinidad (FGFR) numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4).
- La interrupción de la vía FGFR1 debe afectar a la proliferación de células tumorales, ya que esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores, además de la proliferación de las células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada al tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.
- Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de expresión de p53 y Her2 mientras que mantienen la expresión del receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba relacionado con una expresión aumentada de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización. El rhabdomiocarcinoma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más frecuente que probablemente resulte de la proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis esquelética. Se FGFR1 sobreexpresa en los tumores primarios de rhabdomiocarcinoma y se asocia con hipometilación de una isla 5 'CpG y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4.
- El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como por los ligandos de factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen una osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización del FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos se asocian con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2. Además, el muestreo en pacientes con craneosinostosis sindrómicas indica que el número de mutaciones recurrentes de FGFR2 explica las formas graves del síndrome de Pfeiffer. Mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.
- Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, como síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson y Pfeiffer están asociadas con la ocurrencia de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. La mayoría, si no todos los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación de novo del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. A saber, dos formas de empalme mutante de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse a y ser activados por ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de la enfermedad resultan de la activación dependiente del ligando ectópico del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.
- Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, dan lugar a receptores FGFR3 expresados o desregulados ectópicamente, constitutivamente activos. Tales anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinoma de células escamosas de la vejiga, hepatocelular, oral y carcinomas cervicales. Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de carcinomas de mieloma múltiple, vejiga y cervicales. El FGFR3 también está sobreexpresado en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. El FGFR3 se activa con frecuencia por mutación en el carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión se asoció con la mutación (85% de los tumores mutantes mostraron expresión de alto nivel), pero también el 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasores musculares.
- La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en carcinomas de próstata como de

5 tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio quinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado una sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. El FGFR4 ha sido implicado en el cáncer colorrectal y el cáncer de hígado, donde la expresión de su ligando FGF19 se eleva con frecuencia.

10 Las afecciones fibróticas son un problema médico importante debido a la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se conocen completamente, pero se cree que resultan de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) implicados en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina), lo que resulta en la alteración de la estructura y función de los tejidos y la subsecuente patología.

15 Una serie de estudios preclínicos ha demostrado la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGFβ1 y PDGF están implicados en el proceso fibrogénico y trabajos adicionales publicados sugieren que la elevación de FGF y el consiguiente aumento en la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGFβ1 elevado. El potencial beneficio terapéutico de dirigir el mecanismo fibrótico en condiciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que implica la formación de cicatrices en el pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones son reemplazados por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito, resultando en una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente grave con aproximadamente 20 25 50% de mortalidad después de 5 años.

30 Como tales, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes de activación de las tirosina quinasa receptoras o la sobreexpresión de las tirosina quinasa receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas en el presente documento pueden encontrar también que el tratamiento con inhibidores de RTK es particularmente beneficioso.

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)

35 Las enfermedades proliferativas crónicas se acompañan a menudo de angiogénesis profunda, lo que puede contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o lo que conduce a la destrucción tisular a través de la proliferación invasiva de vasos sanguíneos.

40 La angiogénesis se usa generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reemplazo, o neovascularización. Es un proceso normal y necesario fisiológico mediante el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no ocurre, en general, en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo excepciones sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago. En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), los nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera. El proceso de aterosclerosis se ha relacionado con la angiogénesis. Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis 45 son dependientes de la angiogénesis.

50 El reconocimiento de la implicación de la angiogénesis en enfermedades mayores se ha acompañado de una investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a dianas discretas en la cascada de la angiogénesis, tales como la activación de células endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradativas; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y están en marcha intentos para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

55 Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, que trabajan a través diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades tales como cáncer y metástasis, enfermedades oculares, artritis y hemangioma.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF también se ha relacionado con la angiogénesis inapropiada. Las VEGFR son proteínas tirosina quinasa (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de unidades

estructurales de tirosina específicas en proteínas implicadas en la función celular, regulando así el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular.

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de la señal. De particular interés es el VEGFR-2, que es un receptor transmembrana PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de las células tumorales y también puede ser regulada positivamente en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada positivamente tanto en el tumor como en los tejidos asociados del huésped. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 por unión con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptores de VEGFRs y autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para señalizar proteínas corriente abajo de VEGFR-2 conduciendo finalmente a la iniciación de la angiogénesis.

La inhibición en el sitio de unión del dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de nueva formación de vasos sanguíneos mediado por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su posible función fisiopatológica en los tumores sólidos ha sido ampliamente estudiada durante más de 3 décadas, el aumento de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un aumento del nivel de angiogénesis ha sido documentado por diversos métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha dilucidado, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos de la angiogénesis también demostraron ser de relevancia pronóstica en CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser beneficiosos para pacientes con leucemia tales como CLL.

Para que una masa tumoral alcance un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que apuntar a una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia para el cáncer útil. Las observaciones de crecimiento tumoral han indicado que pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos que han llevado al concepto de "interruptor angiogénico", un proceso en el que la interrupción de la relación normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite una vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece ser gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Entre estos, destacan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y la angiogenina. Proteínas como la trombospondina (Tsp-1), la angiostatina y la endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe notablemente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento tumoral inicial en un modelo de ratón. En tumores de etapa tardía, emergió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, a medida que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo del VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente del VEGF y asociada con la inducción inducida por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia del FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y revitalización de tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF afecta la progresión a pesar de la inhibición de VEGF.

Existe evidencia de normalización de los vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. La determinación por imágenes de RM de la normalización de los vasos en combinación con biomarcadores circulantes proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular no controlada. El crecimiento celular está controlado por un delicado equilibrio entre factores promotores del crecimiento e inhibidores del crecimiento. En el tejido normal la producción y la actividad de estos factores da lugar a células diferenciadas que crecen de una manera controlada y regulada lo que mantiene la integridad y el funcionamiento normales del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el equilibrio natural es perturbado (a través de una variedad de mecanismos) y no regulado, y se produce el crecimiento de células aberrantes. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento de péptidos

que señalizan a través de receptores de tirosina quinasa de superficie celular (PDGFR) y estimulan diversas funciones celulares incluyendo crecimiento, proliferación y diferenciación.

Ventajas de un inhibidor selectivo

5 El desarrollo de inhibidores de quinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciado proporciona una nueva oportunidad para usar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que presentan una acción inhibitoria reducida en quinasas adicionales, en particular VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o un perfil de toxicidad y, como tales, permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de los inhibidores de VEGFR2 este efecto hipertensivo suele ser limitante de la dosis, puede estar contraindicado en 10 ciertas poblaciones de pacientes y requiere tratamiento clínico.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

15 Los compuestos de la invención y sus subgrupos tienen actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora del receptor del factor endotelial vascular (VEGFR), y/o inhibidor del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o actividad moduladora, y que será útil para prevenir o tratar estados o afecciones de la enfermedad descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y sus subgrupos, serán útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o estados mediados por las quinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición tal como cáncer incluyen dentro de su alcance el alivio o la reducción de la 20 incidencia de cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "modulación", tal como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que afectan un aumento o disminución de la actividad de proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación puede describirse como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo, por 25 ejemplo, a nivel de expresión génica (incluyendo por ejemplo transcripción, traducción y/o modificación postraducción), a nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad de quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar una expresión elevada o suprimida o una sobre- o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación génica (es decir, copias múltiples de genes) y/o expresión aumentada o disminuida por un efecto transcripcional, así como hiper(o hipo)actividad y (des)activación de la proteína quinasa(s) (incluyendo (des)activación) por mutación(es). Los términos "modulado", "modulador" y "modulador" deben interpretarse en consecuencia. 30

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "mediado", tal como se utiliza, por ejemplo, en conjunción con una quinasa como se describe aquí (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) opere de manera limitada de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) no necesariamente debe ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediadas por quinasa incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está solo parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención, 35 el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, la profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado de enfermedad o estado mediado por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento de cáncer en particular. 40

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

50 Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFRs. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3; o en particular los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos son inhibidores de FGFR4.

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, 55 FGFR3 y FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de CI_{50} inferiores a 0,1 μM .

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad para los FGFR 1, 2, y/o 3, y/o 4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos exhiben selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} frente a FGFR1, 2 y/o 3 y/o 4 que están entre una décima y una centésima de IC_{50} frente a VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, Los compuestos de la invención tienen al menos 10 veces más actividad contra o de inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos una actividad 100 veces mayor contra o de inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar usando los métodos descritos en el presente documento.

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de FGFR, y/o VEGFR quinasas, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

En particular, los tumores con mutantes activadores de VEGFR o sobreexpresión de VEGFR y pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa sérica pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos discutidos en la presente invención pueden encontrar también que el tratamiento con los compuestos de la invención es particularmente beneficioso. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Además, tumores particulares con mutantes activadores o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y, por lo tanto, los pacientes como se discute en el presente documento con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento particularmente beneficioso con los compuestos de la invención. Se puede preferir que el tratamiento esté relacionado o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se discute en el presente documento. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal), cervix, endometrio, tiroides, próstata o piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer tiroideo folicular; un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; cáncer tiroideo folicular; o sarcoma de Kaposi.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible al bortezomib o mieloma múltiple refractario. De forma similar, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia granulocítica crónica o LMC. Asimismo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia aguda no linfocítica o LMA.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células ya sean premalignas o estables tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionados y pueden evolucionar hacia el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro síntoma hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen las derivadas de células asesinas naturales.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores estromales gastrointestinales. El cáncer gastrointestinal se refiere a las afecciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago, el hígado, el sistema biliar, el páncreas, los

intestinos y el ano.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o condición que comprende crecimiento celular anómalo, la enfermedad o condición que comprende crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

- 5 Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen carcinomas de mieloma múltiple, vejiga, cervical, de próstata y de tiroides, cánceres de pulmón, de mama y de colon.

Otro subconjunto de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma epidermoide oral y carcinomas cervicales.

- 10 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibidora de FGFR, tal como FGFR1, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención del cáncer de mama en particular Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC).

Como los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

- 15 En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de células escamosas orales.

Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas tiroideos.

- 20 En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación t(4;14) o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones de activación en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

- 25 En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento del mieloma múltiple positivo a la translocación t(4; 14).

- 30 En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de sarcoma. En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, por ejemplo, carcinoma de células escamosas.

- 35 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres endometriales, ováricos, gástricos y colorrectales. El FGFR2 también está sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario tal como cáncer de ovario epitelial.

En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.

- 40 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastin).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Los inhibidores de VEGFR2 y anticuerpos se usan en el tratamiento de carcinomas de células tiroideas y de células renales, por lo tanto los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de células tiroideas y renales resistentes a VEGFR2.

- 45 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

El hecho de que un cáncer particular sea o no sensible a la inhibición de la señalización FGFR o VEGFR se puede determinar mediante un ensayo de crecimiento celular como se expone a continuación o mediante un método como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

- 50 Los compuestos de la invención, y en particular los compuestos que tienen FGFR, o actividad inhibidora de VEGFR,

pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, o VEGFR, por ejemplo los cánceres referidos en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden usarse en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen a continuación.

10 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como la diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad neuronal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

15 Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones en los que los compuestos de la invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización de heridas.

También se sabe que el FGFR y el VEGFR juegan un papel en la apoptosis, la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación y la transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo
 20 lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada por autoinmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eczema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrópica, retinitis pigmentosa, atropia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesiones isquémicas
 25 asociadas a infartos de miocardio, lesiones por accidente cerebrovascular y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o alcohólicas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por
 30 cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis),
 35 síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocida como displasia tanatofórica).

40 El compuesto de la invención, que tiene actividad inhibidora de FGFR tal como de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención en patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Las condiciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades incluyen las que presentan deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. En particular, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de
 45 la fibrosis pulmonar en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores también ha sugerido un papel para los compuestos de la invención en la prevención y la interrupción del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular la
 50 forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías isquémicas proliferativas tales como retinopatía de premadurez (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede medirse usando los ensayos expuestos en los ejemplos más adelante y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede definirse en términos del valor de IC₅₀. Los compuestos preferidos de la presente invención
 55 son compuestos que tienen un valor de IC₅₀ inferior a 1 µM, más preferiblemente inferior a 0.1 µM.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR y que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de estados patológicos o estados mediados por FGFR quinasas.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en terapia, para su uso como medicamento. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o estado mediado por una FGFR quinasa.

- 5 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una realización, el compuesto como se define aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto como se define aquí es para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por FGFR quinasa.
- 10 Por consiguiente, el presente documento proporciona:
- Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
 - 15 - Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad como se describe aquí, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
 - Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
 - Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o estado mediado por una quinasa de FGFR, método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
 - 20 - Un método para inhibir una quinasa FGFR, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de fórmula (I) como se define aquí.
 - Un método para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa usando un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.
 - 25 - Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para su uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.
 - Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer, en particular el tratamiento de cáncer.
 - Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador (por ejemplo inhibidor) de FGFR.
 - 30 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, teniendo el compuesto la fórmula (I) como se define aquí.
 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad como se describe aquí.
 - 35 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer.
 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de FGFR.
 - Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa.
 - 40 - El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobrerregulación de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por una sobrerregulación de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
 - 45 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.
 - 50 - El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis

o tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

5 - Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por una sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí.

10 - Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre o de quien se sospecha que padece cáncer; método que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen FGFR3; y (ii) donde el paciente posee dicha variante, a continuación administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR3 quinasa.

15 - Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) un estado o condición de enfermedad caracterizada por una sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de una quinasa FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde la prueba diagnóstica es indicativa de una sobreexpresión de una quinasa FGFR, administrando después al paciente un compuesto de fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR quinasa.

20 En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una enfermedad relacionada con la oncología (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad no relacionada con la oncología (por ejemplo, cualquier enfermedad descrita en el presente documento que excluya el cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una condición descrita en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas FGFR es una condición esquelética descrita en el presente documento. Las anomalías particulares en el desarrollo del esqueleto humano incluyen la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), el síndrome de Apert (AP), el síndrome de Crouzon, el síndrome de Jackson-Weiss, el síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplasia y el enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Quinasas mutadas

30 Las mutaciones de quinasa resistentes a fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de quinasa. Estas ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Dichas mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no será afectado por la mutación y se mantendrá como un inhibidor efectivo de la enzima.

40 Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes ensayadas y la sobreexpresión de FGFRs se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

Además, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que se han observado en FGFR que dan lugar a estados biológicos de ganancia de función, sobreexpresados o constitutivamente activos.

45 Por lo tanto, los compuestos de la invención encontrarán aplicación particular en relación con cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse usando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

50 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR resultarían en resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente descritas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561 M mostraron que esta mutación confería resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con el de tipo salvaje.

Métodos de diagnóstico

55 Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), un paciente puede ser cribado para determinar si una

enfermedad o afección de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad Contra FGFR, y/o VEGFR.

5 Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, de la que el paciente está o puede estar sufriendo, es aquella que se caracteriza por una anomalía genética o una expresión anormal de la proteína que conduce a una sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR y/o VEGFR o a la sensibilización de una vía a la actividad normal de FGFR, y/o VEGFR, o a una sobreexpresión de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como niveles de ligandos del factor de crecimiento o actividad del ligando del factor de crecimiento o a la sobreexpresión de una vía bioquímica corriente abajo de FGFR, y/o activación de VEGFR.

10 Ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de la señal de FGFR y/o VEGFR incluyen pérdida o inhibición de vías apoptóticas, sobreexpresión de los receptores o ligandos o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sobreexpresión, en particular la sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

15 Por ejemplo, se han identificado mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 en una serie de condiciones. En particular, se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2 en el 10% de los tumores endometriales.

20 Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan lugar a receptores FGFR3 constitutivamente activos, expresados o desregulados ectópicamente, y están relacionadas con un subgrupo de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor de PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, se demostró una amplificación genética de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC), y se demostró que estaba relacionada con una mayor expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNs dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergaban esta amplificación eran particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización.

30 Alternativamente, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar la pérdida de un regulador o supresor negativo de FGFR o VEGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la eliminación de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo, por mutación puntual) o secuestro por otro producto génico.

35 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. De este modo, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR. El término diagnóstico incluye el cribado. Por marcador se incluyen marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR y/o VEGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación de FGFR y/o VEGFR, incluyendo la actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas anteriormente mencionadas.

40 Las pruebas de diagnóstico y las cribas se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales de vertido), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, líquido peritoneal, frotis bucales, biopsia u orina.

45 Los métodos de identificación y análisis de las mutaciones y la sobreexpresión de las proteínas son conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de cribado podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ tal como hibridación in situ fluorescente (FISH).

50 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR y/o VEGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, y/o VEGFR. Los tumores pueden ser seleccionados preferentemente para la presencia de una variante de FGFR, y/o VEGFR antes del tratamiento. El proceso de selección implicará típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe aquí, tales como RT-PCR y FISH.

55 Además, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden identificarse por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se ha descrito anteriormente. El experto en la técnica reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas anteriormente mencionadas podrían ser aplicables en el presente caso.

En la criba por RT-PCR, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor creando una copia de ADNc del ARNm seguida de amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also described in Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las Patentes de los Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 y 6,218,529, e incorporadas aquí como referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión de ARNm sería hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152:649).

Generalmente, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido por analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y para reducir uniones no específicas; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados post-hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en tales aplicaciones se marcan típicamente, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con los ácidos nucleicos diana bajo condiciones restrictivas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Protocolos Actuales en Biología Molecular*, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfilamiento de la expresión génica están descritos (DePrimo et al., (2003), *BMC Cancer*, 3:3). En resumen, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc de doble cadena a partir del ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la primera síntesis de la cadena de ADNc, seguido por la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc de doble cadena se utiliza como molde para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc se fragmentó químicamente de acuerdo con los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.), y luego se hibridó durante la noche en Human Genome Arrays.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se pueden ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, inmunoprecipitación Western, electroforesis bidimensional en gel de SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. El experto en la materia reconocerá que todas las técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión de FGFR y/o VEGFR o la detección de variantes o mutantes de FGFR y/o VEGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR pueden medirse usando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, los ensayos descritos en el presente documento. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Midiendo la actividad de tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés sería inmunoprecipitada a partir del lisado de la muestra y su actividad sería medida.

Métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto puede medirse, por ejemplo, usando los métodos descritos por Orre y Rogers (*Int. J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR, estos incluyen CD31, CD34 y CD105.

Por lo tanto, todas estas técnicas podrían usarse también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62% de los carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad de quinasa. Las mutaciones activadoras de FGFR3 también se han identificado en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con diferentes grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y cáncer de mama.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que ha sido sometido a cribado y de quien se ha determinado que padece, o está en riesgo de sufrir de una

enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra FGFR.

Mutaciones particulares para las que un paciente se somete a cribado incluyen G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, mutaciones K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

5 En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo mutación G697C en polimorfismo FGFR3 y Gly388Arg en FGFR4).

10 La determinación por imágenes RM de la normalización de los vasos (por ejemplo, utilizando eco de gradiente en imágenes de resonancia magnética, eco de giro y potenciación del contraste para medir el volumen sanguíneo, el tamaño relativo del vaso y la permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (CPCs), CECs, SDF1, y FGF2) también puede usarse para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Composiciones y combinaciones farmacéuticas

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los presentes compuestos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

15 En una realización, la composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de carga, reguladores, estabilizadores, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

20 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

30 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una mancha, como un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

50 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos con rayas o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral.

- Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados a continuación. En general se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de 0.005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0.005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como una, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0.5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.
- Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0.1 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 0.1 a 50% en peso del compuesto de la presente invención, y de 1 a 99.95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99.9% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 99.9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para uso como medicamento, más específicamente para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.
- Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticáncer o coadyuvantes en la terapia del cáncer. Ejemplos de agentes anticáncer o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:
- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino o oxaliplatino;
 - compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas de paclitaxel ligadas a proteínas (Abraxane™) o docetaxel;
 - inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán, SN-38, topotecán, topotecán hcl;
 - inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
 - alcaloides antitumorales vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
 - derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
 - agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalán (melfalán), lomustina, altretamina, busulfán, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estrepto-zocina, telozolomida, uracilo;
 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
 - moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1 por ejemplo picropodofilina;
 - derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;
 - glucocorticoides por ejemplo prednisona;
 - anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
 - antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos o inhibidores de síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
 - inhibidores de la aromataza tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
 - agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo acutano;
 - inhibidores de ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
 - antifolatos por ejemplo disodio premetrexed;
 - antibióticos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina,

levamisol, plicamicina, mitramicina;

- antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;

5 - agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes aglutinantes de tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;

- inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de EGFR (receptor del factor epitelial de crecimiento), MTKI (inhibidores de la quinasa múltiples), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus;

10 - inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;

- inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido suberoilánilida hidroxamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoestatina A, vorinostat;

- Inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;

- Yondelis;

15 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;

- Inhibidores de la metaloproteínasa matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.

- Interleucinas recombinantes, por ejemplo aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b

- Inhibidores de MAPK

20 - Retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína

- Trióxido de arsénico

- Asparaginasa

- Esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona

25 - Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida

- Talidomida, lenalidomida

- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa

- miméticos BH3, por ejemplo ABT-737

30 - Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040

- análogos del factor estimulador de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o sus análogos (por ejemplo darbepoetina alfa); Interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina.

35 - un inhibidor de la 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa del citocromo P450 esteroideal (CYP17), por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de células tumorales para radioterapia y quimioterapia.

40 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores" o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

El término "radiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador", tal como se utiliza aquí, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con agentes quimioterapéuticos.

5 Se han sugerido, en la bibliografía, varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o se comportan alternativamente como agentes biorreductores bajo hipoxia; los radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser
10 análogos de bases de ADN y preferiblemente incorporarse en el ADN de células cancerosas y, de este modo, promover la rotura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o prevenir los mecanismos normales de reparación de ADN; y varios otros posibles mecanismos de acción han sido planteados para los radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores en conjunción con la radiación de rayos X. Ejemplos de radiosensibilizadores radiológicos activados incluyen, pero no se limitan a, los
15 siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodeoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos. La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como activador de la radiación del agente sensibilizador. Ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no
20 se limitan a: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, foborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

Los radiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o
25 más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o
30 más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/o oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en
35 células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes se pueden formular por
40 separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención junto con un vehículo farmacéutico.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

45 La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El uno o más agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden administrar
50 simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sean suficientes para asegurar que se consiga un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se
55 administra, de su vía de administración, del tumor particular y el huésped particular que se está tratando. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación y régimen pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

La proporción en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes

anticancerígenos cuando se da como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha proporción y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la invención y del otro agente anticancerígeno utilizado, de la afección particular que se está tratando, de la gravedad de la afección tratada, de la edad, peso, sexo, la dieta, el tiempo de administración y la condición física general del paciente en particular, el modo de administración, así como otros medicamentos que el individuo puede tomar, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria efectiva puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El alcaloide antitumoral vinca se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza nitrogenada o la nitrosourea se administran ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para el clorambucil en una dosificación de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para la carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para la lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorrubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diarios dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se

administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento. Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que puede repetirse por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y las formas estereoisoméricas de las mismas pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas en el sentido de que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

- 10 Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen usualmente detectables por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

- 15 Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

Rutas Sintéticas Generales

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son sólo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

20 Parte Experimental

- En lo sucesivo, el término " CH_3CN " significa acetonitrilo, "DCM" significa diclorometano, "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio, " K_2CO_3 " significa carbonato de potasio, " MgSO_4 " significa sulfato de magnesio, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, " Et_3N " significa trietilamina, "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, "DPPP" significa 1,3-propanodilbis[difenilfosfina], "DIPE" significa éter diisopropílico, "THF" significa tetrahidrofurano, " NH_4Cl " significa cloruro de amonio, " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio, "DIPEA" significa N-etil-N-(1-metiletil) 2-propilamina, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "NaH" significa hidruro de sodio, " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ " significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), "HOAc" significa ácido acético, " PPh_3 " significa trifenilfosfina, " NH_4OH " significa hidróxido de amonio, "TBDMSCl" significa cloruro de tert-butildimetilsililo, "S-Phos" significa dicitclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfina, X-Phos significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, " Na_2SO_4 " significa sulfato de sodio, "i-PrOH" significa 2-propanol, "t-BuOH" significa 2-metil-2-propanol, " K_3PO_4 " significa fosfato de potasio, MP significa punto de fusión.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

a-1) Preparación del intermedio 1

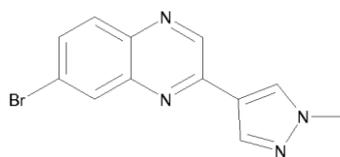


- Se añadió 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (47.2 g, 210 mmol) a oxiclورو de fósforo (470 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se recolectó en DCM y se vertió sobre hielo, agua y polvo de K_2CO_3 . La mezcla se filtró sobre Celite. La Celite se lavó dos veces con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar 49 g (96%) del intermedio 1 (sólido gris). $\text{MP}=146^\circ\text{C}$.

Alternativamente se preparó también el Intermedio 1 usando el siguiente procedimiento:

- 45 Se añadieron gota a gota cloruro de tionilo (407.5 mL, 5.59 moles), luego N,N-dimetilformamida (34.6 mL, 0.45 moles) a una mezcla de 7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (500 g, 2.24 moles) en tolueno (7.61 L). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 17 horas, luego se enfrió a 35°C y se vertió cuidadosamente sobre agua. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y después se decantó. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en éter metil-terbutílico, se filtró y el precipitado se lavó con metil-ter-butil-éter y se secó para dar 407 g (74.7%) del intermedio 1. El filtrado se evaporó y se recristalizó en metil-ter-butil éter para proporcionar una segunda fracción de 72 g (13.2%) del intermedio 1.

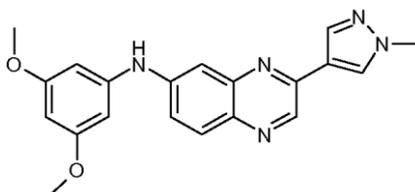
b-1) Preparación del intermedio 2



- 5 Bajo N₂, el intermedio 1 (20 g, 82.1 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (17.1 g; 82.1 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (41.1 mL, 82.1 mmol) en etilenglicol dimetiléter (200 mL) se desgasificaron burbujeando nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.95 g, 0.82 mmol) y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 29.9 g. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g de MATREX, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de CH₃OH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron hasta sequedad para dar 19.5 g (82%) de producto intermedio 2. MP=172°C.
- 10 El Intermedio 2 también se preparó alternativamente utilizando el siguiente procedimiento: Intermedio 1 (502 g; 2.06 mol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (450.42 g, 2.16 mol), trifenilfosfina (10.82 g, 0.041 mol) y acetato de paladio (II) a una mezcla de carbonato de sodio (240.37 g; 2.267 mol), 1,2-dimetoxietano (5.48 L) y agua (1.13 L). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas, después se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42.9 g; 0.206 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta la conversión completa (4 horas). La mezcla de reacción se vertió en agua, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con agua. El precipitado se trituró entonces en metanol y se filtró. El precipitado se lavó con metanol y se secó para dar 532.2 g (89%) del intermedio 2 (polvo blanquecino).

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de

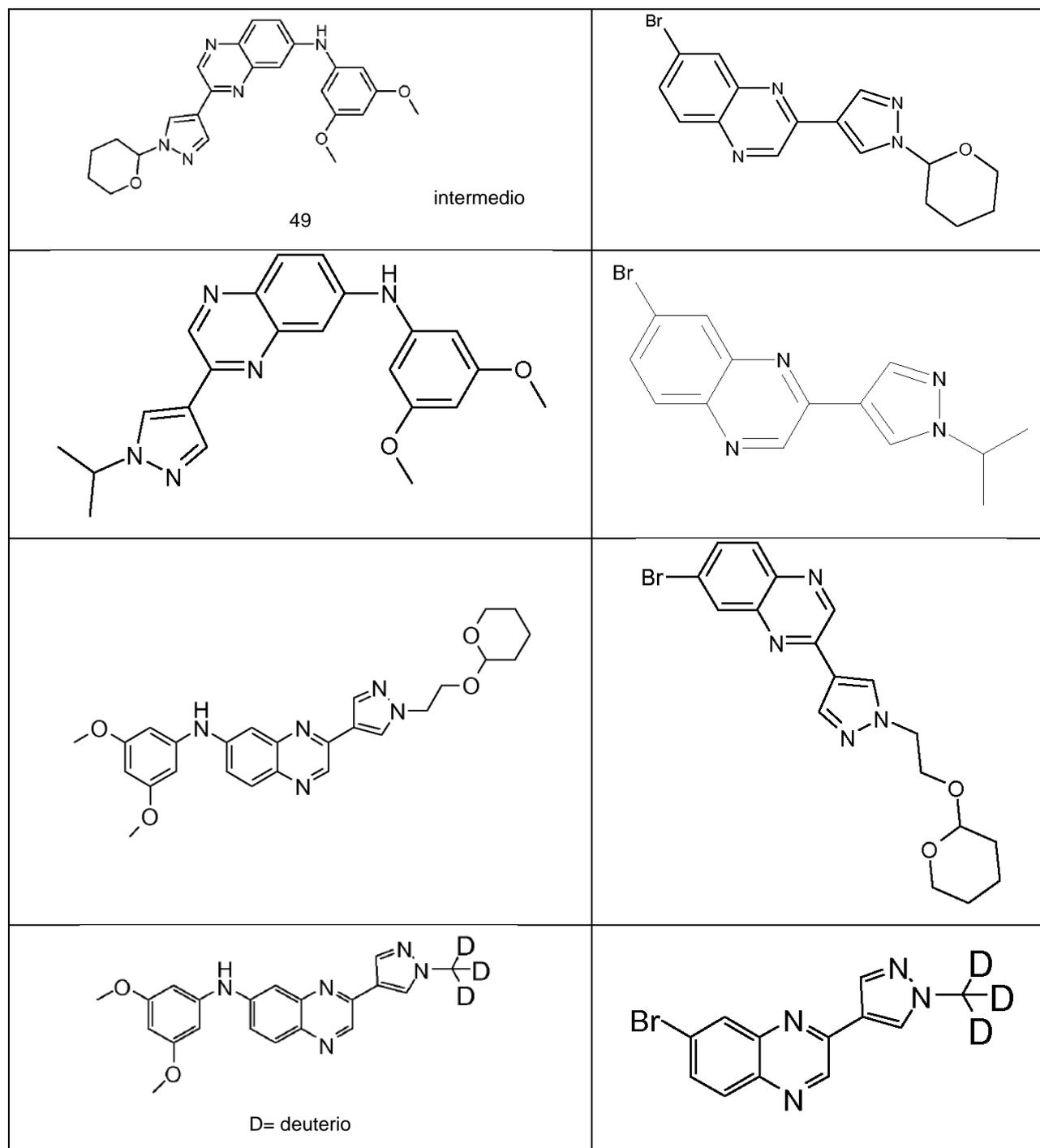
c-1) Preparación del intermedio 3



- 20 Una mezcla del intermedio 2 (20 g, 69.2 mmol), 3,5-dimetoxianilina (10.6 g, 69.2 mmol), tert-butóxido de sodio (20 g, 0.21 mol) y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]- 2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina](2.2 g, 3.5 mmol) en dioxano (500 ml) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió acetato de paladio (II) (0.78 g, 3.5 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a partición entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 40 g de compuesto bruto. Este residuo se recolectó en DCM/Et₂O (3/7) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 20 g del compuesto intermedio 3 (sólido de color marrón). El filtrado se evaporó a sequedad para dar 40 g de un compuesto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g de MATREX, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de CH₃OH). Las fracciones puras se concentraron para dar 4,2 g del intermedio 3 (sólido marrón). MP=199°C (DSC).
- 25
- 30

Rendimiento total = 96,8%.

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de

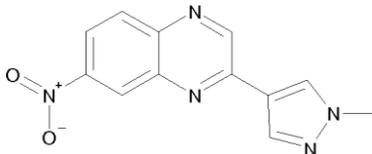


Alternativamente se preparó también el Intermedio 3 usando el siguiente procedimiento.

Se agitó una mezcla del intermedio 2 (80 g, 277 mmol), 3,5-dimetoxianilina (47.6 g, 304 mmol) y carbonato de cesio (108.2 g, 332 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,1 L) a 80°C bajo flujo de N₂ y luego se enfrió hasta temperatura ambiente (solución A). En otro matraz bajo N₂, se agitó una mezcla de acetato de paladio (II) (0.62 g, 2.8 mmol) y 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1.76 g, 2.8 mmol) a 40°C durante 15 minutos y después se añadió a la solución A a 35°C. La nueva mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas, se enfrió a 50°C y se añadió agua (1,11 L). La mezcla de reacción se sembró con cristales del intermedio 3 y se añadió agua extra (0.55 L) antes de enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua, luego se recristalizó en alcohol isopropílico (con siembra). El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó para proporcionar 79.2 g (79.2%) del intermedio 3.

El Intermedio 3 también se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

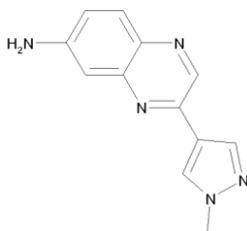
a-2) Preparación del intermedio 4



5 2-cloro-7-nitroquinolina (27.8 g, 133 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol 30.4 g, 146 mmol), una solución acuosa de Na_2CO_3 2M (66.3 mL, 133 mmol) en etilenglicol dimetiléter (330 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.5 g, 1.33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 7 horas. La reacción se vertió en agua. El precipitado se separó por filtración, se recolectó con EtOAc, después se filtró y se secó a vacío para dar 31.4 g (93%) del intermedio 4 (sólido amarillo). MP= 231°C (DSC).

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de

10 b-2) Preparación del intermedio 5



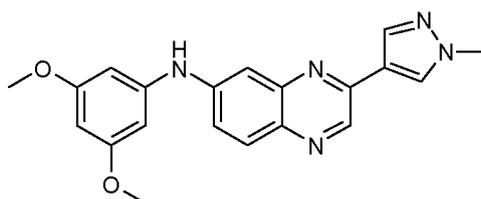
15 Una mezcla del intermedio 4 (15.7 g, 61.5 mmol) y níquel Raney (16 g) en CH_3OH (380 mL) y THF (60 mL) se hidrogenó bajo una presión de 3 bars durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite que se lavó 3 veces con $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}$ (50/50), luego varias veces con una mezcla de MeOH/acetona. Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad para dar 13.1 g (95%) del intermedio 5 (sólido marrón). MP= 240°C (DSC).

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de

Alternativamente se preparó también el Intermedio 5 usando el siguiente procedimiento.

20 Se cargó un autoclave de acero inoxidable de 200 mL en atmósfera de N_2 con intermedio 2 (5 g, 17.3 mmol), NH_4OH (100 mL) y Cu_2O (0.1 g). El autoclave se cerró y la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a una temperatura de 150°C . La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Kromasil C18 100A 5 μm , Eka nobel; fase móvil, de 90% de una solución al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua, MeOH al 10% hasta MeOH al 100%. Se recolectaron las fracciones puras para dar 2.4 g (61.6%) del intermedio 5.

25 c-2) Preparación del intermedio 3



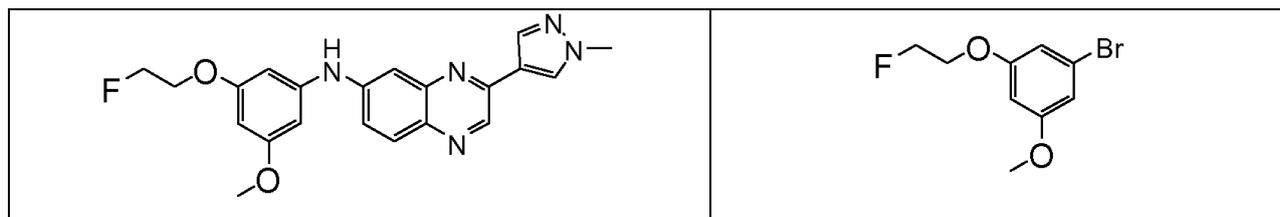
El experimento se realizó 3 veces con la siguiente cantidad.

- 5 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (2.12 g, 9.4 mmol), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2.25 g, 10.4 mmol), tert-butóxido de sodio (2.71 g, 28.3 mmol) y 1,1',[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.29 g, 0.47 mmol) en etilenglicol dimetiléter (40 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0.21 g, 0.94 mmol) y la mezcla se calentó a 135°C durante 60 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y EtOAc.

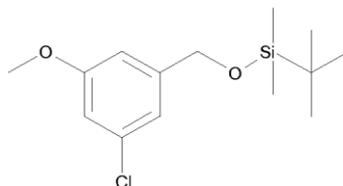
Los 3 experimentos se combinaron para la elaboración. La mezcla se filtró sobre Celite.

- 10 El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 11.3 g del compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, (450 g) de MATREX, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de iPrOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 7.6 g (74%) del intermedio 3 (sólido marrón).

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
	<p>y</p>
	<p>y</p>

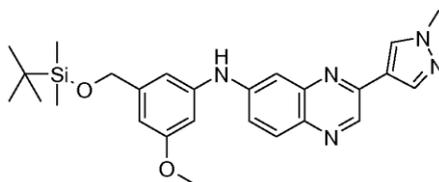


a-4) Preparación del intermedio 6



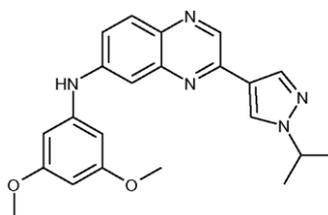
Se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (2.096 g, 13.9 mmol) a 3-cloro-5-metoxibencemetalol (2 g, 11.6 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C, seguido de imidazol (2.5 g, 36.85 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. Se separaron las 2 fases, se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite que solidificó por reposo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 90 g, fase móvil 30% EtOAc, pentano al 70%). Se recolectaron las fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 2.56 g (77%) del intermedio 6.

b-2) Preparación del intermedio 7



El compuesto intermedio 6 (1.39 g, 3.9 mmoles), el intermedio 5 (0.7 g, 3.1 mmoles), Cs₂CO₃ (3 g, 0.3 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (0.28 g, 0.3 mmol) y X-Phos (0.33 g, 0.68 mmol) en t-BuOH (20 mL) se agitaron a 100°C bajo irradiación con microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta -1/3 del volumen inicial. Se añadieron H₂O y EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); gradiente de fase móvil de 70% de una solución al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua/30% de CH₃CN hasta 10% de una solución al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua/90% de CH₃CN). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 418 mg del intermedio 7.

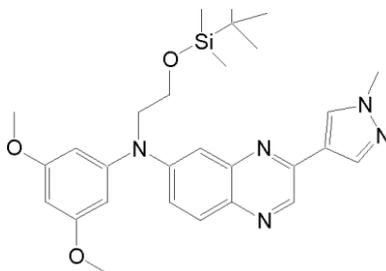
a-5) Preparación del intermedio 8



Una mezcla del intermedio 13 (véase más adelante) (9.45 g, 29.9 mmol), 1-(1-metiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8.48 g, 35.9 mmol), fosfato de potasio (15.88 g, 74.8 mmol) y dicitohexil (2,6'-dimetoxi [1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1.23 g, 3.0 mmol) en dioxano (125 mL) y H₂O (25 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió Pd(PPh₃)₄ (1.73 g, 1.5 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó después a 80°C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (20.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm, 1000 g de MATREX, fase móvil 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 10 g (85%) del intermedio 8.

Ejemplo A2

Preparación del intermedio 9

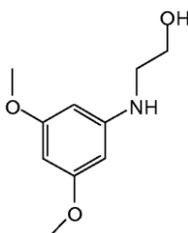


5 Se añadió NaH (1.77 g, 44.27 mmol) a una solución del intermedio 3 (8 g, 22.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (160 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (9.5 ml; 44.27 mmol) a 5°C bajo flujo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 17 g de un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm, 200 g, gradiente de fase móvil desde 100% de DCM hasta 96% de DCM, 4% de MeOH).

10 Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron dando 11 g (95%) de intermedio 9.

Alternativamente también se preparó el Intermedio 9 usando el siguiente procedimiento.

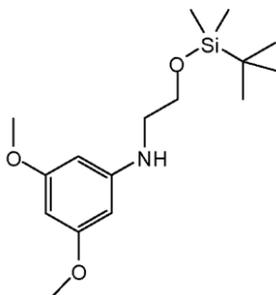
a) Preparación del intermedio 40



15 Se calentó a 60°C una mezcla de 3,5-dimetoxifenilamina (250 g, 1.63 mol), carbonato de cesio (319 g, 0.98 mol) y agua (0.33 L) en 1,2-dimetoxietano (2 L). Después se añadió ácido clorhídrico, éster 2-cloroetílico (250 g, 1.75 mol) gota a gota a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió en una porción una solución de hidróxido de potasio (458 g, 8.2 mol) en agua (1.3 litros). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos, luego se calentó a 100°C para separar por destilación el 1,2-dimetoxietano usando una trampa Dean-Starck. El residuo se enfrió a 50°C y se extrajo con metil-tert-butil éter (1.14 L). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en una mezcla de metil-tert-butil-éter y heptano. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 241.8 g (75%) del intermedio 40.

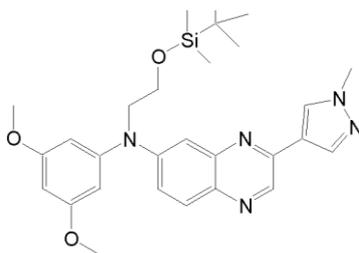
20

b) Preparación del intermedio 41



25 Se añadió TBDMSCI (262.7 g, 1.74 mol) en porciones durante 10 minutos, bajo una atmósfera de N₂, a una solución del intermedio 40 (327.4 g, 1.66 mol) e 1-H-imidazol (124.3 g; 1.825 mol) en DCM (3.3 L) a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se añadió agua (3.3 L) y la capa orgánica se decantó, se lavó con agua (3.3 L), se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se filtró sobre gel de sílice y se concentró para dar 496 g (95.9%) del intermedio 41, se utilizó crudo para la siguiente etapa.

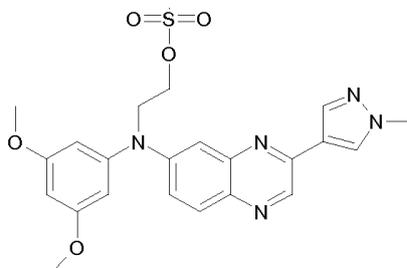
c) Preparación del intermedio 9



- 5 Bajo una atmósfera inerte, se añadió una solución de acetato de paladio (II) (1.16 g, 5.2 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (4.4 g, 6.9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (52 mL) a una solución del intermedio 2 (100 g, 346 mmoles), intermedio 41 (118.5 g, 380.5 mmoles) y carbonato de cesio (135 g; 415 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1.4 L). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, se agitó a esta temperatura durante 2 horas y se calentó a reflujo durante la noche. A continuación se añadieron agua (0.5 L) y DCM (1.5 L) a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto intermedio 9 bruto (211 g) que se puede usar directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo A3

- 10 Preparación del intermedio 10

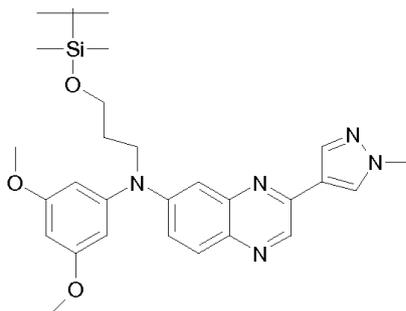


- 15 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3.8 ml, 49.33 mmoles) a una solución del compuesto 1 (10 g, 24.66 mmol) y Et₃N (8.58 ml; 61.67 mmol) en DCM (250 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad (30°C). El residuo se precipitó por adición de DIPE. El sólido se filtró produciendo, después de secado, 10.09 g (94%) de producto intermedio 10 (sólido rojo). MP=161°C (Kofler).

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
<p>Intermedio 17a</p>	<p>Compuesto 3</p>

Ejemplo A4

- 20 a-1) Preparación del intermedio 11



Se añadió NaH (1.1 g, 27.67 mmol) a una solución del intermedio 3 (5 g, 13.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y después se añadió gota a gota (3-bromopropoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (6.41 ml, 27.67 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar un residuo bruto (9.1 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, gradiente de fase móvil desde 100% DCM a 98% DCM, 2% MeOH) proporcionó después de la concentración de las fracciones puras 7 g (94%) del intermedio 11.

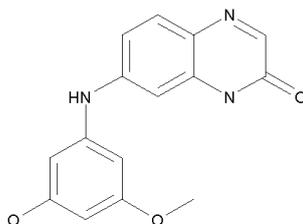
10 Alternativamente se preparó también el Intermedio 11 usando el siguiente procedimiento.

Se añadió NaH (31.65 g, 60% p/p en aceite, 0.79 mol) en porciones durante 15 minutos a una solución enfriada (2°C) de la mezcla intermedia 3 (130 g, 0.36 mol) en N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se agitó a -2°C durante 30 minutos antes de añadir el compuesto intermedio 17 (3-bromopropoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (100.2 g; 0.4 mol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a -2°C durante 1.5 horas y durante toda la noche a temperatura ambiente después de la eliminación del sistema de refrigeración. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua (2.5 L, se añadió DCM (1 L) y el pH se ajustó a 6 con ácido acético. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar 167.2 g (87%) del intermedio 11.

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
<p>Intermedio 62</p>	<p>Intermedio 3</p>

20 Alternativamente se preparó también el Intermedio 11 usando el siguiente procedimiento.

a-2) Preparación del intermedio 12

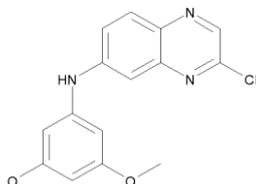


7-bromo-2(1H)-quinoxalinona (25 g, 0.11 mol), 3,5-dimetoxianilina (20.42 g, 0.133 moles), tert-butoxido de sodio (32 g, 0.333 moles) 1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (6.9 g; 0.011 mol) en etilenglicol dimetiléter (400 ml) se desgasificaron con N₂ durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (2.5 g; 0.011 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se concentró a vacío hasta 150 mL. El residuo se vertió sobre agua helada (1.5 L) bajo agitación y se añadió EtOAc (100 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se separó por filtración, se lavó con

ES 2 621 461 T3

agua, después con CH₃CN y se secó dando 33 g del intermedio 12.

b-2-a) Preparación del intermedio 13



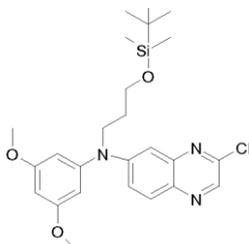
5 El intermedio 12 se añadió (30 g; 0.1 mol) por partes a temperatura ambiente a oxiclورو de fósforo (415 mL). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el oxiclورو de fósforo se eliminó a vacío. El residuo se vertió cuidadosamente sobre una solución acuosa de K₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM.

10 La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 450 g, fase móvil, gradiente de 100% DCM a 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, para dar 22.6 g (70%) de intermedio 13. MP=137°C (Kofler).

Alternativamente se preparó también el Intermedio 13 usando el siguiente procedimiento.

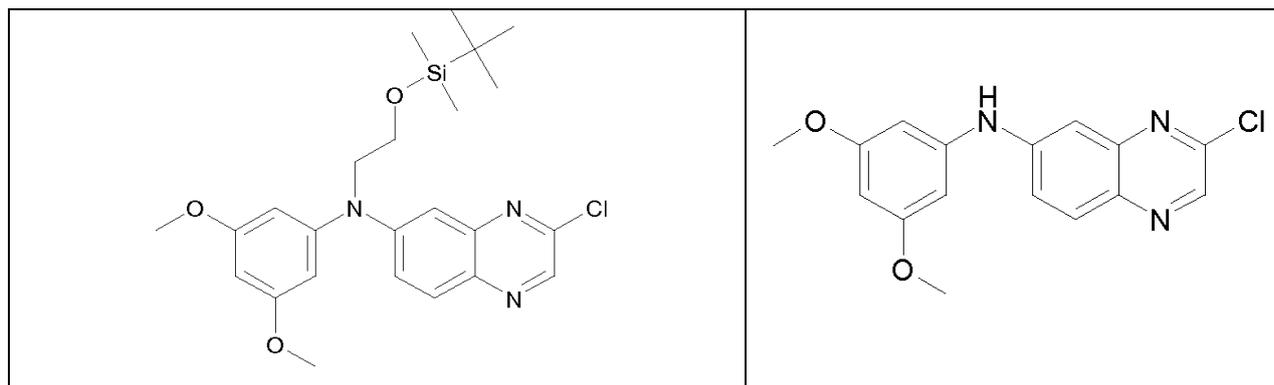
15 b-2-b) Se añadió N-clorosuccinimida (11.23 g, 84.08 mmol) a temperatura ambiente a una suspensión de PPh₃ (22.05 g, 84.08 mmol) en dioxano (500 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió el Intermedio 12 (5 g, 16.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con Et₃N (10 mL) bajo agitación. La suspensión se agitó durante la noche y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo (35 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 400 g, fase móvil 100% de DCM). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 2 g (37%) del intermedio 13.

20 c-2) Preparación del intermedio 14

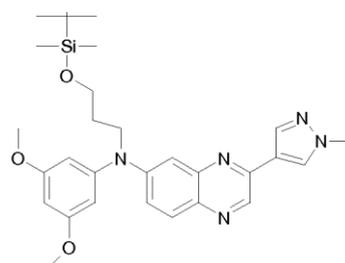


25 Se añadió NaH (1.48 g, 37.1 mmol) en porciones a una solución del intermedio 13 (9 g, 28.50 mmol) en DMF (100 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota (3-bromopropoxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (8.58 mL; 37.1 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (17.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g, MATREX, fase móvil 98% de DCM, 2% de ciclohexano). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 13.3 g (95%) del intermedio 14.

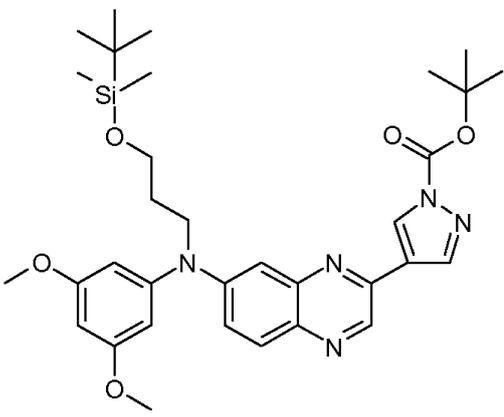
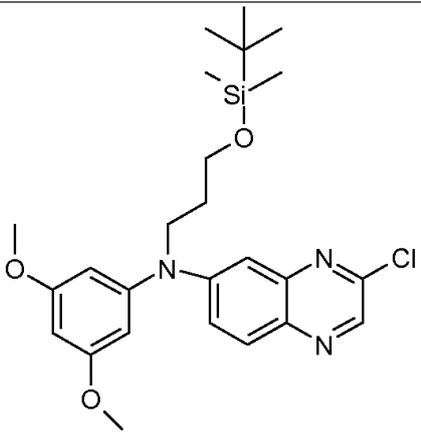
Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
---	-------------



d-2) Preparación del intermedio 11

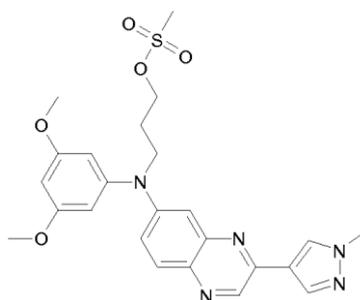


- 5 Una mezcla del intermedio 14 (15.5 g, 31.8 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) 1 H pirazol (9.9 g, 47.6 mmol), fosfato de potasio (13.5 g, 63.5 mmol) y dicitclohexil(2,6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (1.3 g, 3.2 mmol) en dioxano (380 mL) y H₂O (150 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió Pd₂(dba)₃ (1.45 g, 1.6 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La mezcla se filtró sobre Celite. La Celite se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 21 g (99%) del intermedio 11.
- 10

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
 <p style="text-align: center;">Intermedio 56</p>	 <p style="text-align: center;">(intermedio 14=A4 c-2)</p>

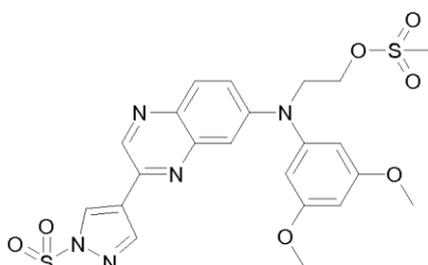
Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 15



- 5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3.53 ml, 45.77 mmol) a una solución del compuesto 3 (9.6 g, 22.88 mmoles) y trietilamina (7.96 mL, 57.21 mmoles) en DCM (250 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora permitiendo que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo bruto se recolectó en DIPE. El precipitado se filtró produciendo, después de secado, 10.5 g (92%) del intermedio 15.

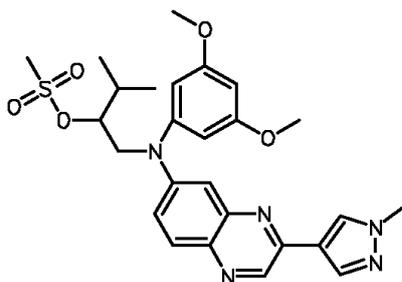
b) Preparación del intermedio 16



- 10 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.97 ml, 12.52 mmoles) a una suspensión del compuesto 2 (0.98 g, 2.50 mmoles) y Et₃N (2.09 mL, 15.02 mmol) en DCM (50 mL) a 5°C bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se evaporó a temperatura ambiente dando 1.38 g de intermedio 16. El residuo se usó sin purificación para la siguiente etapa.

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
<p style="text-align: center;">Intermedio 48</p>	<p style="text-align: center;">Compuesto 49</p>

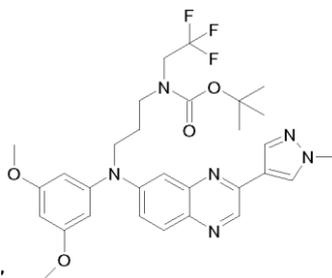
- 15 c) Preparación del intermedio 143



5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (519 μ l, 6.7 mmoles) a una solución del compuesto 389 (1.5 g, 3.35 mmol), trietilamina (1.2 mL, 8.4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (40.95 mg, 0.335 mmol) en DCM (50 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadieron agua y DCM y la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en acetonitrilo y Et₂O. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 622 mg (35%) de un sólido amarillo intermedio 143.

Ejemplo A6

a-1) Preparación del intermedio 17

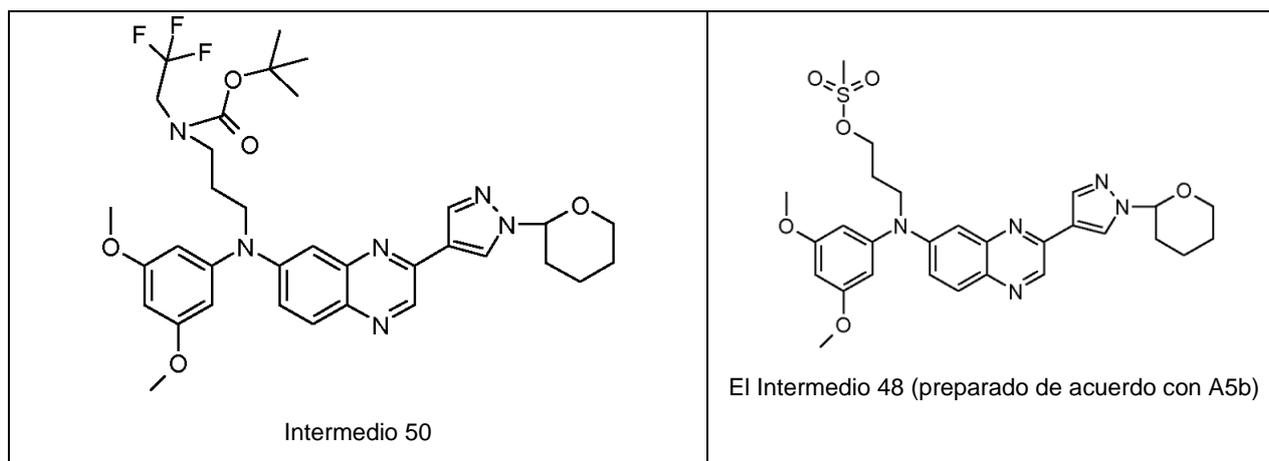


10 Se añadió lentamente NaH (16.88 g, 0.42 mol) en suspensión en heptano a una solución del intermedio 17a (100 g; 0.201 mol) y éster de 1,1-dimetiletilo N-(2,2,2-trifluoroetil)-carbámico (48.03 g, 0.241 mol) en N,N-dimetilacetamida (1 L) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se extinguió cuidadosamente con agua (1 L) y la solución se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se decantaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno, la capa orgánica se lavó con agua y se evaporó a sequedad para proporcionar 147 g de intermedio 17 que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Alternativamente se preparó también el Intermedio 17 usando el siguiente procedimiento

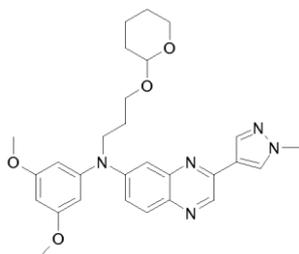
20 a-2) NaH (1 g, 24.94 mmol) se añadió en porciones a una solución del intermedio 3 (4.5 g; 12.47 mmol) y el intermedio 69 (5.02 g, 14.96 mmol) en DMF (47 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se combinó con una fracción de producto preparada análogamente (utilizando 1.4 g de intermedio 3) y después se purificó por cromatografía sobre gradiente de fase móvil de gel de sílice (SiOHr irregular, 15/40 μ m) desde 99% de DCM/CH₃OH al 1% hasta 97% de DCM/3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad dando 5.8 g (77%) del intermedio 17. MP=113°C.

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
---	-------------

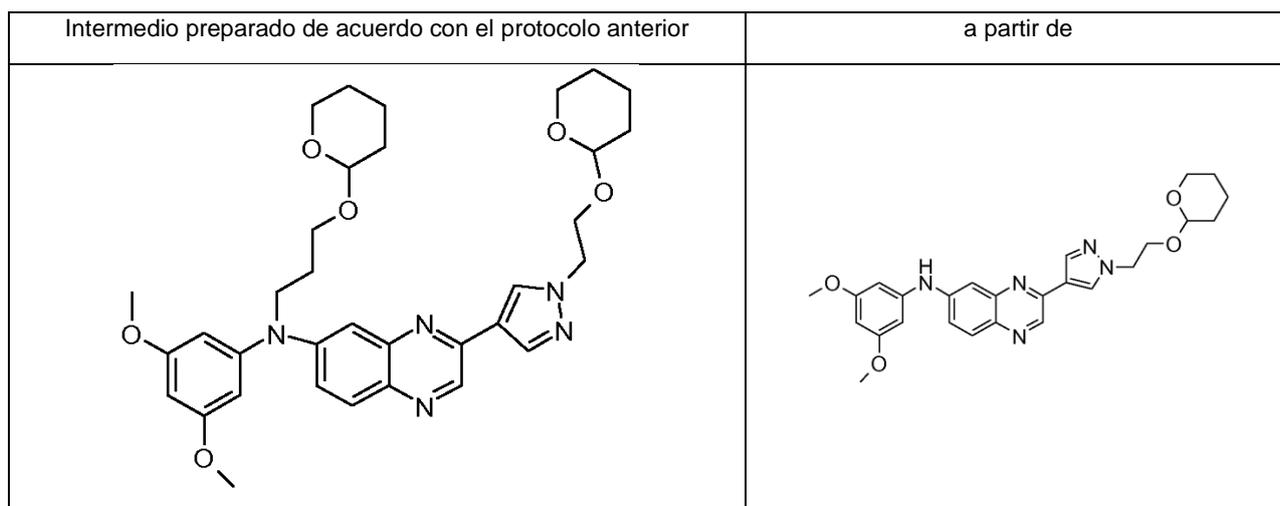


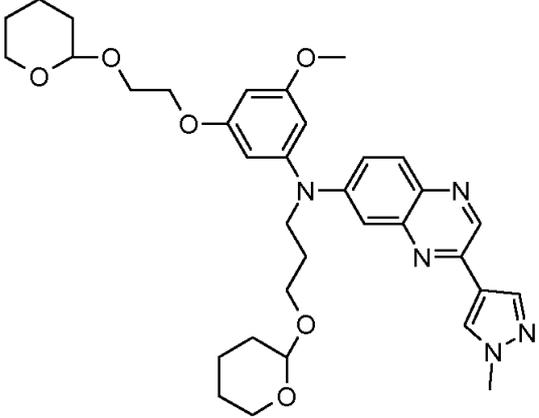
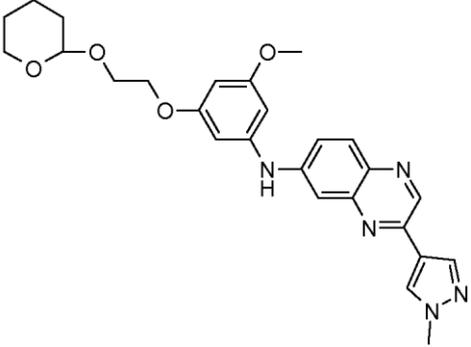
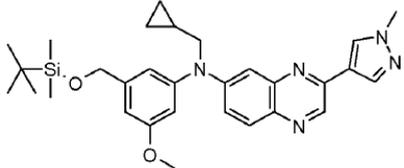
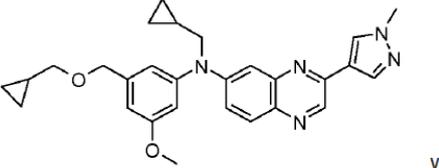
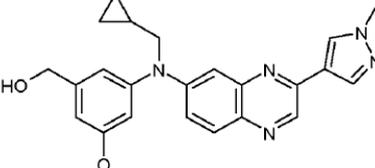
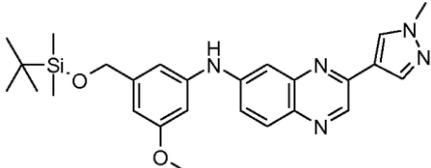
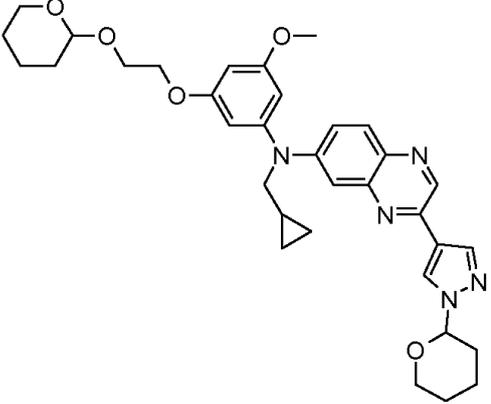
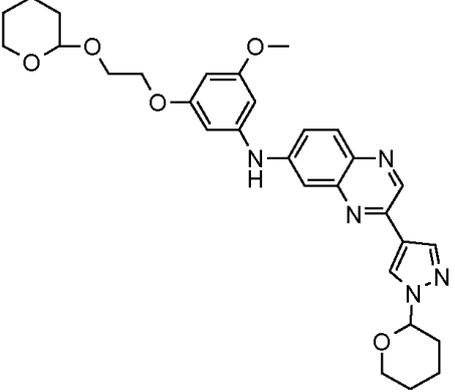
Ejemplo A7

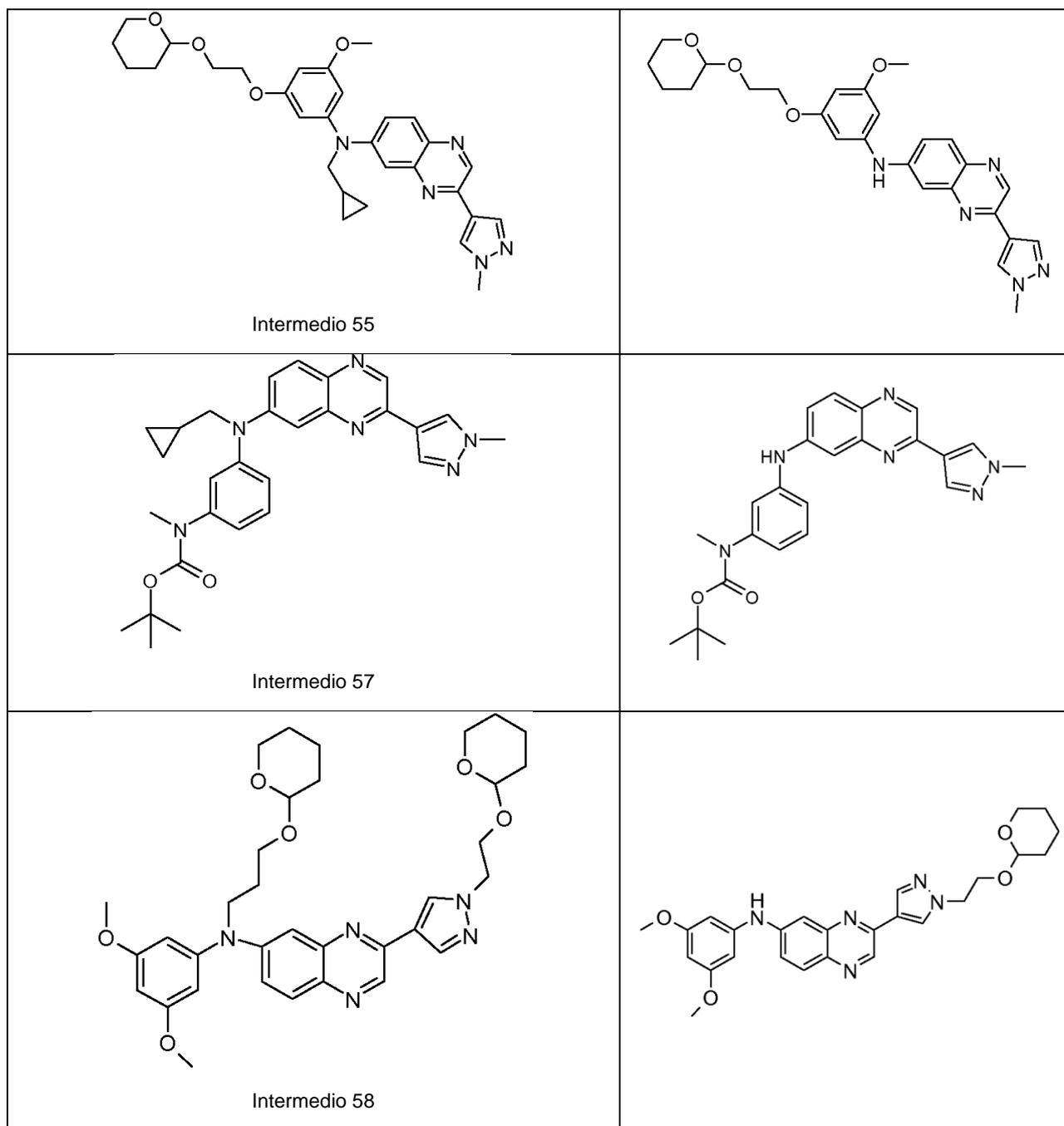
a) Preparación del intermedio 18



- 5 Se añadió NaH (830 mg, 20.75 mmol) a una solución del intermedio 3 (5 g; 13.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y después se añadió gota a gota una solución de 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (3.5 mL; 20.75 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para dar 8.46 g del intermedio 18.

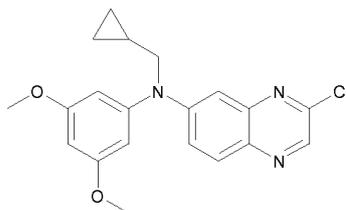


 <p>Intermedio 59</p>	
<p>una mezcla de</p>  <p>,</p>  <p>y</p>  <p>Intermedio 60</p>	
 <p>Intermedio 51</p>	



Ejemplo A8

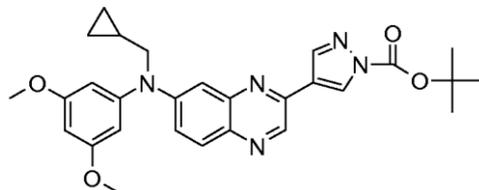
a) Preparación del intermedio 19



- 5 Se añadió NaH (882 mg, 22.04 mmoles) en porciones a una solución del intermedio 13 (5.8 g, 18.4 mmol) en DMF (100 ml) bajo N₂ a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se añadió gota a gota (bromometil)ciclopropano (2.2 mL; 22.04 mmoles). La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a 5°C, luego a

temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad, produciendo 6.7 g (98%) del intermedio 19.

b) Preparación del intermedio 20



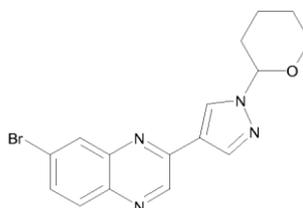
- 5 Una mezcla del éster de pinacol de ácido 19 (3 g, 8.1 mmol), 1-Boc-pirazol-4-borónico (2.86 g; 9.7 mmol), fosfato de potasio (3.44 g; 16.2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0.33 g, 0.811 mmol) en dioxano (60 mL) y H₂O (6 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0.3 g, 0.41 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El Celite se lavó con EtOAc, después el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g de MERCK, fase móvil 0.05% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de iPrOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 1.48 g (36%) de intermediate 20.

Intermedio preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
<p>Intermedio 47</p>	

15

Ejemplo A9

a-1) Preparación del intermedio 21



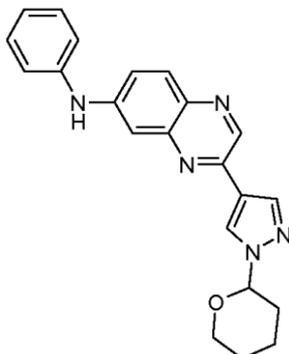
- 20 7-bromo-2-cloroquinoxalina (10 g, 41.1 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11.42 g, 41.1 mmol), carbonato de sodio 2M (20.5 mL, 41.1 mmol) en etilenglicol dimetiléter (100 mL) se desgasificaron con N₂ durante 15 minutos, se añadieron gota a gota Pd(PPh₃)₄, (1.4 g, 1.2 mmol) y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y EtOAc. El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar 12 g (84%) del intermedio 21.

Alternativamente se preparó también el Intermedio 21 usando el siguiente procedimiento.

- 25 a-2) Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5.55 µl; 0.075 mmol) a una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il) quinoxalina (410 mg, 1.5 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0.16 mL, 1.8 mmol) en tolueno (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta

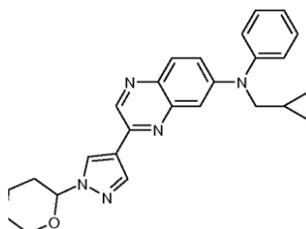
sequedad, produciendo 550 mg del intermedio 21.

b) Preparación del intermedio 22



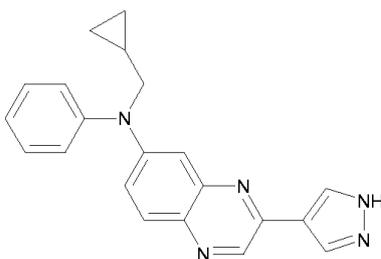
5 Una mezcla del intermedio 21 (1.5 g, 4.2 mmol), anilina (0.58 mL, 6.23 mmol), tert-butoxido de sodio (1.2 g, 12.5 mmol) y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis [1,1-difenilfosfina] (260 mg, 0.42 mmol) en etilenglicol dimetiléter (45 mL) se desgasificó con N₂ durante 30 minutos, y después se añadió acetato de paladio (II) (93.7 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió H₂O/hielo y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, una solución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 15-40 μm, 90 g, gradiente de fase móvil de 99% de DCM/1% de MeOH a 97% de DCM/3% de MeOH/0.1% de NH₄OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, obteniéndose 1.1 g (70%) del intermedio 22. Se purificó una fracción (0.7 g) mediante cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 μm 150 x 30.0 mm, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de CH₃OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, dando 0.071 g (4.5%) del intermedio 22.

c) Preparación del compuesto 123

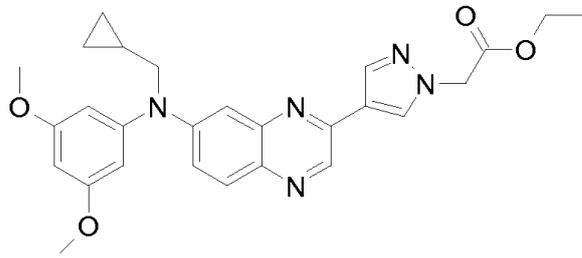
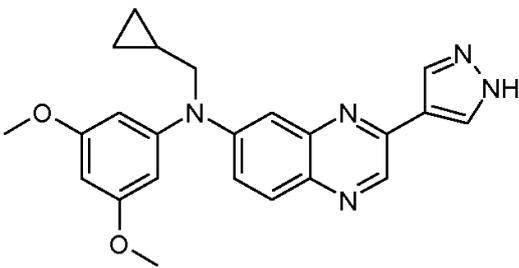
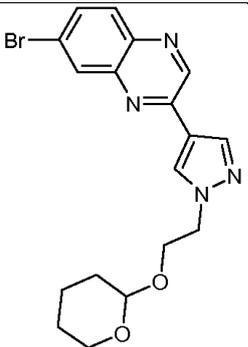


20 Se añadió NaH (116.3 mg, 2.9 mmol) en porciones a una solución del intermedio 22 (0.9 g, 2.4 mmol) en DMF (14 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió (bromometil)ciclopropano (0.28 mL, 2.9 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 30 g, 15-40 μm, fase móvil 98% DCM/CH₃OH al 2%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 0.5 g (48%) de compuesto. Se repurificó una fracción (0.4 g) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g, PharmPrep MERCK, fase móvil 99% de DCM, 1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 85 mg (8%) del compuesto 123.

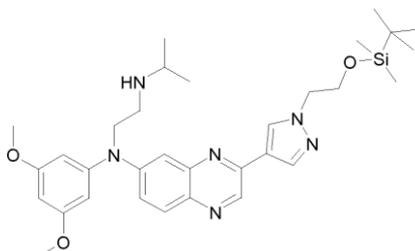
d) Preparación del compuesto 54



30 A 5°C, se añadió HCl/i-PrOH (80 μL 5/6N, 0.4 mmol) a una solución del compuesto 123 (85 mg, 0.2 mmol) en CH₃OH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 4 horas. Se añadió éter dietílico (8 mL) y la mezcla se

<p style="text-align: center;">Intermedio 65</p> 	 <p style="text-align: center;">Compuesto 17</p>
	<p style="text-align: center;">7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina</p>

Intermedio 691



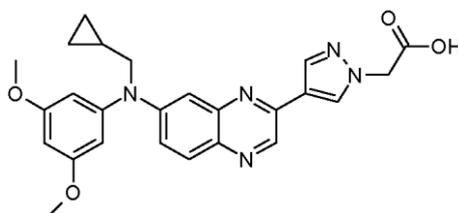
utilizado para preparar el compuesto 691 de acuerdo con B14A, se preparó de una manera análoga:

- 5 El experimento se realizó 4 veces con las siguientes cantidades.

Una mezcla del compuesto 137 (sal de HCl) (2 g, 4.6 mmol), 2-bromoetoxi-t-butil dimetilsilano (1.3 ml, 7.4 mmol) y K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol) en CH_3CN (80 mL) se agitó a $80^\circ C$ durante 24 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo (12.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μm , 450, gradiente de fase móvil de 0.5% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH a 0.5% de NH_4OH , 90% de DCM y 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 6 g del intermedio 691

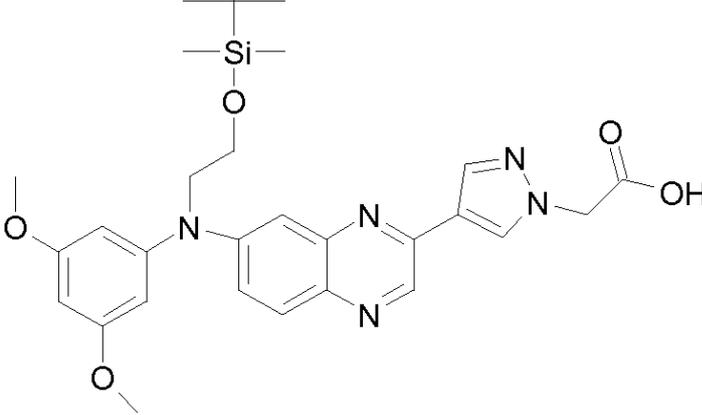
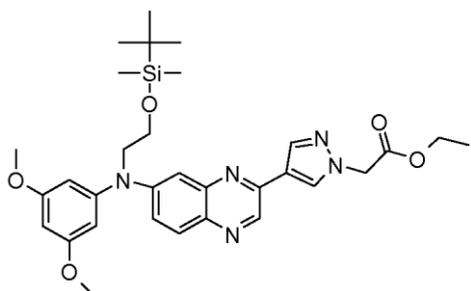
Ejemplo A10

Preparación del intermedio 24



15

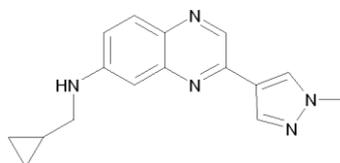
A una solución del intermedio 65 (1.1 g, 2.25 mmol) en THF (15 ml) y H₂O (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.34 g, 4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó THF y se añadieron H₂O y HCl. El precipitado se filtró y se secó, proporcionando 976 mg (94%) del intermedio 24.

Intermedio/compuesto preparado de acuerdo con el protocolo anterior	a partir de
 <p style="text-align: center;">Intermedio 53</p>	

5

Ejemplo A11

Preparación del intermedio 25

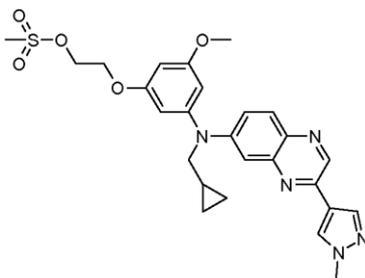


- 10 Una solución del intermedio 2 (1 g, 0.35 mmol), ciclopropanometilamina (0.51 g, 6.9 mmol) de 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.215 g, 0.35 mmol) y tert-butoxido de sodio (1.0 g, 10.4 mmol) en etilenglicol-dimetiléter (15 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (47% Pd) (77.6 mg, 0.35 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación con microondas a 135°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se vertió en una solución acuosa de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, fase móvil, gradiente de 10% de DCM a 95% de DCM/5% de MeOH/0.1% de NH₄OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron, produciendo 710 mg (74%) del intermedio 25. MP=149°C (Kofler).

15

Ejemplo A12

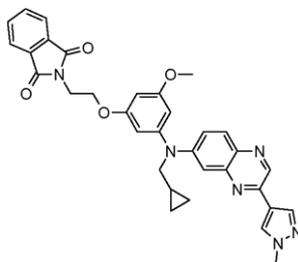
- 20 a) Preparación del intermedio 26



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (61 μl, 0.78 mmoles) a una solución del compuesto 24 (0.13 g, 0.26 mmol), Et₃N (0.18 ml, 1.3 mmol) en DCM (10 mL) a 5°C bajo N₂. La solución se agitó durante 1.5 horas a 10°C. La solución se vertió en agua helada, la capa orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad a

temperatura ambiente, proporcionando 137 mg del intermedio 26.

b) Preparación del intermedio 27



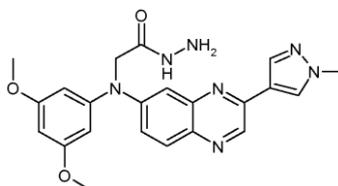
5 Se calentaron a 150°C una solución del intermedio 26 (0.31 g, 0.0006 mol), ftalimida (0.17 g, 0.0012 mol) y K₂CO₃ (0.21 g, 0.0015 mol) en 1-metil-2-pirrolidiona (10 mL) durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se recolectó con DCM, después se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (10%).

10 La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH/99% de DCM/1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 212 mg (63%) del intermedio 27.

Ejemplo A13

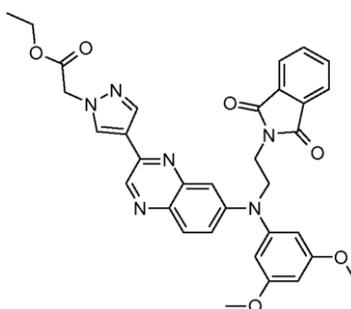
15 a) Preparación del intermedio 28



20 Se añadió monohidrato de hidrazina (2.57 mL, 0.083 moles) a una solución del compuesto 65 (3.71 g, 8.29 mmol) en EtOH (35 mL). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Se añadió nuevamente monohidrato de hidrazina (2.57 mL, 0.083 moles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar 2.6 g (72%) del intermedio 28.

Ejemplo A14

a) Preparación del intermedio 29

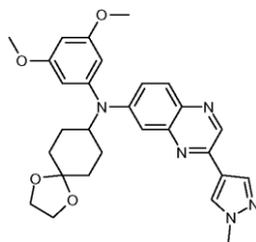


25 Se añadió NaH (0.077 g, 2 mmol) en porciones a una solución del compuesto 107 (0.63 g, 1.2 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 10°C durante 60 minutos, después se añadió bromoacetato de etilo (0.16 mL, 1.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, proporcionando 0.55 g (75%) de intermediario 29.

30

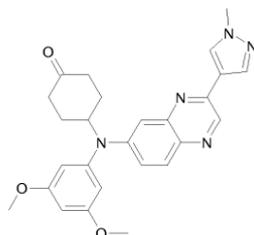
Ejemplo A15

a) Preparación del intermedio 30



5 Una mezcla del intermedio 2 (700 mg, 2.4 mmol), se añadieron el intermedio 39 (781 mg, 2.66 mmol), tert-butóxido de sodio (698 mg, 7.3 mmol), 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (151 mg, 0.24 mmol) en dioxano (12 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió acetato de paladio (II) (109 mg, 0.48 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La reacción se realizó bajo irradiación con microondas a 130°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se filtró sobre Celite. La Celite se lavó con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g de MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de iPrOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 320 mg (26%) del intermedio 30.

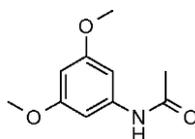
b) Preparación del intermedio 31



15 Se agitó el intermedio 30 (300 mg, 0.598 mmol) en HCl (3N) (10.96 ml, 33 mmol) y THF (10 mL) a 65°C durante 2 horas, luego durante 6 horas a 70°C y se vertió sobre hielo. La solución se hizo básica con polvo de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, produciendo 270 mg (98%) del intermedio 31.

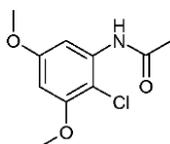
Ejemplo A16

a) Preparación del intermedio 32



25 Se añadió anhídrido acético (3.24 ml) en porciones durante diez minutos a una suspensión agitada de 3,5-dimetoxianilina (5 g, 32.64 mmol) en tolueno (25 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, se añadió éter de petróleo y el precipitado se recolectó por filtración por succión y se secó al vacío. El producto bruto (6.1 g, 96%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Preparación del intermedio 33

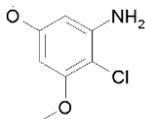


30 Se disolvió N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (intermedio 32) (15 g, 76.8 mmol) en AcOH (50 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa al 32% de ácido clorhídrico (41 mL, 461 mmol). Se añadió una solución de clorato de sodio (3.5 g, 33 mmol) en agua (4 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de

reacción se vertió en hielo y agua y se hizo básica con polvo de K_2CO_3 . El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g de MERCK, fase móvil 80% de DCM, EtOAc al 20%) para dar 8.8 g (50%) del intermedio 33.

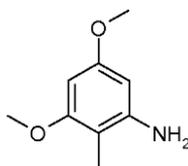
5 c) Preparación del intermedio 34



10 Se añadió hidróxido de potasio (10.7 g, 192 mmol) a una solución de N-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-acetamida (intermedio 33) (8.8 g, 38.3 mmol) en EtOH (500 mL) y agua (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Al enfriar, se añadió agua (aproximadamente 30 mL) y el EtOH se retiró al vacío. El residuo se sometió a partición a continuación entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar 7 g (97%) del intermedio 34 (sólido blanco).

Ejemplo A17

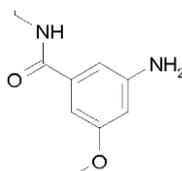
Preparación del intermedio 35



15 Se hidrogenó una mezcla de 2,4-dimetoxi-6-nitrotolueno (2 g, 10.1 mmol) y níquel (2 g) en MeOH (30 mL) bajo una presión de 3 bars durante 6 horas. El producto se filtró sobre un lecho de Celite que se lavó 3 veces con una solución de MeOH/DCM (50/50). Los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad para dar 1.68 g (99%) del intermedio 35.

Ejemplo A18

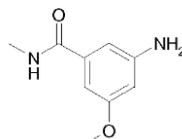
20 a) Preparación del intermedio 36



25 Una mezcla de ácido 3-amino-5-metoxibenzoico (300 mg, 1.8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (292 mg, 2.1 mmol), clorhidrato de N-etil-N'- β -dimetilaminocarbodiimida (413 mg, 2.1 mmol) amina (2.7 ml, 5.4 mmol, 2 M en MeOH) en dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional.

Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2%/DCM. Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente, produciendo 150 mg (43%) del compuesto intermedio 36 (aceite incoloro).

30 b) Preparación del intermedio 135



35 Una mezcla de ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (10 g, 64.5 mmol), metilamina en THF (96.7 mL, 193.4 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14.8 g, 77.4 mmol) 1-hidroxibenzotriazol (10.5 g, 77.4 mmol), en N,N-dimetilformamida (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio 1 N y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua,

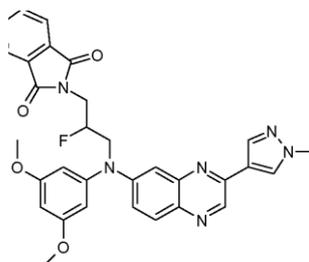
se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente.

La capa acuosa se neutralizó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc.

La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 5 g de 3-amino-5-metoxi-N-metil-benzamida (intermedio 135).

5 Ejemplo A19

Preparación del intermedio 37

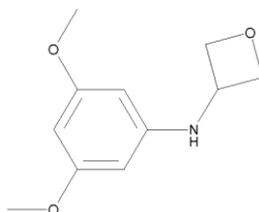


10 Se añadió gota a gota una solución de desoxofluór en tolueno (0.478 mmol, 0.176 mL) a una solución del compuesto 124 (0.159 mmol; 90 mg) en DCM (8 mL) a 5°C bajo flujo de N_2 . Después de 5 minutos, se añadió EtOH (una gota). La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, y después durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente.

15 El residuo obtenido (0.090 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 μm , 30 g, gradiente de fase móvil desde 100% DCM hasta 97% DCM/MeOH al 3%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.070 g, 77%) se cristalizó en éter dietílico/ CH_3CN , se filtró y se secó al vacío, produciendo 0.055 g (60%) del compuesto intermedio 37.

Ejemplo A20

Preparación del intermedio 38



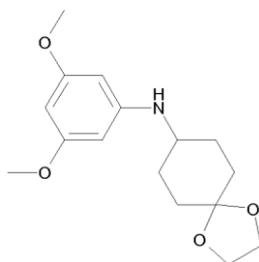
20 En un matraz de fondo redondo, se diluyeron 3,5-dimetoxibenzenamina (500 mg, 3.26 mmol), 3-oxetanona (588 mg, 8.16 mmol) y ácido acético (374 μL , 6.53 mmol) en MeOH (21 mL).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (410 mg, 6.53 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NaOH_3N (15 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , fase móvil 100% DCM). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 377 mg (55%) del intermedio 38 (aceite incoloro).

Ejemplo A21

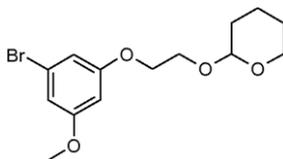
30 Preparación del intermedio 39



5 Se añadió cianoborohidruro de sodio (4.55 g, 72.5 mmol) a una solución de 3,5-dimetoxianilina (3.7 g, 24.15 mmol), 1,4-ciclohexanodiona monoetilen cetal (15 g, 96.6 mmol) y ácido acético (5.5 mL, 96 mmol) en CH₃CN (50 mL) a temperatura ambiente (se observó exotermicidad). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se secaron. El residuo (21 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂ irregular, 15-40 μm, 90 g, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 7% de CH₃OH/93% de DCM). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para dar 4.2 g (59%) del intermedio 39.

10 Ejemplo A22

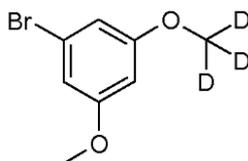
Preparación del intermedio 42



15 Se calentó una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (3.12 g, 15.4 mmol), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (2.66 ml, 16.9 mmol) y K₂CO₃ (1.63 g, 11.8 mmol) 80°C en CH₃CN (40 mL) durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua enfriada, el producto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con H₂O y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad (5.5 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 200 g, fase móvil 80% de ciclohexano, 20 EtOAc). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 3.7 g (73%) del intermedio 42.

Ejemplo A23

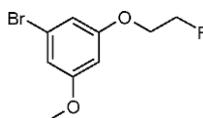
20 Preparación del intermedio 43



25 Se añadió hidruro de sodio (1.03 g, 25.86 mmol) a una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (3.5 g, 17.24 mmol) en DMF (20 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 0.5 horas, después se añadió gota a gota una solución de yodometano deuterado (1.29 mL, 20.69 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para dar 4 g del intermedio 43, utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A24

30 Preparación del intermedio 44

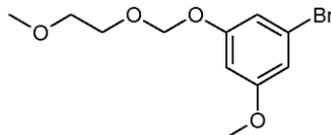


Se calentó una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (2 g, 9.85 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (1.56 g, 0.012 mol) y K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol) a 80°C en CH₃CN (30 mL) durante la noche. La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua enfriada, y el producto se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta

sequedad para dar 2.27 g del compuesto intermedio 44 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A25

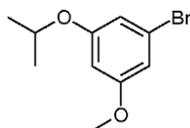
Preparación del intermedio 45



- 5 Bajo N₂ a 10°C, se añadió base de Hunig (9.64 mL, 55.16 mmol) a una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (5.6 g, 27.58 mmol) en THF (100 mL). Se añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (CAS 3970-21-6) (6.3 ml, 55.16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en agua enfriada, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 8 g (99.6%) del compuesto intermedio 45 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10 Ejemplo A26

Preparación del intermedio 46

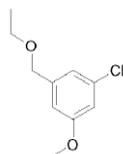


Se calentó una solución de 3-bromo-5-metoxifenol (0.3 g, 1.5 mmol), 2-yodopropano (0.21 mL, 1.6 mmol) y K₂CO₃ (1.63 g, 12 mmol) a 80°C en CH₃CN (20 mL) durante 24 horas.

- 15 La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua enfriada, el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 350 mg (97%) del compuesto intermedio 46 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A26A

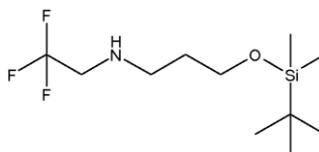
Preparación del intermedio 136



- 20 Se añadió NaH (0.74 g, 18.4 mmol) a una solución de (3-cloro-5-metoxifenil) metanol (2.9 g, 16.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación se añadió gota a gota yoduro de etilo (0.96 mL, 12.0 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.8 g (25%) del intermedio 136.
- 25

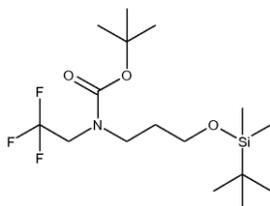
Ejemplo A27

a) Síntesis del intermedio 66



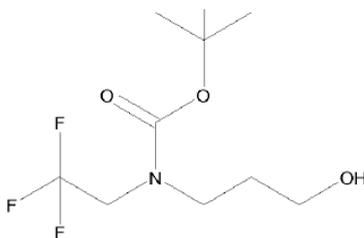
- 30 Se calentó una mezcla de (3-bromopropoxi)-tert-butildimetilsilano (20 g, 79 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (31 mL, 395 mmol) en DMSO (140 mL) a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 19.5 g (91%) del intermedio 66.

b) Síntesis del compuesto intermedio 67



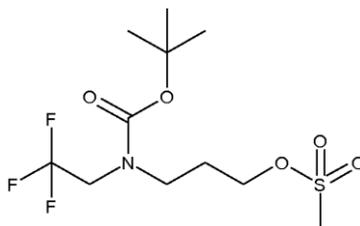
5 Se añadieron di-tert-butil-bicarbonato (7.96; 36.5 mmol), trietilamina (6 mL, 43.11 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (202 mg, 1.7 mmol) a una solución del intermedio 66; (9 g; 33.16 mmol) en DCM (90 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se decantó, se lavó sucesivamente con agua, una solución de HCl (0.5 N) y una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 11.3 g (92%) del intermedio 67.

c) Síntesis del intermedio 68



10 Se agitó una mezcla del intermedio 67 (10.8 g, 29.1 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (34.9 mL de una solución 1 M en THF, 34.9 mmol) en THF (80 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μM, 80 g, fase móvil, gradiente de 99% de DCM, 1% de MeOH a 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 3.65 g (49%) de intermedio 68.

d) Síntesis del intermedio 69

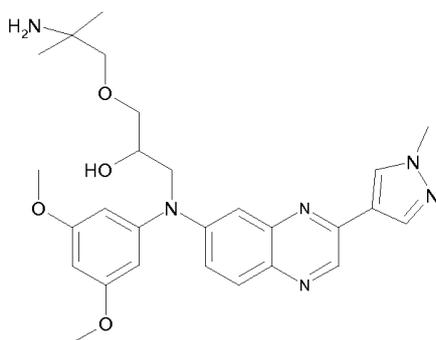


20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (431 μL, 5.8 mmol) a una solución del intermedio 68 (1 g, 3.9 mmol) y trietilamina (811 μL, 5.8 mmol) en DCM (15 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el intermedio 69 resultante se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A28

25 a) Preparación del intermedio 70

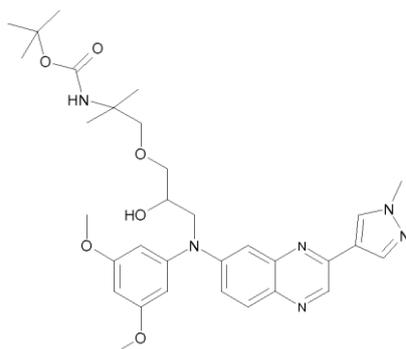


El experimento se ha realizado 5 veces con cantidad la siguiente.

Se añadió NaH (0.25 g, 5.4 mmol) a una solución de 2-amino-2-metil-1-propanol (1.54 ml, 16.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) a 5°C bajo flujo de N₂.

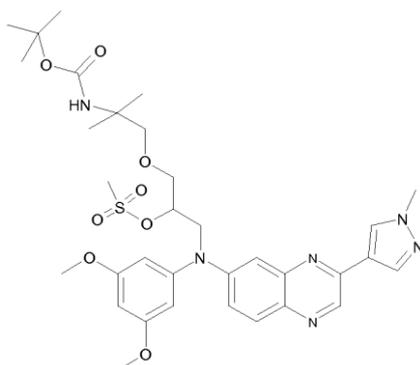
- 5 La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. A continuación, el compuesto 76 (1.4 g, 3.35 mmol) se añadió gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 10.5 g de un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, fase móvil 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron dando 3.6 g (42%) de intermedio 70.

b) Preparación del intermedio 71



- 15 Se añadió bicarbonato de di-tert-butilo (0.24 g, 1.1 mmol) a una solución del intermedio 70 (0.62 g, 1.1 mmol) y NaHCO₃ (0.19 g, 2.3 mmol) en dioxano (15 mL) y agua (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 µm 150*30 mm, fase móvil 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 0.59 g (85%) del intermedio 71.

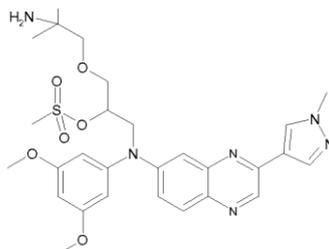
20 c) Preparación del intermedio 72



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,96 ml, 12,4 mmol) a una solución del intermedio 71 (2,7 g, 4,45

5 mmol) y trietilamina (1.86 mL, 13.35 mmol) en DCM (25 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas permitiendo que la temperatura subiera a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (4.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, fase móvil 0.2% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 3 g (100%) de intermedio 72.

d) Preparación del intermedio 73

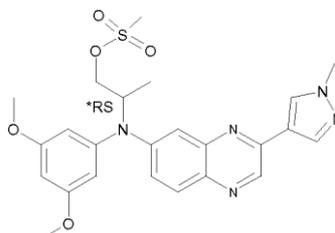


10 Se añadió ácido trifluoroacético (0.97 mL, 13.1 mmol) a una solución del intermedio 72 (0.6 g, 0.87 mmol) en DCM (12.5 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo y se añadió DCM.

15 La mezcla se basificó con una solución de NaHCO₃ y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 597 mg del intermedio 73 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A29

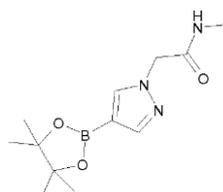
Preparación del intermedio 74



20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3.32 ml, 42.9 mmol) a una solución del compuesto 606 (6 g, 14.3 mmol) y trietilamina (10 mL, 71.5 mmol) en DCM (240 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C y se dejó subir a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 9.6 g del compuesto intermedio 74 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

25 Ejemplo A30

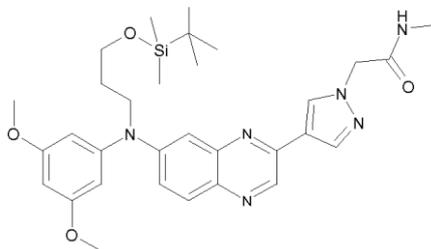
a) Preparación del intermedio 75



30 Se añadió NaH (11.4 g, 82.5 mmol) en porciones a una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (4 g, 20.6 mmol) en acetona (60 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota acetamida, 2-bromo-N-metilo (6.3 g, 41.3 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad, se recolectó en DIPE/éter dietílico y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar 9 g del intermedio 75 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

35

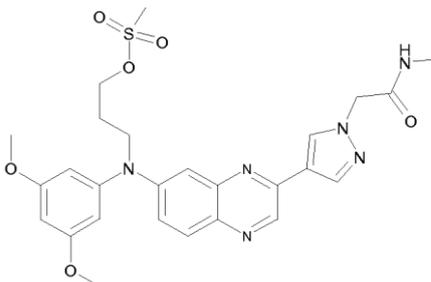
b) Preparación del intermedio 76



Una mezcla del intermedio 14 (5.7 g; 11.7 mmol), intermedio 75 (N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-acetamida) (6.2 g, 23.5 mmol), fosfato de potasio (7.5 g, 35.2 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxi [1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.482 g; 1.2 mmol) en dioxano (140 mL) y H₂O (60 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió Pd₂(dba)₃ (1 g, 1.2 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®, se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (8.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 3.5 g (51%) del intermedio 76.

Ejemplo A31

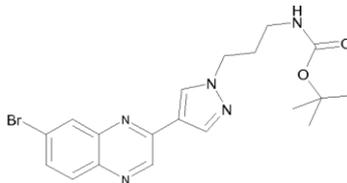
Preparación del intermedio 77



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.73 ml, 9.4 mmol) a una solución del compuesto 614 (1.5 g, 3.15 mmol) y trietilamina (2,2 mL, 15.7 mmol) en DCM (40 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C y se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 2.5 g del compuesto intermedio 77 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

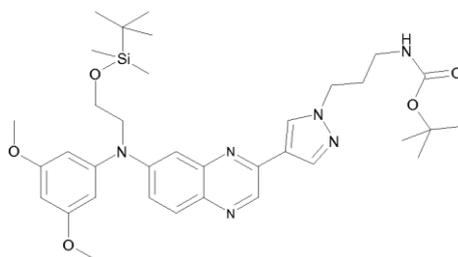
Ejemplo A32

a) Preparación del intermedio 78



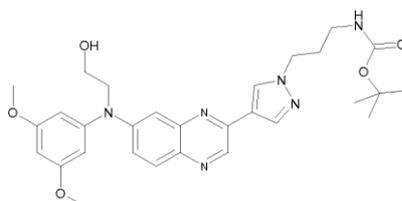
Se añadió NaH (0.44 g, 10.9 mmol) en porciones a una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il) quinoxalina (1.5 g, 5.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) a 0°C bajo flujo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota ácido carbámico, éster N-(3-bromopropil)-1,1-dimetiletilo (2.6 g, 10.9 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, éter dietílico, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar 1.3 g del compuesto intermedio 78 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

b) Preparación del intermedio 79



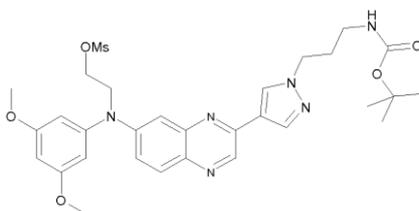
- 5 Bajo una atmósfera inerte, se añadió una solución de acetato de paladio (0.11 g, 0.48 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.3 g, 0.48 mmol) a temperatura ambiente a una solución del intermedio 41 (3.3 g, 10.6 mmol), intermedio 78 (4.2 g, 9.63 mmol) y carbonato de cesio (3.8 g, 11.6 mmol) en dimetoxietano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada, se añadió K_2CO_3 al 10% y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (8.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 20-40 μm , 450 g, fase móvil 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 3.3 g (52%) del intermedio 79.

10 c) Preparación del intermedio 80



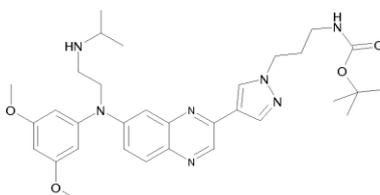
- 15 Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5.5 mL, 5.5 mmol) a una solución del intermedio 79 (3.3 g, 5 mmol) en THF (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico/ CH_3CN . El precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para proporcionar 2 g (73%) del intermedio 80.

d) Preparación del intermedio 81



- 20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.85 ml, 10.9 mmoles) a una solución del intermedio 80 (2 g, 3.65 mmol) y trietilamina (2.54 mL, 18.2 mmol) en DCM (50 mL) a 5°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C y se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.5 g del compuesto intermedio 81 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.
- 25

e) Preparación del intermedio 82

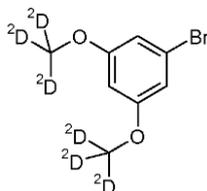


- 30 Se calentó una mezcla del intermedio 81 (2.5 g, 4 mmol) e isopropilamina (5.2 ml, 59.9 mmol) en acetonitrilo (25 mL) a 100°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 μm , 450 g, fase móvil de NH_4OH al 0.1%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 1.1 g (47%) del intermedio 82.

Ejemplo A33

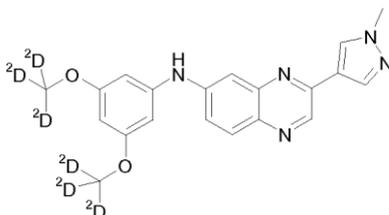
a) Preparación del intermedio 83



5 Se agitó una mezcla de 5-bromo-benceno-1,3-diol (7.3 g, 38.6 mmol), carbonato de cesio (37.75 g, 115.9 mmol) e yodometano-D3 (4.8 mL, 77.25 mmol) en CH_3CN (150 mL) a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar 5.3 g del intermedio 83 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10

b) Preparación del intermedio 84

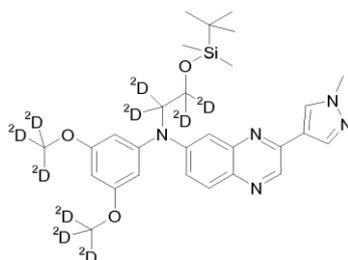


15

20

Bajo una atmósfera inerte, se añadió una solución de acetato de paladio (0.21 g, 0.9 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.57 g, 0.9 mmol) a temperatura ambiente a una solución de intermedio 5 (2 g, 10.6 mmol), intermedio 83 (2.45 g, 11 mmol) y tert-butoxido de sodio (2.64 g, 27.4 mmol) en dioxano (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, fase móvil 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (4 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para proporcionar 3.6 g (90%) del intermedio 84. MP: 198°C (DSC)

c) Preparación del intermedio 85



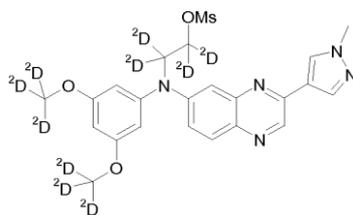
25

30

Se añadió NaH (0.107 g, 2.69 mmol) en porciones al intermedio 84 (0.49 g, 1.35 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (2-bromoetoxi)(1,1-dimetiletil)dimetil-silano deuterado (versión deuterada de CAS 86864-60-0, preparada por el método de deuteración conocido en la técnica) (0.65 g, 2.7 mmol) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar 0.88 g del intermedio 85 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A34

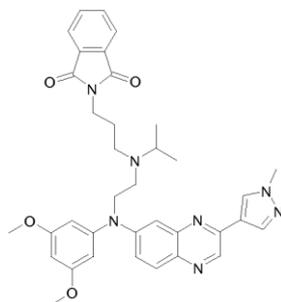
Preparación del intermedio 86



5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.17 ml, 2.1 mmol) a una solución del compuesto 617 (0.294 g, 0.7 mmol) y trietilamina (0.49 mL, 3.5 mmol) en DCM (5 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C y se dejó que la temperatura subiera a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 0.45 g del compuesto intermedio 86 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A35

Preparación del intermedio 87

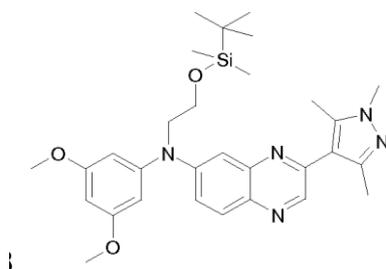


10 Se agitó una mezcla del compuesto 4 (1.3 g, 2.9 mmol), N-(3-bromopropil)ftalimida (1.56 g, 5.8 mmol) y K₂CO₃ (0.805 g, 5.8 mmol) en CH₃CN (100 mL) a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.566 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH, 15-40 μm, 50 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para dar 1.26 g (34%) del intermedio 87.

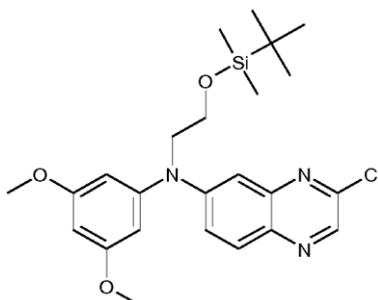
15

Ejemplo A36A

Preparación del intermedio 88



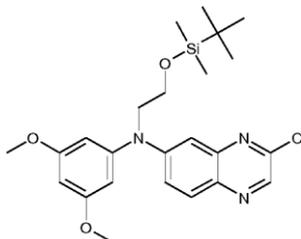
20 Una mezcla del intermedio 88b



(véase A4c-2) (0.53 g, 1.1 mmol), 1,3,5-trimetil-4-(tributylestannil)-1H-pirazol (Synthesis, (13), 1949-1958, 2001)

- 5 (1.33 g 3.33 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.064 g; 0.055 mmol) en tolueno (3 mL) se agitó a 160°C durante 40 minutos usando un microondas de un solo modo (Biotage). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 40 µm, gradiente de fase móvil de 90% de DCM, 10% de heptano a 100% de DCM, después 99% de DCM y 1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.41 g (68%) del intermedio 88.

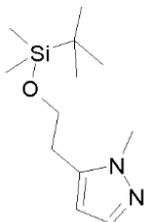
Intermedio 88b



- 10 solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3.016 mmol; 3.016 ml) gota a gota a una solución del intermedio 88b (2.742 mmol; 1.30 g) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (SiO₂=30 g - 15/40 µm). Eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂ 98/MeOH 2, dando el intermedio 88a.
- 15 Los derivados de pirazol alternativos que pueden usarse en el protocolo anterior pueden prepararse como sigue:

A)

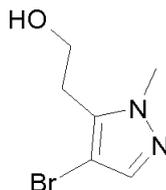
a) Preparación del intermedio 125



- 20 Se añadió N-butil-litio 1.6 M en hexano (33.5 ml, 53.6 mmol) gota a gota a una solución de 1-metilpirazol (4 g, 48.8 mmol) en THF (66 ml) a -78°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, después se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (12.5 ml, 58.5 mmol) a la solución a -78°C y se agitó durante 1 hora. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas.

- 25 La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (16 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 20-45 µm, 1000 g, fase móvil 65% de heptano, 35% EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 3 g (25%) del intermedio 125.

b) Preparación del intermedio 126

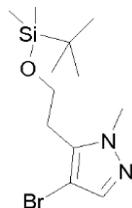


- 30 Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio al 95% (3.5 g, 10.8 mmol) a una solución del intermedio 125 (2.6 g, 10.8 mmol) en MeOH (130 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se vertió en agua y K₂CO₃ al 10%. Se añadió DCM y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad.

- 35 El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 300 g, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 2 g (92%)

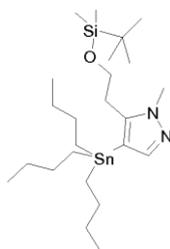
del intermedio 126.

c) Preparación del intermedio 127



- 5 Se añadieron sucesivamente cloruro de tert-butildimetilsililo (1.9 g, 12.7 mmol), imidazol (1.6 g, 23.4 mmol) a una solución del intermedio 126 (2 g; 9.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se decantó, se lavó con agua, después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 10-40 μm, 90 g, fase móvil de 100% de DCM a 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 2.8 g (90%) del intermedio 127.

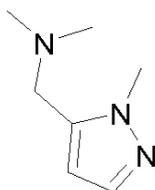
10 d) Preparación del intermedio 128



- 15 Se añadió gota a gota N-butil-litio 1.6 M en hexano (0.22 ml, 0.35 mmol) a una solución del intermedio 127 (0.102 g, 0.32 mmol) en Et₂O (1.5 ml) a -78°C bajo flujo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió cloruro de tributilestaño (0.095 mL, 0.35 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (0.160 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g, fase móvil 80% de heptano, EtOAc al 20%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.055 g (32%) del intermedio 128.

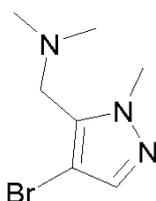
B)

20 a) Preparación del intermedio 129



- 25 Se añadió N-butil-litio 1.6 M en hexano (25 mL, 40.2 mmol) gota a gota a una solución de 1-metilpirazol (3 mL, 35.5 mmol) en THF (50 mL) a -78°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, después se añadió la sal de Eschenmoser (8.1 g, 43.85 mmol) a la solución a -78°C y se agitó durante 1 hora. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar 3.1 g del intermedio 129.

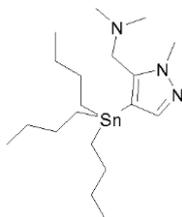
b) Preparación del intermedio 130



Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio al 95% (6.9 g, 21.6 mmol) a una solución del intermedio 130 (3 g, 21.6 mmol) en MeOH (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se vertió en agua y K₂CO₃ al 10%. Se añadió DCM y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad.

- 5 El residuo (3,1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g, fase móvil 0,1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 1,35 g (29%) del intermedio 130.

c) Preparación del intermedio 131



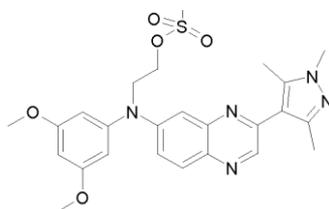
- 10 Se añadió N-butil-litio gota a gota 1.6 M en hexano (0.8 mL, 1.26 mmol) a una solución del intermedio 130 (0.25 g, 1.15 mmol) en Et₂O/THF (1/2) (3 mL) a -78°C bajo un flujo de N₂.

La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió cloruro de tributilestaño (1.58 ml, 5.8 mmoles) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.52 g del intermedio 131 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

- 15

Ejemplo A36B

Preparación del intermedio 89



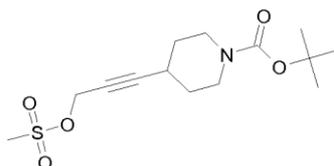
- 20 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.66 ml, 0.85 mmol) a una solución del compuesto 622 (0.185 g, 0.43 mmol), trietilamina (0.14 mL, 0.98 mmol) y 4 dimetilaminopiridina (0.005 g, 0.043 mmol) en THF (5 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.26 g (aceite amarillo) del intermedio 89 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

- 25

Ejemplo A37

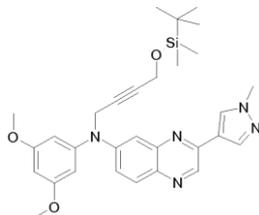
Preparación del producto intermedio 91



- 30 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1 ml, 12.8 mmol) a una solución de 4-(3-hidroxi-1-propin-1-il)-1,1-dimetiletil éster de ácido 1-piperidincarboxílico (2 g, 8.5 mmol), trietilamina (1.8 ml, 12.8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10.4 g, 85 mmol) en DCM (20 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 1.41 g del compuesto intermedio 91 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

- 35 Ejemplo A38

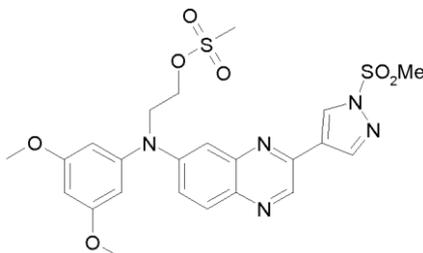
Preparación del intermedio 92



5 Se añadió NaH (0.24 g, 6.0 mmol) en porciones al intermedio 3 (1 g, 3.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 hora. Después se añadió gota a gota 2-butin-1-ol, 4-[[[1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oxi]-, 1-metanosulfonato (4.2 g, 15.0 mmol) bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4.2 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 15-40 µm, 300 g, fase móvil 60% de heptano, 4% de MeOH, 36% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.185 g (11%) del intermedio 92.

10 Ejemplo A39

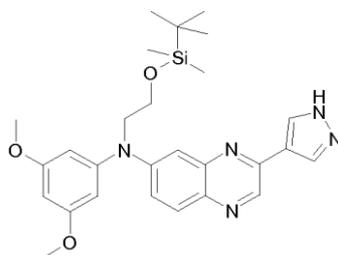
Preparación del intermedio 93



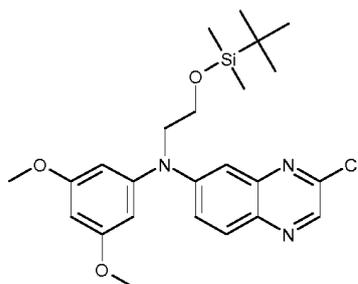
15 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9.9 mL, 127.7 mmol) a una solución del compuesto 2 (10 g, 25.55 mmol), trietilamina (24.9 mL, 178.8 mmol) en DCM (400 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 17.6 g del compuesto intermedio 93 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo A40

Preparación del intermedio 94



20

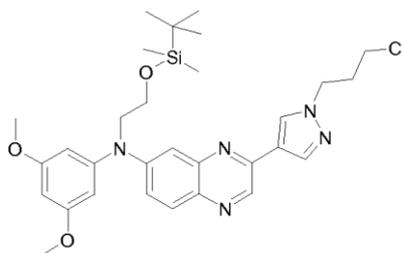


(véase A4c-2)(9.5 g, 20 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (4.3 g, 22 mmol), fosfato de potasio (8.5 g, 40 mmol) en dioxano (1 L) y agua (120 mL) se desgasificaron con N₂ durante 15 minutos, luego se añadieron S-Phos (0.83 g, 2 mmol) y Pd₂(dba)₃ (7.6 g; 6,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante

15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc y se filtró en un lecho de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (18.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 20-45 µm, 1000 g, fase móvil 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 5.1 g (51%) de intermedio 94.

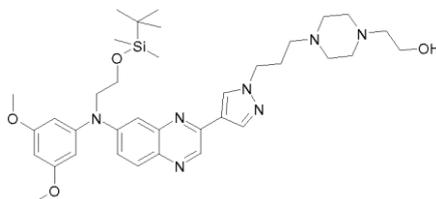
Ejemplo A41

a) Preparación del intermedio 95



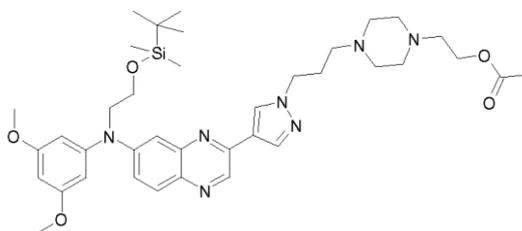
Se añadió NaH (0.2 g, 4.75 mmol) en porciones al intermedio 94 (2 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 hora. A continuación se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (0.5 mL, 4.75 mmol) bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar 2.5 g del compuesto intermedio 95 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

b) Preparación del intermedio 96



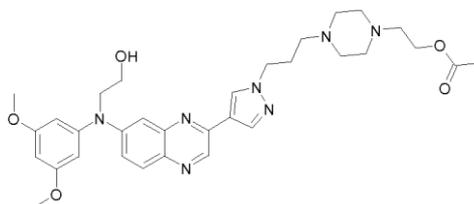
Se agitó una mezcla del intermedio 95 (1.1 g, 1.48 mmol), 1-(2-hidroxietil) piperazina (0.407 g, 2.95 mmol), K₂CO₃ (1.92 g, 14.74 mmol) en CH₃CN (10 mL) a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 0.9 g del compuesto intermedio 96 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

c) Preparación del intermedio 97



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 96 (0.56 g, 0.83 mmol), cloruro de acetilo (0.12 ml, 1.66 mmol), trietilamina (0.27 mL, 1.9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.01 g, 0.083 mmol) en DCM (10 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.85 g del compuesto intermedio 97 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

d) Preparación del intermedio 98

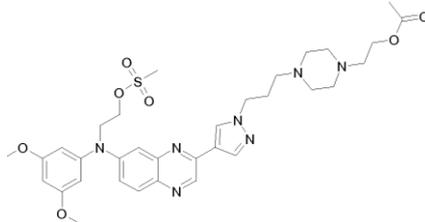


5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2.5 ml, 2.5 mmol) a una solución del intermedio 97 (0.75 g, 0.84 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con K_2CO_3 al 10% y se añadió EtOAc.

10 La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se añadieron DCM y algo de MeOH, después se separó por filtración la fracción insoluble y se evaporó el filtrado. El residuo y el precipitado se combinaron y se disolvieron en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$, 15-40 μm , 90 g, fase móvil de 0.3% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH a 1% de NH_4OH , 90% de DCM y 10% de MeOH).

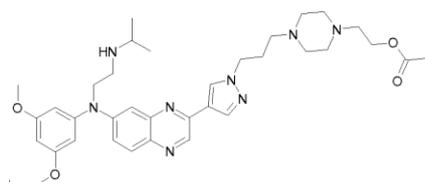
Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.238 g (47%) del intermedio 98.

e) Preparación del intermedio 99



15 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.1 mL, 1.3 mmol) a una solución del intermedio 98 (0.19 g, 0.26 mmol) y trietilamina (0.11 mL, 0.78 mmol) en DCM (5 mL) a 5°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.51 g del intermedio 99-AAA utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

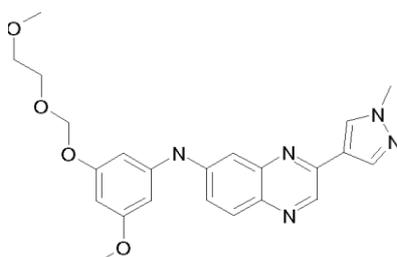
20 f) Preparación del intermedio 100



25 Se calentó una mezcla del intermedio 99 (0.51 g, 0.26 mmol) e isopropilamina (5.9 mL, 68.9 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 100°C en un recipiente sellado durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.59 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 15-40 μm , 30 g, fase móvil 0.7% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.09 g (54%) del intermedio 100.

Ejemplo A42

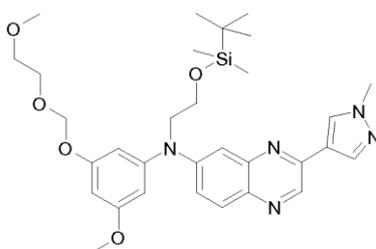
a) Preparación del intermedio 101



Una mezcla del intermedio 5 (3 g, 13.3 mmol), intermedio 45 (3.9 g; 13.3 mmol), tert-butoxido de sodio (3.9 g, 40 mmol) y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.83 g, 1.33 mmol) en etilenglicol dimetiléter (100 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0.3 g, 1.33 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y DCM. La mezcla se separó por filtración sobre un lecho de Celite®.

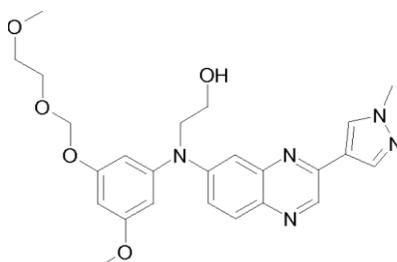
El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 5 g de compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 20-45 µm, 40 g, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 3.6 g (62%) del intermedio 101.

b) Preparación del intermedio 102



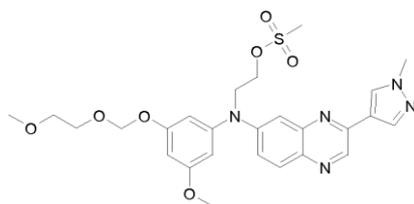
Se añadió NaH (0.37 g, 9.2 mmol) en porciones a una solución del intermedio 101 (2 g, 4.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (1.3 mL, 6.0 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 3 g del intermedio 102.

c) Preparación del intermedio 103



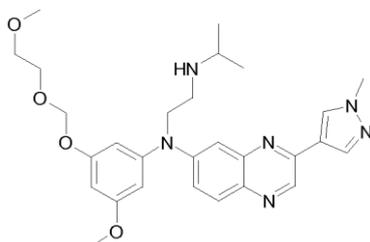
Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5 mL, 5 mmol) a una solución del intermedio 102 (3 g, 5 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 40 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 2.2 g (61%) del intermedio 103.

d) Preparación del intermedio 104



5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.7 ml, 9.2 mmol) a una solución del intermedio 103 (2.2 g, 4.6 mmol), trietilamina (1.6 ml, 11.5 mmol) en DCM (30 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 2.8 g del intermedio 104 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

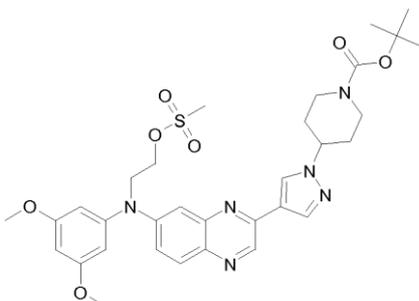
e) Preparación del intermedio 105



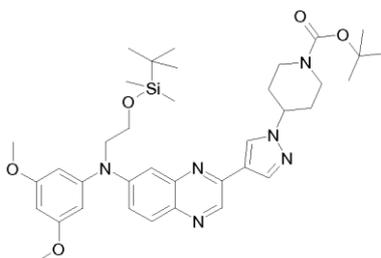
10 Se calentó una mezcla de intermedio 104 (2 g, 36 mmol) y 2-propanamina (1.6 L 17.9 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a 100°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15-40 μm, 40 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.8 g (43%) del intermedio 105.

15 Ejemplo A43

Preparación del intermedio 107



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.19 ml, 2.4 mmol) a una solución del compuesto 625 (0.69 g, 1.2 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en B39 a partir de

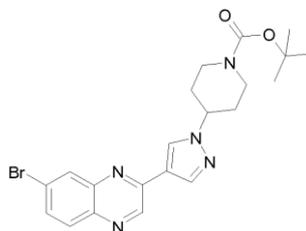


20 que se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en A2c) a partir del intermedio 41 e intermedio 106), trietilamina (0.4 mL; 3 mmol) en DCM (10 L a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 0.8 g del intermedio 107 como un
25 aceite de color naranja usado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

El compuesto intermedio 107 se convirtió en compuesto 650 de acuerdo con el procedimiento descrito en B3 (primer protocolo alternativo).

Ejemplo A43A

Preparación del intermedio 106

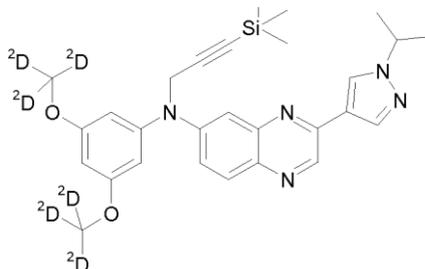


5 Se añadió NaH (0.3 g, 7.2 mmol) en porciones a una solución de 7-bromo-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina (1.6 g, 6 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) a 5°C bajo flujo de N₂.

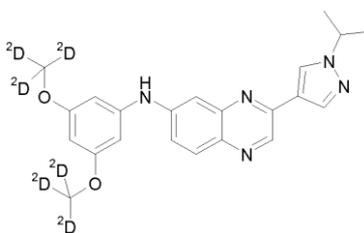
10 La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación se añadió gota a gota 4-metilsulfonilo-1-piperidincarboxilato de metilo CAS (141699-59-4) (3.5 g, 12.6 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100°C. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (8.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, irregular, 20-40 µm, 450 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 3.7 g (67%) de intermedio 106 (aceite amarillo).

Ejemplo A44

15 Preparación del intermedio 109



Se añadió NaH (0.29 g, 7.4 mmol) en porciones al intermedio 108

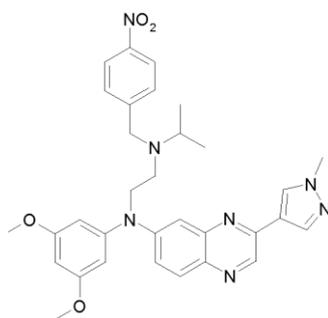


20 (1.5 g, 3.7 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en A33b) en N,N-dimetilformamida (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación se añadió gota a gota 3-bromo-(1-trimetilsilil)-1-propino (1.6 mL, 10.2 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc.

25 La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 80 g de fase móvil 98% de DCM, 2% de MeOH) para dar 1.4 g del intermedio 109.

Ejemplo A45

Preparación del intermedio 110

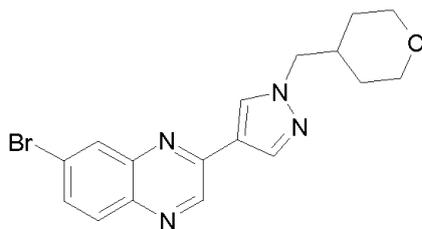


5 Se agitó una mezcla del compuesto 4 (0.5 g, 1.2 mmol), bromuro de 4-nitrobencilo (0.29 g, 1.35 mmol) y K_2CO_3 (0.24 g, 51.8 mmol) en CH_3CN (20 mL) a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Stability, 5 μm , 150*30 mm, gradiente de fase móvil de 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc a 20% de MeOH, 80% de EtOAc).

Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para dar 0.34 g (52%) del intermedio 110.

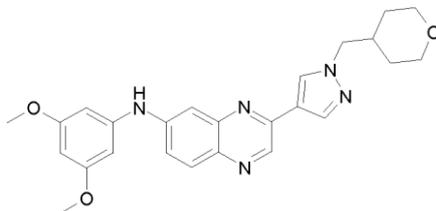
Ejemplo A46

10 a) Preparación del intermedio 113



15 Se añadió NaH (0.52 g, 13 mmol) en porciones a 7-bromo-2-(1H-pirazolil-4-il)quinoxalina (3 g, 11 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. Después se añadió gota a gota 4-bromometiltetrahidropirano (2.4 mL, 13 mmol) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE y CH_3CN . El precipitado se filtró y se secó para dar 2.6 g (64%) del intermedio 113.

b) Preparación del intermedio 112



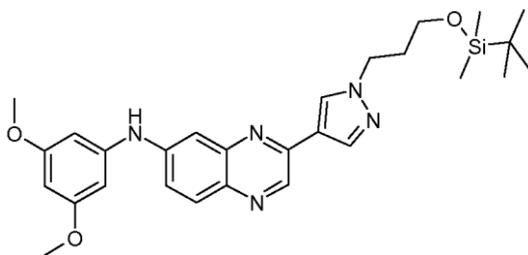
20 Bajo una atmósfera inerte, se añadió una solución de acetato de paladio (0.08 g, 0.35 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.22 g, 0.35 mmol) a temperatura ambiente a una solución de intermedio 113 (2.6 g, 7.0 mmol), 3,5-dimetoxianilina (1 g, 7.0 mmol) y tert-butoxido de sodio (2 g, 21 mmol) en dioxano (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15-40 μm , fase móvil 98% de DCM, 2% de MeOH).

25

Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 1.6 g (63%) del intermedio 112.

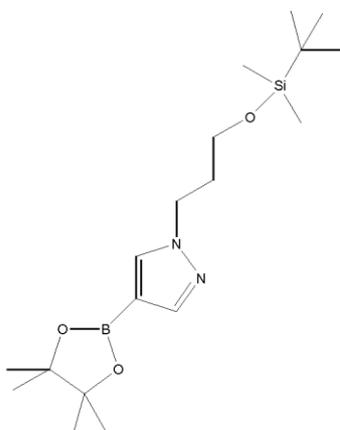
Ejemplo A47

30 a) Preparación del intermedio 114



5 El Intermedio 13 (9 g, 28, mmol), el intermedio 132 (20.9 g, 57 mmol), fosfato de potasio (12.1 g, 57 mmol) en dioxano (200 mL) y agua (80 mL) se desgasificaron con N_2 durante 15 minutos y luego se añadieron S-Phos (1.2 g, 2.9 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1.3 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc y se filtró en un lecho de Celite®. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (28 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 20-45 μm , 1000 g, fase móvil 99% DCM, 1% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 13.6 g (92%) del intermedio 114.

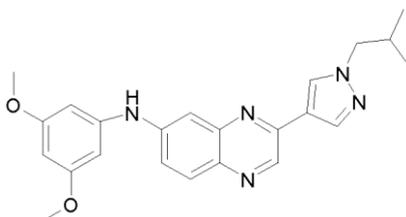
10 Intermedio 132



se preparó como sigue: Se añadió NaH (77.3 mmoles, 3 g) a una solución de 4,4,5,5 tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g; 51.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) a temperatura ambiente bajo flujo de N_2 . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 A continuación, se añadió gota a gota una solución de (3-bromopropoxi)-tert-butildimetilsilano (18.5 ml, 77.3 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente para dar 23.8 g (70%) de compuesto intermedio 132 usado sin purificación adicional.

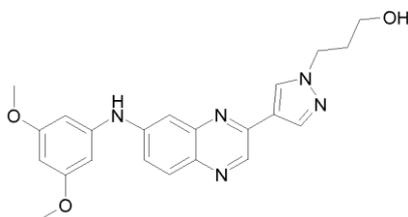
El intermedio



20

se preparó de acuerdo con el protocolo anterior para el intermedio 114.

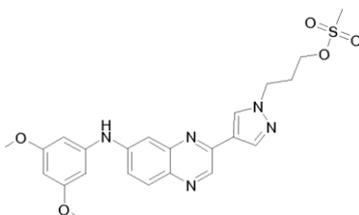
b) Preparación del intermedio 115



5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (24 mL, 24 mmol) a una solución del intermedio 114 (12.5 g, 24 mmol) en THF (250 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con K_2CO_3 al 10% y se añadió EtOAc.

La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 8.8 g (90%) del intermedio 115. MP: 118°C (Kofler).

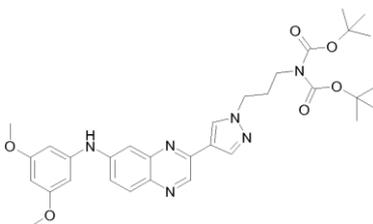
c) Preparación del intermedio 116



10 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1.9 ml, 24.7 mmol) a una solución del intermedio 115 (2 g, 5.0 mmol), trietilamina (4.9 mL, 34.5 mmol) en DCM (80 mL) a 5°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

15 La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 3.4 g del compuesto intermedio 116 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

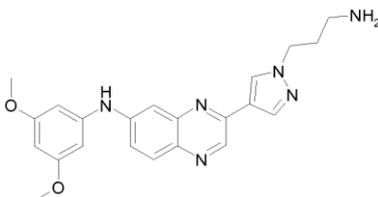
d) Preparación del intermedio 117



20 Se añadió NaH (0.42 g, 10.4 mmol) en porciones a di-tert-butil-iminocarboxilato (2.3 g, 10.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 30 minutos. A continuación, el intermedio 116 (2.5 g, 5.2 mmol) se añadió gota a gota bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se agitó a 50°C durante 4 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc.

25 La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g, fase móvil 98% de DCM, 20% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 1,7 g (54%) del intermedio 117.

e) preparación del intermedio 118



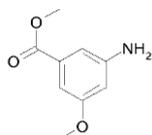
Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL, 39.7 mmoles) a una solución del intermedio 117 (1.5 g, 2.5 mmol) en DCM

(20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.

- 5 La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se basificó con K_2CO_3 al 10%, se añadió EtOAc. Las capas se separaron y luego la capa acuosa se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0.45 g (45%) del intermedio 118. MP: 96°C (Kofler).

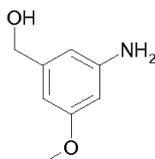
Ejemplo A48

a) Preparación del intermedio 119



- 10 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (26 mL, 359 mmol) a una solución de ácido 3-amino-5-metoxibenzoico (10 g, 59.82 mmol) en MeOH (150 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 50°C para dar 8.6 g (79%) del intermedio 119 (un sólido blanco).

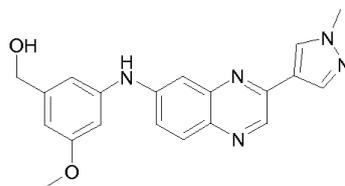
b) Preparación del intermedio 120



- 15 Se añadió gota a gota una solución de litio 2.4 M en THF (35.8 mL, 85.9 mmol) a una solución del intermedio 119 (8.62 g, 39.6 mmol) en THF seco (150 mL) a 0°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl y se agitó durante 10 minutos a 0°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOAc. Se separó el filtrado y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad.
- 20

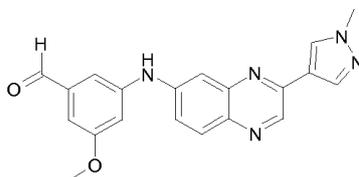
El residuo (6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (200 g, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 7% de MeOH en DCM). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 3.26 g del intermedio 120.

c) Preparación del intermedio 121



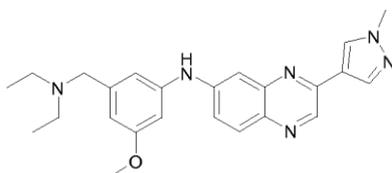
- 25 Bajo una atmósfera inerte, se añadió gota a gota una solución de tris(dibencilacetona)paladio (0) (1.12 g, 1.2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (1.28 g, 2.7 mmol) a temperatura ambiente a una solución de compuesto intermedio 2 (3.52 g, 12.2 mmol), intermedio 120 (3.3 g, 17.45 mmol) y carbonato de cesio (11.9 g, 36.49 mmol) en t-BuOH (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 1 hora usando un microondas de un solo modo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada (400 mL) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH (95/5) y el producto insoluble se separó por filtración y se secó para dar 4.7 g del intermedio 121 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.
- 30

d) Preparación del intermedio 122



Se añadió MnO_2 (5.65 g, 65 mmol) a una solución del intermedio 121 (4.7 g, 13 mmol) en THF (270 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite®. El filtrado se evaporó para dar 1.5 g (32%) del intermedio 122 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

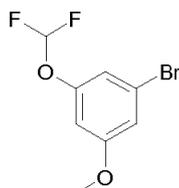
5 e) Preparación del intermedio 123



10 Se añadieron el intermedio 122 (0.3 g, 0.64 mmol) y dietilamina (0.14 g, 1.9 mmol) a Pd/C al 10% (0.05 g) y 0.2 ml de una solución al 4% de tiofeno en DIPE en MeOH/THF 100 mL) bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo atmósfera de 75 atm H_2 hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite®. El filtrado se evaporó para dar 0.354 g del intermedio 123.

Ejemplo A49

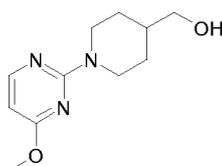
Preparación del intermedio 124



15 Se desgasificó una mezcla de 3-bromo-5-metoxifenol (2 g, 9.8 mmol), carbonato de cesio (6.4 g, 19.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) y agua (4 mL) bajo flujo de N_2 durante 1 hora, después se añadió la sal de sodio de ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (5.3 g, 34.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 días. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, gradiente de fase móvil de 95% de heptano, EtOAc al 5% hasta 90% de heptano, EtOAc al 10%).
20 Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.56 g (23%) del intermedio 124.

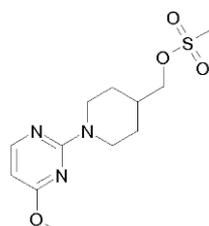
Ejemplo A50

a) Preparación del intermedio 133



25 Se agitó a 80°C una mezcla de 2-cloro-4-metoxipirimidina (1.24 g, 8.5 mmol), 4-piperidinmetanol (1.2 g, 10.25 mmol) y K_2CO_3 (2.4 g, 17.0 mmol) en CH_3CN durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μm , 40 g, fase móvil 0.1% NH_4OH , 99% DCM, 1% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 1.6 g (83%) de intermedio 133.

b) Preparación del intermedio 134



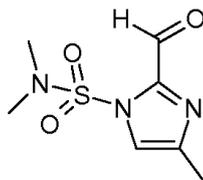
30 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.94 ml, 12.1 mmol) gota a gota a una solución del intermedio 133 (0.54 g,

- 2.42 mmol), trietilamina (2.4 mL, 16.9 mmol) en DCM (15 mL) a 5°C bajo un flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (1.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 40 g, fase móvil de 99% de DCM, 1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.5 g (69%) del intermedio 134.

Este compuesto intermedio se usó en la preparación del compuesto 839.

Ejemplo A51

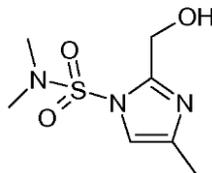
a) Preparación del intermedio 137



- 10 Se diluyó 4-metil-1-dimetilsulfamoilimidazol (2.9 g, 15.6 mmol) en THF (105 mL).

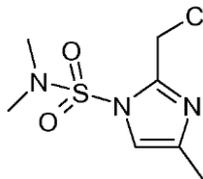
La solución resultante se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota N-butil-litio 2M en ciclohexano (11.7 ml, 18.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, se añadió N N-dimetilformamida (7.6 ml, 98.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, luego se dejó subir a temperatura ambiente en 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de NH₄Cl y después se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 3.7 g del intermedio 137.

b) Preparación del intermedio 138



- 20 Se disolvió una mezcla del intermedio 137 (3.7 g, 17 mmol) en MeOH (32 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (0.6 g, 17 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Después, la mezcla de reacción se concentró, se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2.9 g (78%) del intermedio 138. Se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

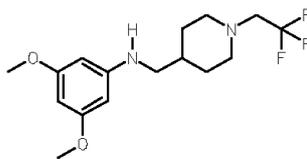
c) Preparación del intermedio 139



- 25 Se disolvió el Intermedio 138 (3.2 g, 14.3 mmol) en THF (26 ml) y N N-dimetilformamida (13 ml). Después, la solución se enfrió a 0°C y se añadieron sucesivamente trietilamina (4.1 ml, 28,6 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (1.3 mL, 17.2 mmol) y cloruro de litio (1.8 g, 43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo (3.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.1% de NH₄OH, 99% de DCM, 1% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente para proporcionar 2.2 g (70%) del intermedio 139 utilizado para preparar el compuesto 695.

Ejemplo A52

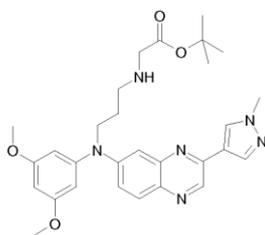
Preparación de



- 5 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxiborónico (18.5 g, 101.5 mmol), 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidinometanamina (16.6 g; 61.7 mmol), acetato de cobre (II) (18.5 g, 101.5 mmol) y trietilamina (59.8 mL, 425 mmol) en DCM (350 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil de 89% de éter de petróleo/11% de acetato de etilo a 45% de éter de petróleo/55% de acetato de etilo). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para dar 3.8 g (19%) del compuesto.

Ejemplo A53

Preparación del intermedio 142

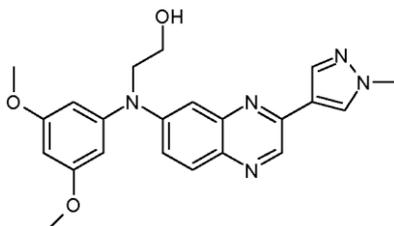


- 10 Se agitó una mezcla del intermedio 15 (1.8 g, 3.6 mmol) y éster tert-butílico de glicina (2.5 g, 18 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) a 80°C durante 6 horas en un tubo sellado. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2.52 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 μm, 450 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.96 g (50%) del intermedio 142 usado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

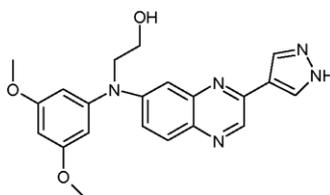
Preparación del compuesto 1



- 25 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (38.5 mL, 38.5 mmoles) a una solución del intermedio 9 (20 g, 38.5 mmol) en THF (350 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K₂CO₃ al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró a partir de éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, proporcionando 11.7 g (75%) del compuesto 1. MP=153°C (DSC).

- 30 El compuesto 1 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento. Se disolvieron 525 g (1.01 mol) de intermedio 9 en una mezcla de THF (0.89 L), ácido acético (2.68 L) y agua (0.89 L) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C tras la conversión completa al alcohol. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se recolectó en DCM (3.68 L) y agua (3.68 L) y el pH de la mezcla se ajustó a 7 utilizando amoníaco. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (0.5 L) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en tolueno. El precipitado se separó por filtración, se lavó con tolueno y se secó para proporcionar 204 g (49.8% de rendimiento) del compuesto 1.

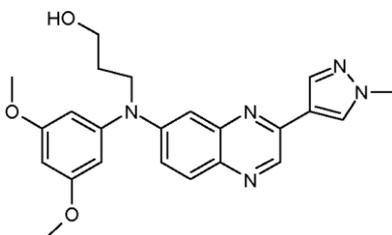
- 35 a) Preparación del compuesto 2



Se calentó una mezcla del intermedio 47 (1.50 g, 2.476 mmol), HCl 3N (2 mL) en dioxano (25 mL) a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto se trituró a partir de éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0.790 g (81%) del compuesto 2. MP=169°C (DSC).

Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 3



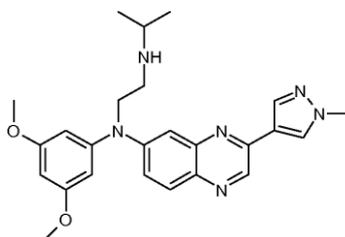
Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (14.6 mL, 14.6 mmol) a una solución del intermedio 11 (6.5 g, 12.2 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad para dar 7.8 g de compuesto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g de MATREX, fase móvil 0,1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron para dar 4.9 g (96%) del compuesto 3. El compuesto se cristalizó en Et₂O/CH₃CN, el precipitado se filtró y se secó para dar 4.37 g (85%) del compuesto 3. MP=168°C (Kofler).

El compuesto 3 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento. Se añadió el Intermedio 11 (167.2 g; 313 mmol) a una mezcla de ácido acético (846 mL), THF (282 mL) y agua (282 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas y se evaporó hasta sequedad. El compuesto bruto 3 se usó sin purificación adicional para preparar el compuesto intermedio 17a.

El compuesto 3 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B2b. b) Se añadió gota a gota HCl/i-PrOH (11.3 mL, 56.5 mmol) a una solución del intermedio 18 (8.5 g; 16.87 mmol) en CH₃OH (100 mL) a 10°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua helada a la solución que se basificó con NH₄OH. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 200 g, fase móvil, DCM al 97%, CH₃OH al 3%, NH₄OH al 0.1%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3.7 g (52%) del compuesto 3 y 1,2 g de una fracción impura. Esta fracción impura se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g de MERCK, fase móvil NH₄OH al 0.5%, DCM al 97%, CH₃OH al 3%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, dando 700 mg (10%) del compuesto 3.

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 4



Se calentó una mezcla del intermedio 10 (8.7 g, 17.99 mmol) e isopropilamina (61.3 mL, 719.68 mmol) a 90°C durante 3 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se añadieron DCM y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó

(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (8 g) se cristalizó en Et₂O/CH₃CN, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 6.68 g (83%) del compuesto 4. MP=142°C (DSC).

El compuesto 4 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

5 Se calentó una mezcla del intermedio 10 (322 g, 666 mmol) y 2-propanamina (196.8 g, 3.3 mol) en acetonitrilo (2.66 L) a 100°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente el 30% de su volumen inicial. Se añadieron agua (1.5 L), 2-metiltetrahidrofurano (2.5 L) y NaHCO₃ (50 g). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con una solución hecha de 50 g de NaHCO₃ en agua (1 L), se secó (MgSO₄), se filtró sobre gel de sílice y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol. El precipitado se separó por filtración, se secó al vacío para proporcionar 257.2 g (86.5%) del compuesto 4.

El compuesto 4 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento.

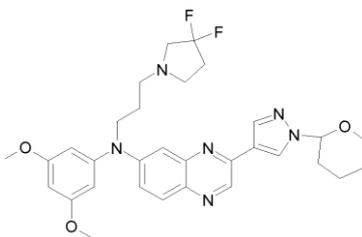
15 Se añadieron el Intermedio 3 (20.0 g, 55.3 mmol), luego bromuro de tetra-N-butilamonio (9.06 g, 27.7 mmol) a 2°C en atmósfera inerte a una solución de hidróxido de potasio (46.6 g, 830 mmol) en THF (387 mL) y agua (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición en porciones de HCl N-(2-cloroetil)-2-propanamina (CAS [6306-61-2]), y a continuación a 50°C tras la conversión completa. Se añadió agua, se separaron las capas y se concentró la capa orgánica, se recolectó en DCM/agua, y se neutralizó con HCl hasta pH neutro. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 26.6 g del compuesto 4.

20 Se preparó el compuesto 4 como una sal de HCl (0.1 HCl) usando el siguiente procedimiento. A una mezcla agitada de 2-metiltetrahidrofurano (1.5 L) y KOH (140 g, 250 mmol) se añadió agua (30 mL). Después se añadieron el intermedio 3 (60 g, 166 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (13.4 g, 41 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora mientras se agitaba. Después se añadió N-(2-cloroetil)-2-propanamina HCl (CAS [6306-61-2]) (48 g, 299 mmol) en 1 porción. La mezcla se agitó durante 18 horas a 50°C. Cuando se completó la conversión, se añadió agua (600 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en 2-propanol (120 mL) y se añadió HCl en 2-propanol a 60°C. Después de enfriar, la sal de HCl se aisló por filtración. Después de secar a 50°C en un horno de secado al vacío se obtuvo la sal de HCl con un rendimiento del 83% (compuesto 4a).

30 A 51.69 g (107 mmol) de la sal de HCl de la etapa anterior se añadió agua (258 mL) y DCM (258 mL). El pH de la mezcla de reacción se ajustó usando hidróxido de amonio (17.25 mL) hasta pH = 9.5. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol (258 mL). Después de secar a 50°C bajo vacío se obtuvo el compuesto 4 con un rendimiento del 91% (43.4 g).

Ejemplo B3A

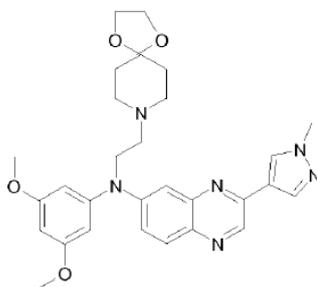
Preparación del compuesto 6



35 El Intermedio 48 (7.2 g, 12.7 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (7.3 g, 50.7 mmol), carbonato de sodio (6.72 g; 63.42 mmol), yoduro de potasio (2.1 g, 12.7 mmol) en 1-butanol (220 mL) se calentaron a 90°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 35-40 μm, Grace Resolv, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 3.2 g (44%) del compuesto 6.

Ejemplo B3B

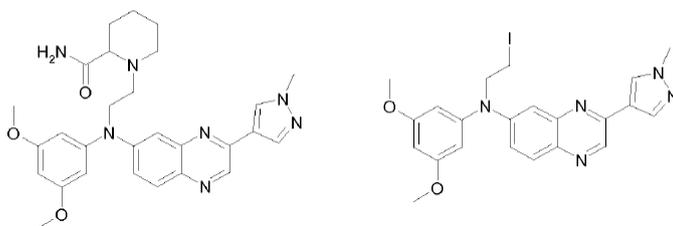
Preparación del compuesto 580



5 Una mezcla del intermedio 10 (2.8 g, 5,8 mmoles) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4-5]decano (1.5 g, 18 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) en un tubo sellado se calentó a 140°C usando un microondas de un solo modo (Biotage Initiator EXP 60) durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto bruto (6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m 300 g, fase móvil, NH₄OH al 0.2%, DCM al 95%, MeOH al 5%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 1.9 g (61%) del compuesto 580.

Ejemplo B3C

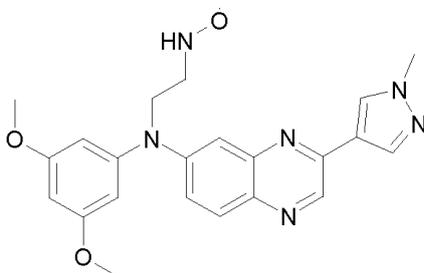
Preparación del compuesto 666 y 665



10 Una mezcla del compuesto intermedio 10 (0.3 g, 0.6 mmol), 2-piperidin-2-carboxamida (0.32 g, 2.5 mmol), yoduro de potasio (0.1 g, 0.6 mmol) y carbonato de sodio (0.41 g, 4.4 mmol) en 1-butanol (12 mL) se agitó a 85°C durante 4 días. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo (0.33 g) mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 30 g, gradiente de fase móvil de 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 96% de DCM, MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El primer producto (0.1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.081 g (25%) del compuesto 665. MP: 206°C (Kofler). El segundo producto (0.1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.082 g (25%) del compuesto 666. MP: 163°C (Kofler).

20 Ejemplo B3D

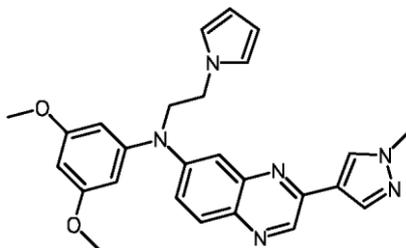
Preparación del compuesto 677



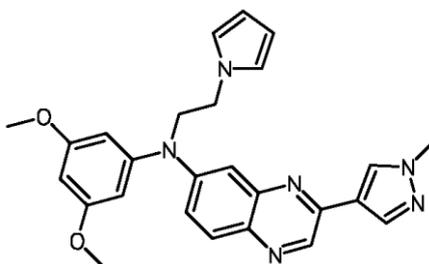
25 Se calentaron el intermedio 10 (1.3 g, 2.7 mmol), clorhidrato de metoxilamina (2.3 g, 26.9 mmol) en trietilamina (15 mL, 107.5 mmol) a 90°C durante 5 horas en un tubo sellado. La reacción se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15-40 μ m, 300 g, fase móvil, 96% de DCM, 4% de i-PrOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.38 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.32 g (27%) del compuesto 677 MP: 177°C (DSC).

Ejemplo B3E

Preparación del compuesto 923 (base libre) y el compuesto 886 (sal de HCl)



y

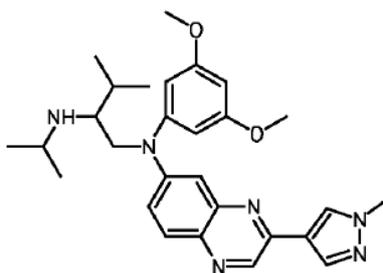


5 como una sal de HCl

Se calentó una mezcla del intermedio 10 (1.0 g, 2.07 mmol) y 3-pirrolina (628 μ L, 8.3 mmol) en acetonitrilo (4 mL) a 90°C durante 90 minutos en un dispositivo Biotage de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad. Se agregaron DCM y agua y se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5 μ m, fase móvil: gradiente de NH_4OH al 0.2%, DCM 98%, MeOH 2% a NH_4OH 0.8%, DCM 92%, MeOH 8%). Las fracciones eluidas se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM, y se agitó a temperatura ambiente bajo burbujeo de aire durante 24 horas. El disolvente se evaporó para dar una espuma amarilla que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 10 μ m, fase móvil 0.1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH). Las fracciones de producto deseadas se evaporaron para proporcionar 100 mg (11%) de compuesto 923. Este compuesto se convirtió en la sal de HCl en MeOH. El filtrado se separó por filtración, se lavó con MeOH y se secó para dar 41 mg (4%) del compuesto 886.

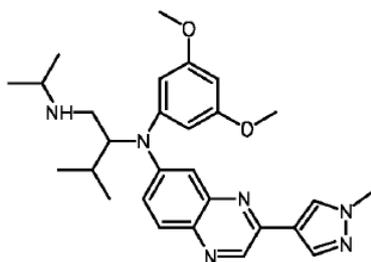
Ejemplo B3F

Preparación del compuesto 891 y 894



compuesto 891

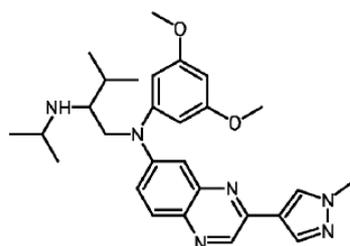
20 .HCl y



compuesto 894

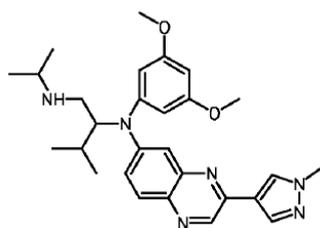
como una sal de HCl

y preparación del compuesto 924 y 925



compuesto 924

5 y



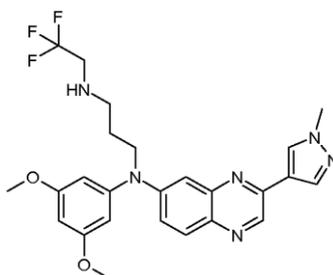
compuesto 925

10 Se calentó una mezcla del intermedio 143 (622 mg, 1.2 mmol) en isopropilamina (8.06 ml, 94.6 mmol) a 120°C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió DCM adicional. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para dar un aceite amarillo.

15 Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente de 100% de DCM a 0.7% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Las fracciones de producto deseadas se recogieron y se evaporaron proporcionando 33 mg (6%) del compuesto 924 y 40 mg (7%) del compuesto 925. El compuesto 924 se convirtió en sal de HCl en MeOH. El filtrado se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para dar 25 mg (4%) del compuesto 891. El compuesto 925 se convirtió en una sal de HCl en MeOH. El disolvente se evaporó, el residuo se trituró en Et₂O, se separó por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para dar 51 mg (7%) de residuo. Esta fracción se recolectó desde MeOH, y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a sequedad. El producto se trituró y se secó, para dar 24 mg (3%) del compuesto 894.

Ejemplo B4

20 a) Preparación del compuesto 5



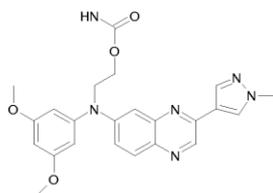
Se calentó una solución del intermedio 17a (0.2 g, 0.402 mmol) en 2,2,2-trifluoroetilamina (2 mL, 25 mmol) a 90°C en un tubo sellado durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sephac SB SiOH, 10 µm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, 98% de DCM, 2% de CH₃OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.14 g, 69%) se cristalizó en DIPE/éter dietílico/pentano (1/1/1). El precipitado se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0.134 g (67%) del compuesto 5, MP = 126°C (DSC).

El compuesto 5 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B4b. b) Se añadió HCl 3M (60 mL) a una solución del intermedio 17 (9.49 mmol) en CH₃OH (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se vertió sobre una solución helada de K₂CO₃ (10%). La mezcla se agitó durante 30 minutos y la capa orgánica se decantó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC. El residuo (5.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g de MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de CH₃OH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso (3.93 g, 83%) se cristalizó en DiPE/éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 3.7 g (78%) del compuesto 5.

El compuesto 5 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento. Se agitó una mezcla del intermedio 17 (268.5 g, 447 moles) y ácido trifluoroacético (0.5 L) en DCM (2.24 L) a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se recolectó en tolueno (0.3 L) y se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en DCM (3 L) y agua (2 L) y el pH se ajustó a neutro con amoníaco. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (0.3 L) y las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (1.5 L) y se agitó durante 1 hora con una mezcla de gel de sílice (275 g). El gel de sílice se separó por filtración, se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 226 g del compuesto 5. Se cristalizó a partir de 2-propanol, se filtró y se secó para proporcionar 180.8 g (80%) del compuesto 5.

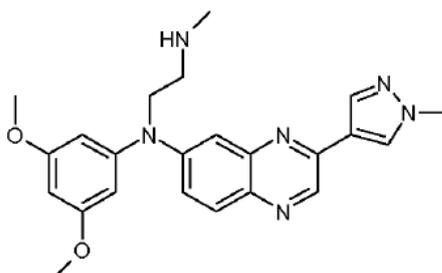
Ejemplo B4A

Preparación del compuesto 7



30

y

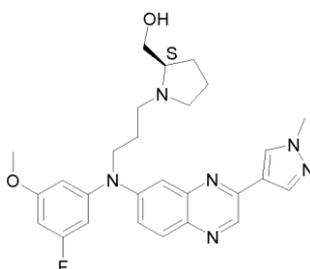


compuesto 8

Se añadió gota a gota una solución de metilamina en alcohol etílico absoluto (5.15 mL, 33% p/p, 41.4 mmol) a una suspensión de intermedio 10 (2 g, 4.1 mmol), K₂CO₃ (2.86 g, 20.7 mmol) en CH₃CN seco (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C durante la noche en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1.85 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g de MERCK, gradiente de fase móvil de 0.1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH a 0.1% de NH₄OH, 90% de DCM, MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes, obteniéndose 0.30 g de fracción I (15%) y 1.25 g de fracción II (72%). La fracción I se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0.240 g (12%) del compuesto 7. MP = 160-162°C. La fracción II se recolectó con DCM y una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La mezcla se agitó durante 1 hora, después la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se cristalizó en éter dietílico/CH₃CN, se filtró y se secó a vacío a 60°C, dando 1.05 g (59%) del compuesto 8. MP = 180-182°C (Kofler).

Ejemplo B4B

15 Preparación del compuesto 679



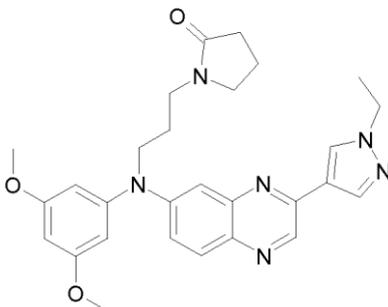
Una mezcla del intermedio de metanosulfonato de 3-((3-fluoro-5-metoxifenil)[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]amino)propilo preparado de acuerdo con A3 0.35 g; 0.72 mmol), (S)-(+)-2-pirrolidina metanol (0.1 mL, 1 mmol) y trietilamina (0.4 mL, 2.9 mmol) se calentó en 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) a 140°C durante días en un tubo sellado.

20 La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.12 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 µm, gradiente de fase móvil de 0.52% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM y 8% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.031 g (9%) del compuesto 679.

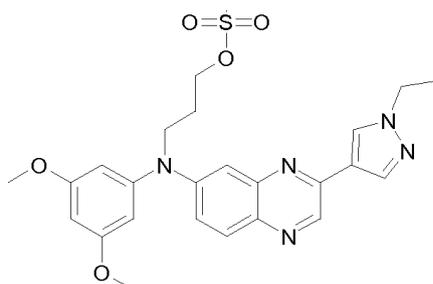
25 Ejemplo B4C

Preparación del compuesto 694

A



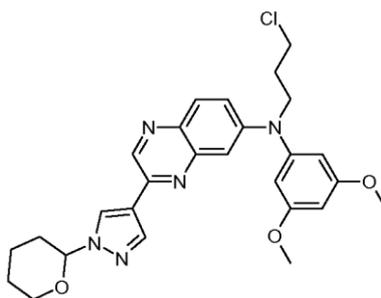
30 como una sal de HCl se añadió NaH (0.24 g, 5.9 mmol) en porciones a 2 pirrolidinona (0.46 mL, 5.9 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se mezcló



5 preparado de acuerdo con A5 (1 g, 2 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada. Se filtró y se precipitó, se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico y se agitó a 0°C, luego se añadieron gota a gota 0.5 mL de HCl i-PrOH 5N. Se añadió éter dietílico y la solución se agitó a 0°C durante 1 hora y el precipitado se filtró y se secó para dar 0.33 g (26%) del compuesto 694. MP: 197°C (DSC).

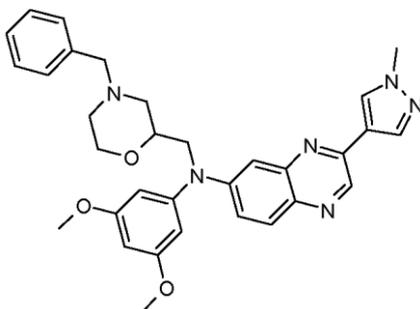
Ejemplo B5

Preparación del compuesto 9



15 Se añadió NaH (0.556 g, 13.9 mmol) a una solución del intermedio 49 (3 g; 6.95 mmol) en DMF (85 mL) a 5°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (2 mL; 20.9 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, después se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 15-40 μm, 90 g de MERCK, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 97% de DCM, 3% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2.94 g (86%) del compuesto 9.

a) Preparación del compuesto 10



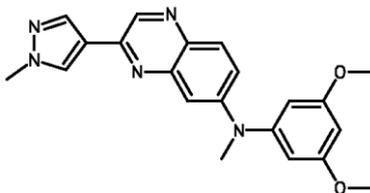
25 Se añadió NaH (925 mg, 23.1 mmol) en porciones a una solución del intermedio 3 (4.18 g, 11.6 mmol) en DMF (52 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, después se añadió una solución de 2-metanosulfonato de 4-(fenilmetil)-2-morfolino-metanol (4.95 g, 17.3 mmol) en DMF (13.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc.

La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g de MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente,

produciendo 2.74 g (43%, pureza 90%) de una espuma amarilla. Se purificó una muestra (440 mg) mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral (AMINO 6 μm 150x21.2 mm, fase móvil, 0.2% de propilamina al 0.3%, MeOH al 20%, CO_2 al 80%) y se evaporó el disolvente, dando 356 mg de un residuo que se cristalizó con DCM/acetona/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 188 mg del compuesto 10. MP = 134°C (Kofler).

5

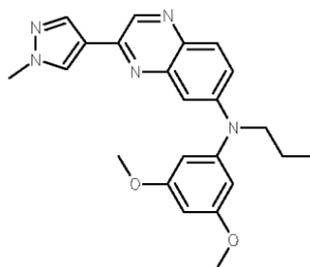
b-1) Preparación del compuesto 11



A una solución del intermedio 3 (67 mg, 0.18 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió NaH (12 mg, 0.28 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observaron burbujas, se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (0.08 mL, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 38 mg (54%) del compuesto 11 (polvo amarillo).

10

b-2) Preparación del compuesto 12

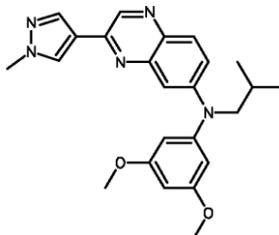


15

A una solución del intermedio 3 (100 mg, 0.277 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hexametildisilazida de potasio (0.5 M en tolueno, 12 mg, 0.831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió gota a gota bromuro de propilo (0.30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más y se diluyó con DCM y agua. El residuo sólido se eliminó por filtración, se disolvió en MeOH y se combinó con los otros extractos orgánicos, se secó (MgSO_4) y después se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 10 mg (9%) del compuesto 12 (polvo amarillo).

20

b-3) Preparación del compuesto 13



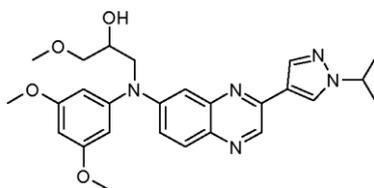
25

Se calentó una mezcla del producto intermedio 3 (50 mg, 0.139 mmol), carbonato de cesio (226 mg, 0.693 mmol) y 1-bromo-2-metil propano (95 mg, 0.693 mmol) en CH_3CN (1 mL). La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM Discovery a 100°C durante 1 hora. Al enfriar, la mezcla de reacción se sometió a partición entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5 mg (9%) del compuesto 13 (polvo amarillo).

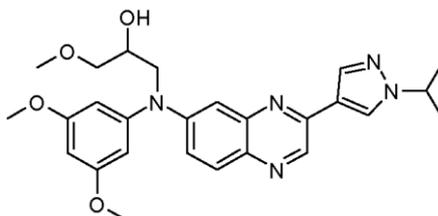
30

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 14



y el compuesto 14a

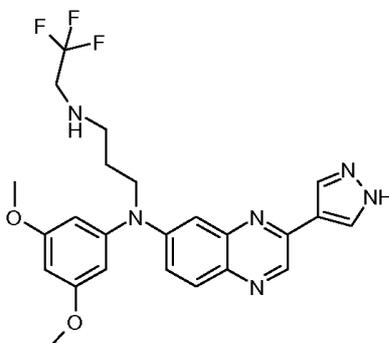


como una sal de HCl

- 5 Se añadió NaH (513.5 mg, 12.8 mmol) en porciones a una solución del intermedio 8 (2.5 g, 6.4 mmol) en DMF (25 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después se añadió glicidil metil éter (1.1 ml, 12.8 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g de MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97.5% de DCM, 2.5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente dando 0.66 g (21.5%) del compuesto 14 que se convirtió en su sal de HCl con HCl/2-propanol (5-6N) en MeOH. La mezcla se evaporó y el sólido resultante se trituró en éter dietílico, se filtró y se secó para dar 0.488 g (15%) del compuesto 14a (0.95 eq HCl) (MPf = 110°C, Kofler).

15 Ejemplo B7

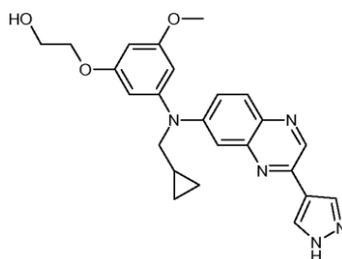
Preparación del compuesto 15



- 20 Se añadió HCl 3N (13.5 ml) a una solución del intermedio 50 (2 g, 2.98 mmol) en CH₃OH (65 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y después se calentó a 60°C durante la noche. La solución se vertió en agua helada y se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g de MATREX, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida supercrítica aquiral sobre (DIETILAMINOPROPILO 5 µm 150x21.2 mm; fase móvil 0.3% 2-propilamina, 80% CO₂, 20% MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN/DIPE, el precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 760 mg (53%) del compuesto 15. MP = 121°C (DSC).

Ejemplo B8

Preparación del compuesto 16



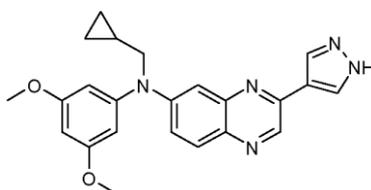
- 5 Se añadió gota a gota HCl/i-PrOH (0.33 mL, 0.0017 mol) a una solución del intermedio 51 (0.25 g, 0.0004 mol) en CH₃OH (6 mL) a 10°C. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas.

La solución se concentró, se recolectó con agua helada, se basificó con NH₄OH y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó.

- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g, fase móvil 1% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, proporcionando 138 mg (78%) del compuesto 16, MP = 80°C (Kofler).

Ejemplo B9

a) Preparación del compuesto 17



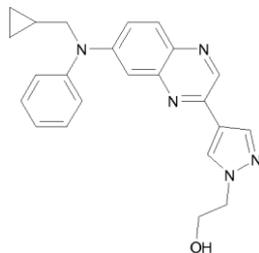
- 15 Se añadió gota a gota HCl 3N (4 mL) a una solución del intermedio 20 (1.5 g, 3.0 mmol) en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 1 g (83%) del compuesto 17. MP = 158-160°C (Kofler).

- 20 El compuesto 17 se preparó alternativamente también utilizando el siguiente procedimiento B9b. b) Bajo N₂, se añade el intermedio 19 (3.0 g; 8.1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.9 g; 9.7 mmol), carbonato de sodio 2M (6.1 mL, 12.2 mmol) en etilenglicol dimetiléter (30 mL) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.75 g; 0.65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. El residuo se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 90 g, gradiente de fase móvil desde 100% DCM a 95% DCM, 5% MeOH, 0.1% NH₄OH) 15-40 μm, 90 g). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 1.66 g (51%) del compuesto 17.

- 25 El compuesto 17 se preparó alternativamente usando el siguiente procedimiento B9c. c) Una mezcla de éster metílico de 19 (3.3 g, 8.9 mmol), éster de 1,1-dimetiletilo 4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxílico (3.15 g, 10.7 mmol), fosfato de potasio (3.79 g, 17.8 mmol), dicitclohexil (2',6'-dimetoxi [1,1'-bifenil]), (0.37 g, 0.9 mmol) en dioxano (60 mL) y H₂O (6 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió Pd₂(dba)₃ (0.408 g, 0.446 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La Celite se lavó con EtOAc, después el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 μm 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente 100% DCM a 97% DCM, 3% MeOH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 3.30 g (73%) del compuesto 17.

Ejemplo B10

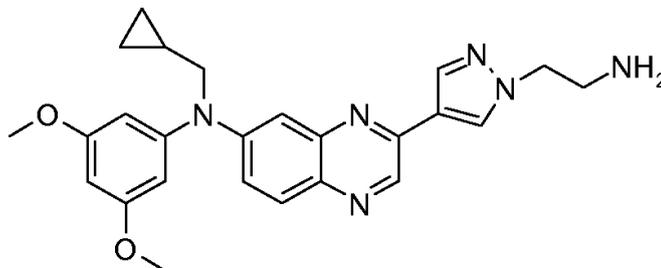
Preparación del compuesto 18



5 A 5°C, se añadió HCl/i-PrOH 5/6N (213 µl, 1.06 mmol) a una solución del intermedio 23 (250 mg, 0.53 mmol) en CH₃OH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 3 horas. Se añadieron H₂O y hielo. Se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (10%) hasta que el pH se volvió básico y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó con salmuera (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto se recolectó en éter dietílico, se filtró y se secó al vacío, proporcionando: 64 mg (31%) del compuesto 18. MP = 132°C (Kofler).

Ejemplo B11

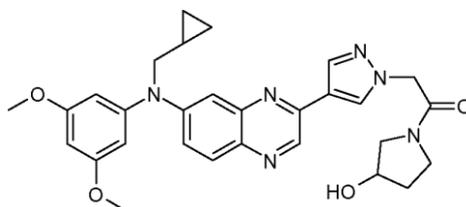
10 Preparación del compuesto 19



15 Una mezcla del intermedio 52 (0.99 g, 1.8 mmol) en HCl 3N (3 mL) y dioxano (17 mL) se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La solución se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH irregular, 15-40 µm 30 g MERCK, fase móvil, gradiente 100% DCM hasta 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 782 mg (97%) del compuesto 19. MP = 130°C (Kofler).

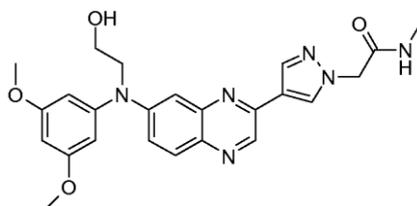
Ejemplo B12

20 Preparación del compuesto 20



25 Se añadió en porciones clorhidrato de N3-(etilcarbonimidóil) -N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) (0.12 g, 0.76 mmol) a una solución del intermedio 24 (0.23 g, 0.505 mmol), 3-pirrolidinol (0.061 g, 0.76 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.1 g, 0.76 mmol), Et₃N (0.105 mL, 0.76 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó. La fracción del producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 µm 60 g, PharmPrep MERCK, fase móvil 0.5% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, dando 186 mg (70%) del compuesto 20. MP = 203.4°C (DSC).

30 a) Preparación del compuesto 21

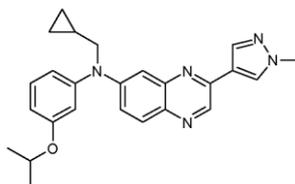


5 Se añadió clorhidrato de N3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) (227 mg, 1.46 mmol) a una mezcla del intermedio 53 (550 mg, 0.98 mmol), clorhidrato de metilamina 329 mg, 4.88 mmol), Et₃N (0.95 mL, 6.83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (198 mg, 1.46 mmol) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, después se agitó durante 2 días, se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g de Merck, fase móvil, gradiente de 100% de DCM a 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, proporcionando 76 mg (17%) del compuesto 21 que se cristalizó en éter dietílico para dar 59 mg (13%) del compuesto 21. MP = 204.5°C (DSC).

El compuesto 21 también se puede preparar a partir del intermedio correspondiente -O-Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃ de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, tal como por ejemplo en el Ejemplo B2.

Ejemplo B13

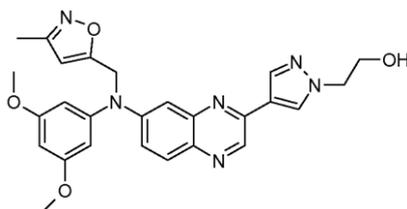
Preparación del compuesto 22



15 Una mezcla del intermedio 25 (0.4 g, 1.43 mmol), 1-bromo-3-isopropoxibenceno (0.46 mL, 2.86 mmol), tert-butóxido de sodio (0.032 g, 0.14 mmol) y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (0.413 g, 4.30 mmol) en etilenglicol dimetiléter (3 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (47% de Pd) (0.032 g, 0.14 mmol) y la mezcla se calentó a 135°C bajo irradiación con microondas durante 60 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 99%, MeOH al 1%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (X-Bridge-C18 5 μm 30*150 mm, fase móvil, gradiente desde 40% de una solución al 0.5% de NH₄HCO₃ en agua, CH₃CN al 60% hasta CH₃CN al 100%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.187 g) se cristalizó en DIPE/pentano (80/20), luego el precipitado se filtró y se secó al vacío, produciendo 0.128 g (22%) del compuesto 22. MP = 109°C (DSC).

Ejemplo B14

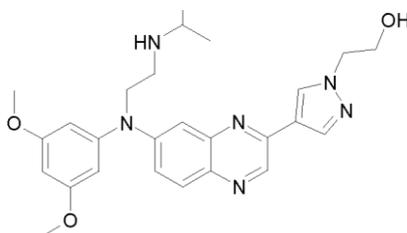
Preparación del compuesto 23



30 Se agitó una solución del intermedio 54 (0.4 g, 0.666 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0.73 ml, 0.73 mmol) en THF (10 mL) a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua y EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH Irregular 15-40 μm 300 g de MERCK, fase móvil, gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH a 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó luego mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral sobre (AMINO 6 μm 150x21.2 mm; fase móvil, 2-propilamina al 0,3%, CO₂ al 80%, EtOH al 20%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.165 g, 51%) se cristalizó en DIPE, el precipitado se filtró y se secó al vacío, produciendo 0.150 g (46%) del compuesto 23. MP = 134°C (Kofler).

Ejemplo B14A

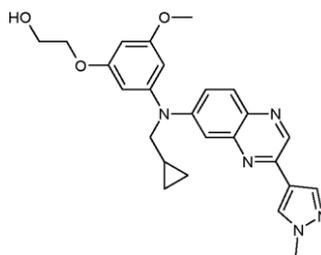
Preparación del compuesto 691



- 5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (12.7 ml, 12.7 mmol) a una solución del intermedio 691 (5 g, 8.5 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3.5 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se secó al vacío para proporcionar 3.2 g (80%) del compuesto 691 MP: 99°C (DSC).

10 Ejemplo B15

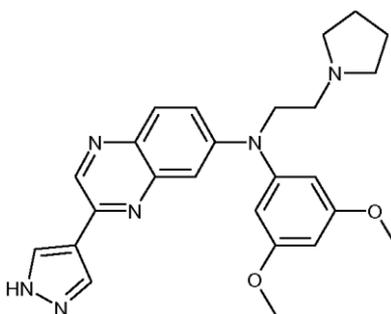
Preparación del compuesto 24



- 15 Se añadió gota a gota HCl/i-PrOH (276 μ l, 1.38 mmol) a una solución del intermedio 55 (183 mg, 0.35 mmol) en CH_3OH (2 mL) a 10°C y después la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó, proporcionando 126 mg (76%) del compuesto 24. MP = 80°C.

Ejemplo B16

Preparación del compuesto 25

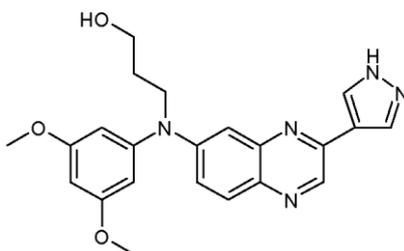


como una sal de HCl

- 20 Se calentó una mezcla del intermedio 16 (1.37 g, 2.5 mmol) en pirrolidina (30 mL) a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recolectó en DCM y H_2O . La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 90 g de MERCK, fase móvil, gradiente de 98% de DCM, 2% de MeOH a 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, dando
- 25 la base libre. El residuo se disolvió en i-PrOH, y después se añadieron gota a gota 1.04 mL de HCl 5N/i-PrOH (4 eq.) A 5°C. La sal se filtró, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 60°C, proporcionando 0.53 g (40%) del compuesto 25. MP = 259°C (DSC).

Ejemplo B17.

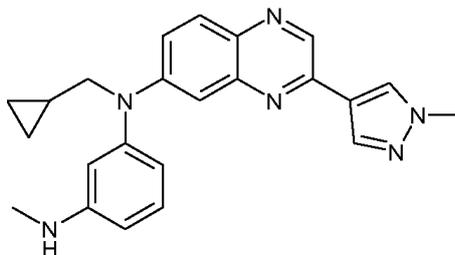
Preparación del compuesto 26



5 Se añadió gota a gota HCl 3N (2 mL) a una solución del intermedio 56 (0.3 g, 0.484 mmol) en dioxano (8 mL). La solución se calentó a 70°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la mezcla se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.19 g) se cristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0.112 g (56%) del compuesto 26. MP = 202°C (DSC).

10 Ejemplo B18

Preparación del compuesto 27

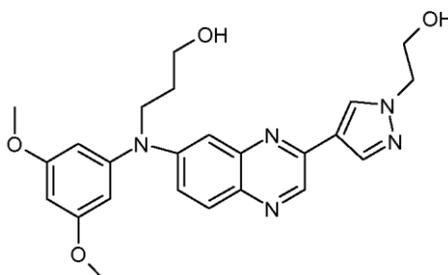


15 El intermedio 57 (0.425 g, 0.88 mmol), HCl 3N (3 mL) y dioxano (8 mL) se calentaron a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y se basificó con K₂CO₃. El producto se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad, produciendo 322 mg (95%) del compuesto 27. MP = 178°C (DSC).

Ejemplo B19

Preparación del compuesto 28

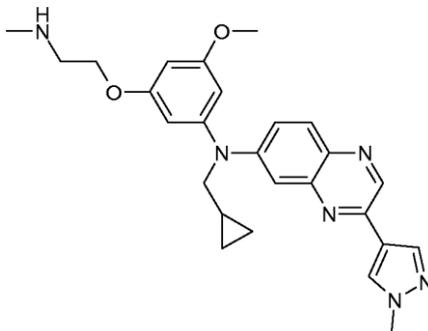
20



25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 58 (0.3 g, 0.486 mmol) y resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (0.03 g) en MeOH (8 mL) a 45°C durante 3 horas. La resina se filtró. El filtrado se vertió en agua y se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). Se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente de 98% de DCM, 2% de MeOH a 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.18 g) se cristalizó en DIPE/CH₃CN (80/20). El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío, obteniéndose 0.114 g (52%) del compuesto 28. MP = 142°C (DSC).

30 Ejemplo B20

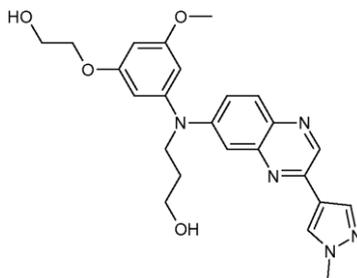
Preparación del compuesto 29



- 5 Se añadió una solución 2M de metilamina en THF (4.8 mL, 0.0097 mol) a una solución del intermedio 26 (0.14 g, 0.0003 mol) y K_2CO_3 (0.1 g, 0.0007 mol) en THF (5 mL). La solución se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 24 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en $H_2O/NaCl$. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, fase móvil, 95% de DCM, -5% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Se recolectaron las
- 10 fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 103 mg (86%) del compuesto 29. MP = 80°C (Kofler).

Ejemplo B21

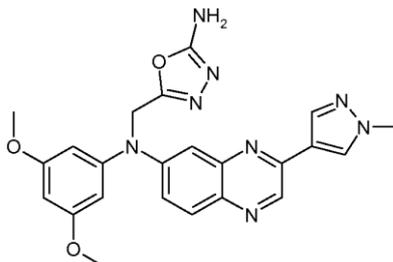
Preparación del compuesto 30



- 15 Se añadió gota a gota HCl/*i*-PrOH (0.4 mL, 0.002 mol) a una solución del intermedio 59 (0.31 g, 0.0005 mol) en CH_3OH (5 mL a 10°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se evaporó a sequedad, después el residuo se recolectó con agua helada, se basificó con NH_4OH y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 μm 150x30.0 mm), fase móvil, gradiente de 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.1% de NH_4OH , 89% de DCM y 11% de MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 106 mg (47%) del compuesto 30. MP = 80°C (Kofler).
- 20

Ejemplo B22

Preparación del compuesto 31

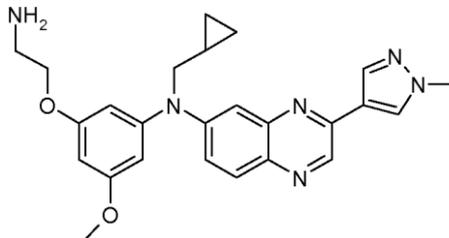


- 25 Al intermedio 28 (0.4 g, 0.92 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0.099 g, 0.93 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió hidrogenocarbonato de sodio (0.0775 g, 0.92 mmol) en H_2O (destilado, 4.8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recolectó con éter dietílico, se filtró y se secó para dar

0.42 g (99%) del compuesto 31. MP = 254°C (Kofler).

Ejemplo B23

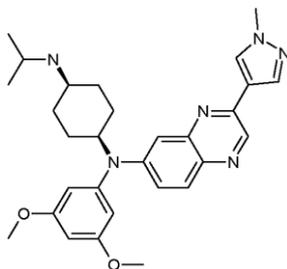
Preparación del compuesto 32



- 5 Se añadió monohidrato de hidrazina (81 μ L, 2.58 mmol) a una solución del intermedio 27 (0.21 g, 0.37 mmol) en EtOH (10 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (SiOH irregular, 15-40 μ m, 10 g, fase móvil, 95% de DCM - MeOH al 5% - NH_4OH al 0.5%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 97 mg (59%) del compuesto 32, MP = 80°C (Kofler).

Ejemplo B24

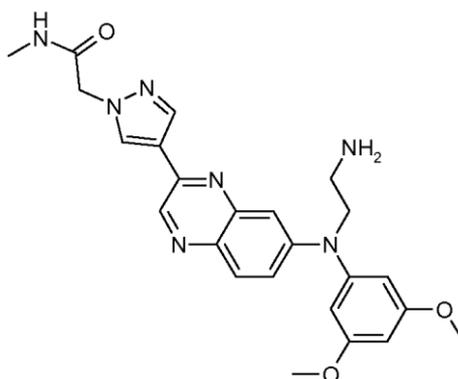
Preparación del compuesto 33



- 15 Se agitó el intermedio 31 (270 mg, 0.59 mmol), triacetatohidrobórato de sodio (312 mg, 1.475 mmol) e isopropilamina (100 μ L, 1.2 mmol) en CH_3CN (6 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió isopropilamina (500 μ L, 5.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se añadió triacetatohidrobórato de sodio (312 mg, 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa de K_2CO_3 al 10%. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo (437 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 μ m 150x30.0 mm fase móvil, gradiente de 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.8% de NH_4OH , 92% de DCM y 8% de MeOH). La fracción de producto deseada se recolectó y se evaporó el disolvente, para dar 113 mg del compuesto 33 (cis).

Ejemplo B25

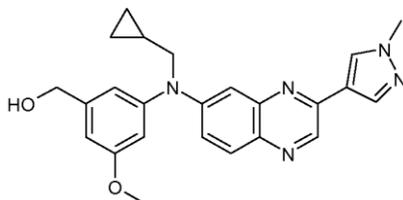
- 25 Preparación del compuesto 34



Se calentaron el intermedio 29 (0.5 g, 0.8 mmol) y metilamina al 40% en H₂O (28 mL, 0.33 mol) en dioxano (20 mL) a 120°C en un tubo sellado durante 5 horas. La solución se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.4% de NH₄OH, 86% de DCM y 14% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El producto se cristalizó con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, proporcionando 118 mg (31%) del compuesto 34, MP = 174°C (DSC).

Ejemplo B26

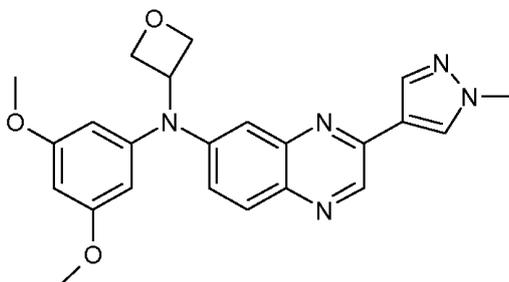
Preparación del compuesto 35



A una mezcla del intermedio 60 (268 mg, 0.51 mmol) se añadió THF (20 mL), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (2.53 mL, solución 1 M en THF, 2.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O y se separaron las dos fases. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8µm (Shandon), fase móvil, gradiente desde 90% de una solución al 0.25% de bicarbonato de amonio en agua, CH₃CN al 10% hasta CH₃CN al 100%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₃CN/H₂O y se liofilizó, produciendo 55 mg del compuesto 35.

Ejemplo B27

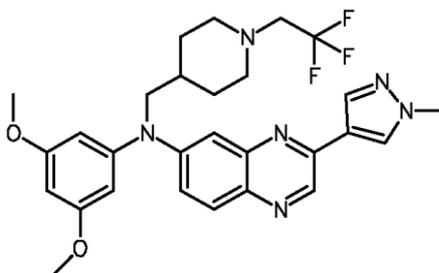
Preparación del compuesto 36



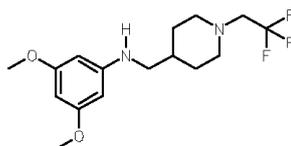
Una mezcla de 7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina (521 mg, 1.8 mmol), intermedio 38 (377 mg, 1.8 mmol), tert-butoxido de sodio (520 mg, 5.4 mol) en dioxano (10 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadieron acetato de paladio (II) (Pd al 47%) (20 mg, 0.09 mmol) y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] (56 mg, 0.09 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g de fase móvil, 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral en (2 ETHYLPYRIDINE 6 µm 150x21.2 mm, fase móvil, 0.2% de 2-propilamina al 0.3%, MeOH al 15%, 85% de CO₂). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recolectó en éter dietílico, se filtró y se secó, dando 0.209 g (27%) del compuesto 36. MP = 164°C (Kofler).

Ejemplo B27A

Preparación del compuesto 920



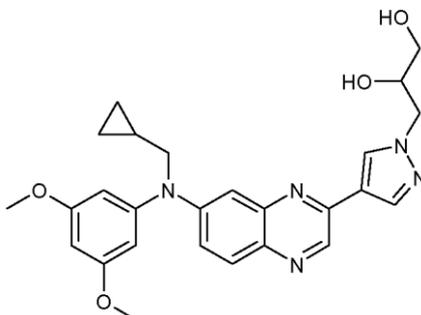
Una mezcla del intermedio



- 5 (Véase A52) (0.5g; 1.5mmol), el intermedio 2 (0.36 g, 1.3 mmol) y tert-butoxido de sodio (0.36 g, 1.3 mmol) en dioxano seco (40 mL) se desgasificó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (50 mg; 0.13 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (115 mg; 0.13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua y salmuera, se filtró a través de un lecho de Celite®, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1.1 g de residuo.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil: gradiente de 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de AcOEt a 20% de MeOH, 80% de AcOEt). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar 240 mg de residuo. El residuo se recolectó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 144 mg del compuesto 920, MP = 123°C (DSC).

Ejemplo B28

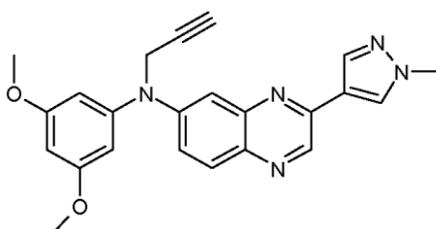
- 15 Preparación del compuesto 37



- 20 A 0°C, se añadió permanganato de potasio (0.117 g, 0.738 mmol) a una solución del compuesto 51 (0.326 g, 0.738 mmol) en acetona (10 mL) y H₂O (2.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió sobre agua helada. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La fase orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo (0.23 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 µm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, 95% de DCM, 5% de MeOH, 0.1 % NH₄OH). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, produciendo 0.150 g de compuesto 37, que se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó, dando 0.139 g (40%) del compuesto 37. MP = 154°C (DSC).

Ejemplo B29

- 25 Preparación del compuesto 38

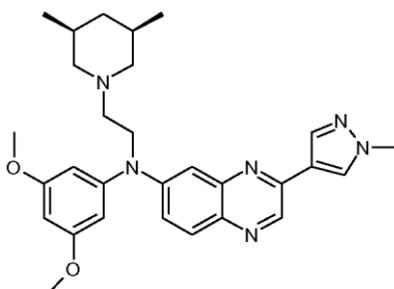


Se agitó una mezcla del intermedio 62 (3.9 g, 8.3 mmol) y K_2CO_3 (1.15 g, 8.3 mmol) en MeOH (150 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo sólido se recolectó con éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó, proporcionando 2.84 g (85%) del compuesto 38. MP = 168°C, (Kofler).

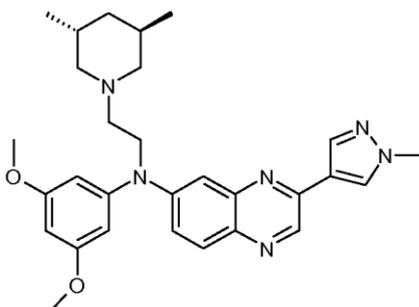
5

Ejemplo B30

Preparación del compuesto 39



y el compuesto 40 como una sal de HCl



10

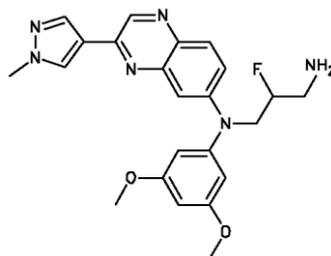
Se calentó el intermedio 10 (365 mg, 0.75 mmol) en 3,5-dimetilpiperidina (5 mL) a 80°C durante la noche. A continuación se añadieron 5 mL de 3,5-dimetilpiperidina a la solución y se calentaron a 80°C durante 5 horas. La solución se evaporó a sequedad, después se vertió el residuo en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo (853 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 μm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente desde NH_4OH al 0.1%, DCM al 99%, MeOH al 1% a NH_4OH al 0.8%, DCM al 92%, MeOH al 8%). Las fracciones de producto deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron para dar 41.8 mg (11%) de la fracción I y 115.7 mg (31%) del compuesto 39. MP = 80°C (Kofler) (gomoso). La fracción I se disolvió en alcohol isopropílico. La mezcla se agitó a 0°C, después se añadieron gota a gota 67 μL (4 equivalentes) de HCl en alcohol isopropílico 5N a la mezcla. Se añadió éter dietílico a la solución y se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para dar 38.3 mg (10%) de compuesto 40 MP = 80°C (Kofler) (engomado).

15

20

Ejemplo B31

Preparación del compuesto 41



25

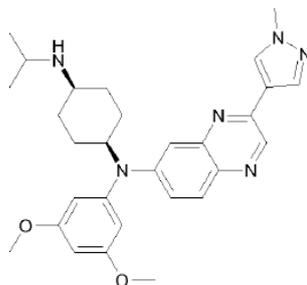
Se calentó una mezcla del compuesto intermedio 37 (0.22 g, 0.39 mmol), monohidrato de hidrazina (0.085 mL, 2.72 mmol) en EtOH (5 mL) a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm , 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil 0.1% de NH_4OH , 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.120 g, 70%) se cristalizó en éter

30

dietílico/CH₃CN, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0.110 g (65%) del compuesto 41. MP=168°C (Kofler); 169°C (DSC).

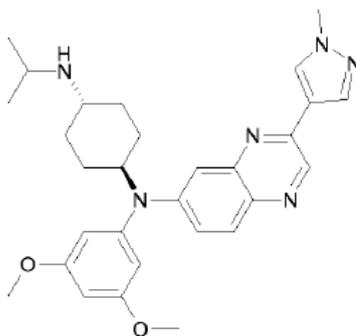
Ejemplo B32

La preparación del compuesto 33



5

y el compuesto 43



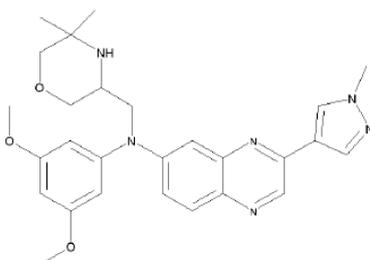
10

Se agitaron el intermedio 31 (270 mg, 0.59 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (312 mg, 1.48 mmol) e isopropilamina (100 µL, 1.2 mmol) en CH₃CN (6 mL) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió isopropilamina (500 µL, 5.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (312 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (437 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM y 8% de MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para dar 113 mg (38%) del compuesto 33 y 42 mg (14%) del compuesto 43.

15

Ejemplo B33

Preparación del compuesto 604



20

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0.86 mL, 5.2 mmol) y trietilamina (0.73 mL, 5.2 mmol) a una solución del intermedio 73 (0.6 g, 0.87 mmol) en metanol (7.5 mL).

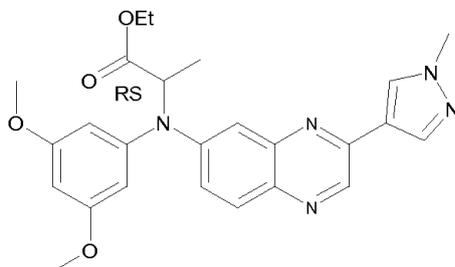
La reacción se agitó a 80°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 µm, 60 g, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente. El residuo (0.25 g, 59%) se cristalizó

25

en éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío, obteniéndose 215 mg (51%) del compuesto 604. MP: 157°C (DSC)

Ejemplo B34

Preparación del compuesto 605

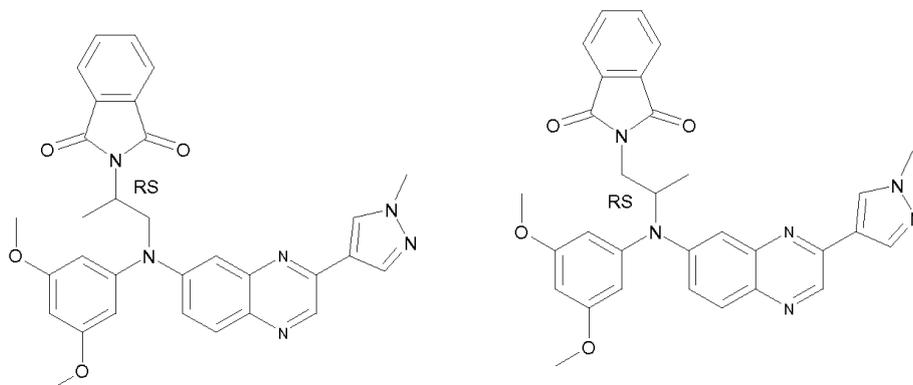


5

Se añadió NaH (1.1 g, 27.7 mmol) en porciones a N,N-dimetilformamida (100 mL), después de unos pocos minutos de mezclado 3 (5 g, 13.8 mmol) se añadió en porciones a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-bromopropionato de etilo (3.6 mL, 27.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (7.51 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 µm, 450 g, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron proporcionando 5.3 g (84%) del compuesto 605.

15 Ejemplo B35

Preparación de un compuesto 607 (mezcla de enantiómeros)

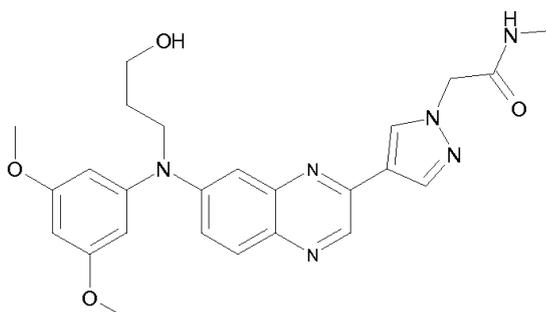


Se calentó una solución del intermedio 74 (8 g, 16.08 mmol) y ftalimida de potasio (6 g, 32.16 mmol) en CH₃CN (110 ml) a 120°C durante 2 horas usando un microondas de un solo modo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para dar 7.4 g del compuesto 607 usado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

20

Ejemplo B36

Preparación del compuesto 313

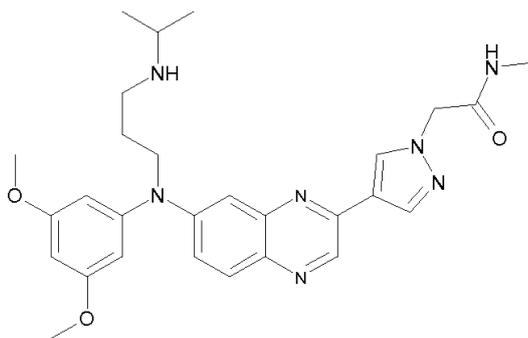


25

- 5 Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (7.7 mL, 7.7 mmol) a una solución del intermedio 76 (3.5 g; 5.9 mmol) en THF (75 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10% y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (4.4 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se secó al vacío para proporcionar 2.62 g (93%) del compuesto 313 MP: 176°C (DSC).

Ejemplo B37

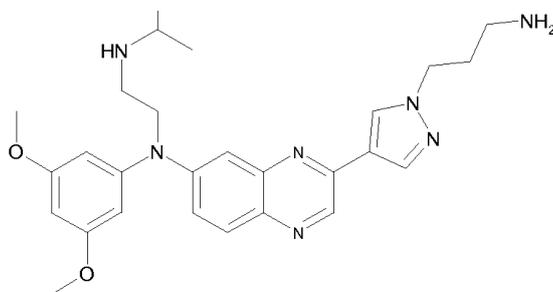
Preparación del compuesto 615



- 10 Se calentó una mezcla del intermedio 77 (2 g, 3.6 mmol) e isopropilamina (1.55 g, 18 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 100°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ irregular, 20-40 μm , 450 g, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.85 g) se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para proporcionar 0.76 g (41%) del compuesto 615. MP: 134°C (DSC)

Ejemplo B38

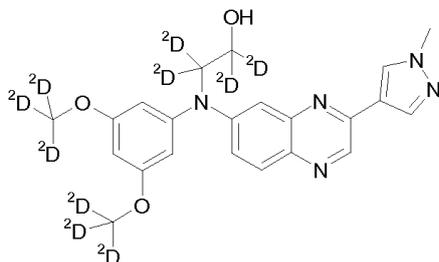
Preparación del compuesto 616



- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (6.5 mL, 84.8 mmol) a una solución del intermedio 82 en DCM (50 mL) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recolectó con DCM, se lavó con K_2CO_3 al 10%. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se secó al vacío para proporcionar 0.65 g (65%) del compuesto 616. MP: 170°C (Kofler)

Ejemplo B39

Preparación del compuesto 617



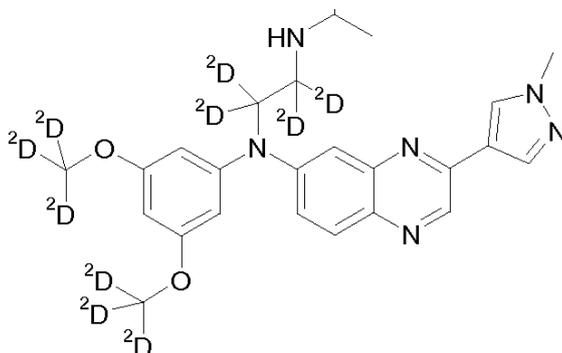
Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.82 ml, 1.8 mmol) a una solución del intermedio 85 (0.88 g, 1.65 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10%, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad.

El residuo (0.68 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ esférico, 10 μm , 60 g, fase móvil 0.1% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.54 g) se cristalizó en éter dietílico.

Se filtró el precipitado, se secó al vacío para proporcionar 0.444 g (65%) del compuesto 617. MP: 149°C (DSC)

10 Ejemplo B40

Preparación del compuesto 618

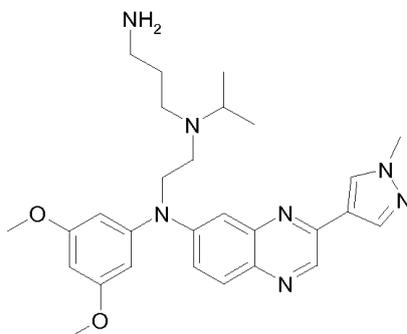


- 15 Se calentó una mezcla de intermedio 86 (0.446 g, 0.91 mmol) e isopropilamina (6.2 ml, 72.3 mmol) en acetonitrilo (14 mL) a 140°C en un recipiente sellado durante 1 hora usando un microondas de un solo modo. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.423 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ esférico, 10 μm , 60 g, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.3 g) se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para proporcionar 0.21 g (52%) del compuesto 618. MP: 139°C (DSC).

20

Ejemplo B41

Preparación del compuesto 619



25

como una sal de HCl

Se agitó una mezcla de intermedio 87 (1.26 g, 0.99 mmol), monohidrato de hidrazina (0.22 mL, 7.0 mmol) en EtOH (20 mL) a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

30

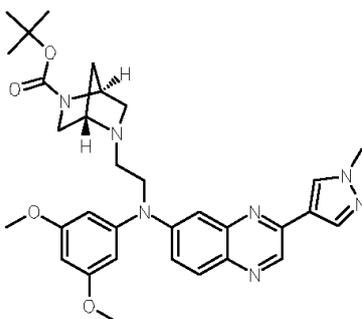
El residuo (0.566 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$, 5 μm , 150*30 mm, gradiente de fase móvil 0.2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH a 1.2% NH_4OH , 88% DCM, 12% de MeOH). Se recolectaron las

fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.385 g, 77%) se disolvió en alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y luego se añadieron gota a gota a la solución 0.6 ml de HCl en alcohol isopropílico 5N. Se añadió éter dietílico a la solución y se agitó a 0°C durante 1 hora.

Se filtró el precipitado, se secó al vacío para proporcionar 0.42 g (69%) del compuesto 619. MP: 210°C (Kofler)

5 Ejemplo B42

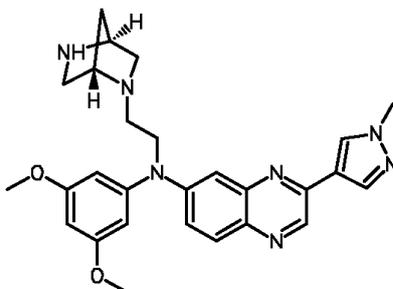
a) Preparación del compuesto 620



10 Una mezcla del compuesto intermedio 10 (1.4 g, 2.9 mmol) de (1S, 4S)-(-)-2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (0.69 g; 3.5 mmol) y K₂CO₃ (0.8 g, 5.8 mmol) en CH₃CN (20 mL), se agitó a 80°C durante 48 horas.

15 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.74 g) se purificó con cromatografía de fluido supercrítica (Amino 6 µm, 150*21.1 mm, fase móvil 90% de CO₂, MeOH al 10%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.6 g, 36%) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para proporcionar 0.444 g (26%) del compuesto 620. MP: 114°C (Kofler)

b) Preparación del compuesto 621

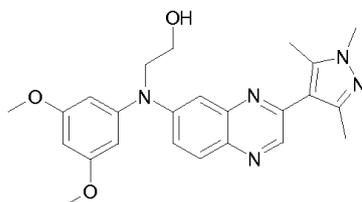


20 como una sal de HCl

25 Se añadió gota a gota a una solución 5N de HCl en i-PrOH (0.48 mL, 2.4 mmol) a una solución del compuesto 620 (0.35 g, 0.6 mmol) en CH₃OH (10 mL) a 5°C y la mezcla se agitó a continuación 3 días a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico y el precipitado se separó por filtración, se secó a vacío para dar 0.33 g (94%) del compuesto 621. MP: >260°C (Kofler)

Ejemplo B43

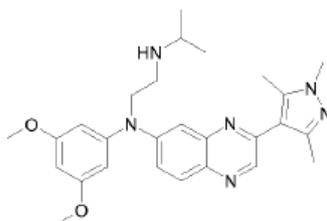
Preparación del compuesto 622



Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1.1 mL, 1.1 mmol) a una solución del intermedio 88 (0.43 g, 0.79 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y CH₃CN y se secó para proporcionar 0.13 g (40%) del compuesto 622. MP: 190°C (Kofler)

5 Ejemplo B44

Preparación del compuesto 623

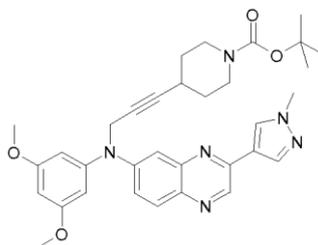


como una sal de HCl

- 10 Se calentó una mezcla del intermedio 89 (0.26 g, 0.43 mmol) e isopropilamina (5 mL) en acetonitrilo (2 mL) a 90°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.28 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g, fase móvil 0.4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.156 g, 77%) se disolvió en CH₃CN. Se añadió gota a gota HCl 5N en alcohol isopropílico a la solución. El disolvente se evaporó, se secó al vacío para dar 0.162 g (70%) del compuesto 623. MP: 133°C (Kofler)

Ejemplo B45

Preparación del compuesto 630

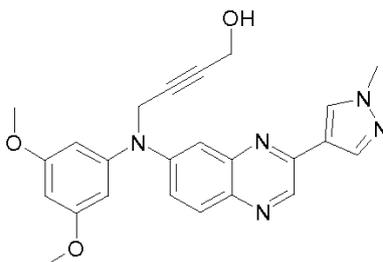


- 20 Se añadió NaH (0.54 g, 13.3 mmol) en porciones al intermedio 3 (2.4 g, 6.66 mmol) en N N-dimetilformamida (36 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos.

- 25 A continuación, el intermedio 91 (2.2 mL, 10 mmol) se añadió gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm, 300 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 98.5% DCM, 1.5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.793 g (21%) del compuesto 630. MP: 67°C (Kofler).

Ejemplo B46

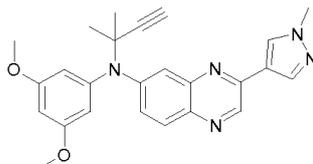
Preparación del compuesto 632



5 Se añadió ácido trifluoroacético (0.073 mL, 0.25 mmol) a una solución del intermedio 92 (0.135 g, 0.25 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.151 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil de heptano al 70%, MeOH al 2%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc al 80%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.04 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.033 g (31%) del compuesto 632. MP: 156°C (DSC)

Ejemplo B47

Preparación del compuesto 638



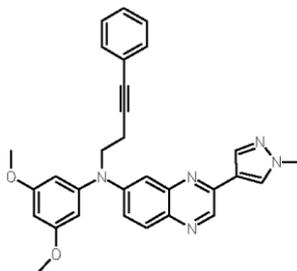
10 Se añadió NaH (0.65 g, 16.6 mmol) en porciones al intermedio 3 (3 g, 8.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 30 minutos.

A continuación se añadió gota a gota 3-cloro-3-metil-1-butino (1.2 g, 10.8 mmol) bajo flujo de N₂.

15 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se vertió sobre agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de fase móvil de 71% de heptano, 1% de MeOH, 28% de EtOAc hasta 20% de MeOH, 80% de EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.152 g (4%) del compuesto 638 utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Ejemplo B47A

20 Preparación del compuesto 919

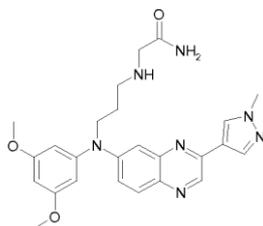


25 Se añadió hidruro de sodio (0.24 g, 6.1 mmol) en porciones a una solución del intermedio 3 (1.1 g, 3 mmol) en DMF (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (4-cloro-2-butin-1-il)-benceno (1 g, 6.1 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, Luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 µm 300 g, fase móvil: 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar 0.66 g de residuo que luego se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral (5 µm, fase móvil, 60% de CO₂, mezcla al 40% de MeOH/iPrOH 50/50 v/v). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar 282 mg (19%) del compuesto 919. Esta fracción se cristalizó en Et₂O para dar 143 mg del compuesto 919 (MP = 130°C).

30

Ejemplo B48

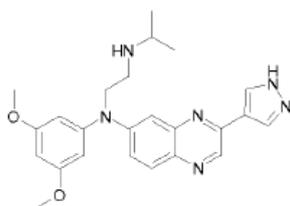
Preparación del compuesto 641



- Una mezcla del compuesto intermedio 17a (0.3 g, 0.6 mmol), clorhidrato de glicinamida (0.2 g, 1.8 mmol), yoduro de potasio (0.1 g, 0.6 mmol), carbonato de sodio (0.32 g, 3.0 mmol) en 1-BuOH (12 mL) se agitó a 85°C durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.28 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.9% de NH₄OH, 91% de DCM, 9% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.100 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.081 g (28%) del compuesto 641. MP: 155°C (DSC).

Ejemplo B49

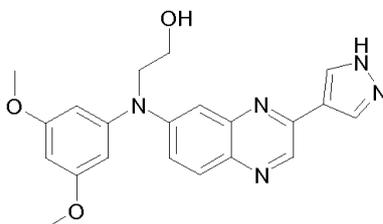
Preparación del compuesto 137



- Se calentó una mezcla de intermedio 93 (12.8 g, 23.4 mmol) e isopropilamina (61 mL, 500 mmol) en acetonitrilo (500 mL) a 100°C en un recipiente sellado, durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró sobre gel de sílice y se evaporó hasta sequedad. El residuo (13 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 20-40 µm, 1000 g, fase móvil 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 8 g (55%) de la base libre que se convirtió en su sal de HCl como compuesto 137.

Ejemplo B50

Preparación del compuesto 2

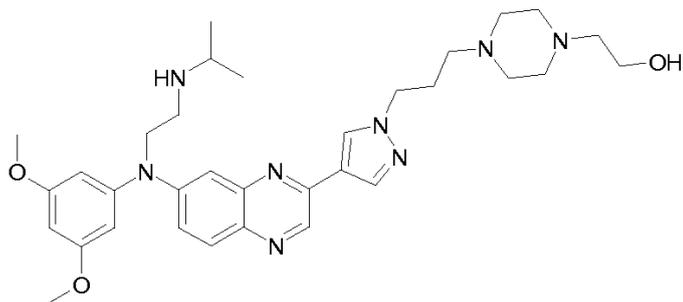


- Se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (30.3 mL, 30.3 mmol) a una solución del intermedio 94 (10.2 g, 20.2 mmol) en THF (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se añadió EtOAc.

- La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 5.9 g (75%) del compuesto 2. MP: 169°C (DSC).

Ejemplo B51

Preparación del compuesto 644

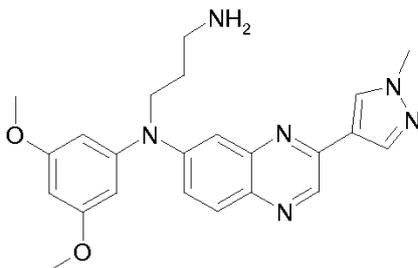


como una sal de HCl

- 5 Se agitó una mezcla del intermedio 100 (0.09 g, 0.14 mmol) y K_2CO_3 (0.058 g, 0.42 mmol) en MeOH (1.1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 15-40 μm , 30 g, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 93% de DCM, 7% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH/ CH_3CN y se acidificó con HCl/i-PrOH 5N. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 0.053 g (46%) del compuesto 644 como un clorhidrato.

Ejemplo B52

Preparación alternativa del compuesto 93

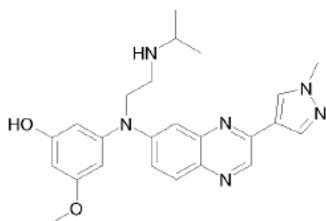


- 15 Se añadió el intermedio 3 (10 g, 27.7 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (27.4 g, 415 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1.34 g, 4.0 mmol) en (280 mL) y agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos, luego se añadió clorhidrato de 3-bromopropilamina (9.7 g, 44.3 mmol) en porciones y se agitó a 50°C durante 2 horas.

- 20 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (20 g) se purificó por cromatografía (SiOH irregular de 20-45 μm , 1000 g, fase móvil 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 10.5 g (90%) del compuesto 93. MP: 178°C (DSC)

Ejemplo B53

- 25 Preparación del compuesto 645

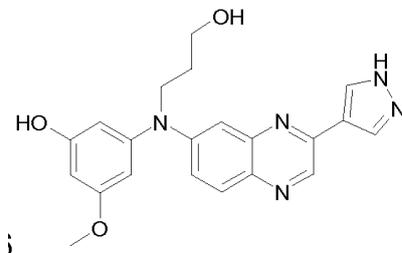


Se añadió gota a gota una solución 5N de HCl en i-PrOH (2.5 mL, 12.5 mmol) a una solución del intermedio 105 (0.8 g, 1.54 mmol) en CH_3OH (25 ml) a 10°C y después la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El

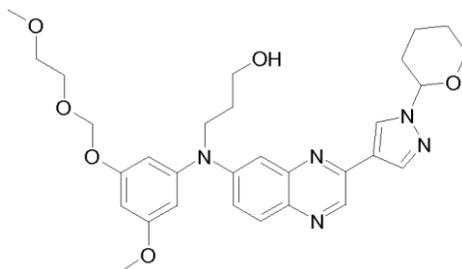
precipitado rojo se filtró, se enjuagó con éter dietílico y se secó. El precipitado se recolectó con DCM y se lavó con una solución de NaOH 1 M. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar 0.22 g (34%) del compuesto 645. MP: 188°C (DSC)

5 Ejemplo B54

Preparación del compuesto 646



Se añadió gota a gota una solución 5N de HCl en i-PrOH (1,1 ml; 5.7 mmol) a una solución de intermedio



10

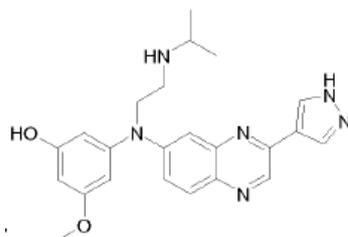
(0.8 g; 1.4 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 103 en A42a-c) en CH_3OH (20 mL) a 10°C y luego la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se recolectó con DCM y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1 M, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (irregular, SiOH , 15-40 μm , 300 g, fase móvil de NH_4OH al 0.5%, 93% de DCM, 7% de MeOH a 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH).

15

Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo se cristalizó en éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar 0.11 g (19%) del compuesto 646. MP: 125°C (Kofler)

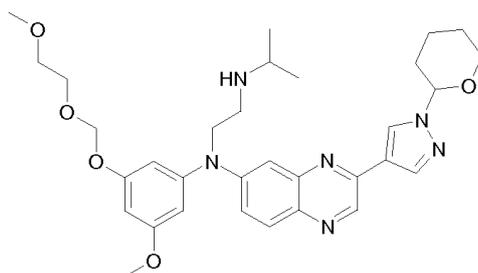
20 Ejemplo B55

Preparación del compuesto 647



como una sal de HCl

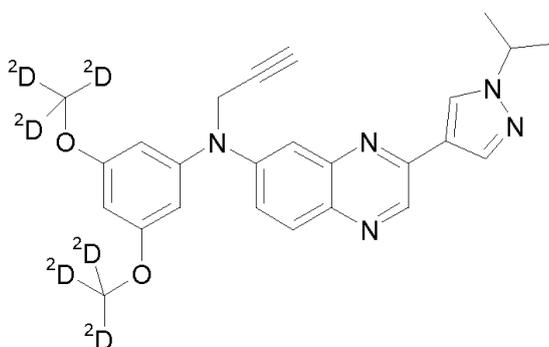
Se añadió gota a gota una solución 5N de HCl en i-PrOH (0.7 ml, 3.4 mmol) a una solución de intermedio



5 (0.5 g; 0.8 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 105 en A42e) en CH₃OH (20 mL) a 10°C y luego la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se recolectó con DCM y se basificó con una solución de hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y 1 mL de HCl 3N. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.2 g (49%) del compuesto 647. MP: 133°C (Kofler)

Ejemplo B56

Preparación del compuesto 655

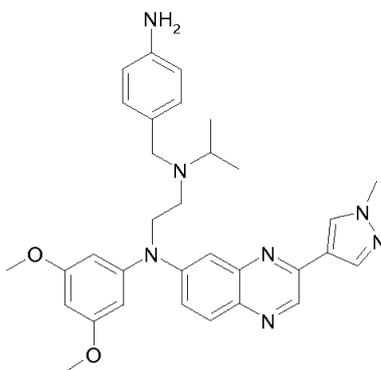


10

Se añadió K₂CO₃ (0.38 g, 2.7 mmol) al intermedio 109 (1.4 g, 2.7 mmol) en MeOH (40 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1.2 g del compuesto 655.

Ejemplo B57

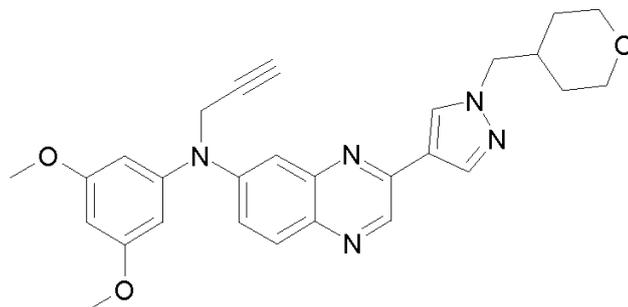
15 Preparación del compuesto 658



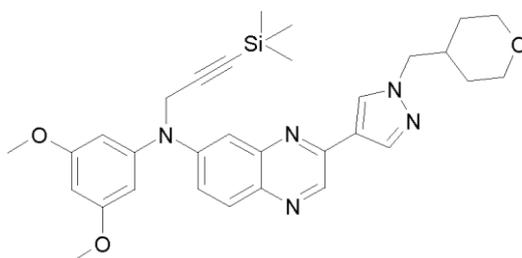
20 Se hidrogenó el intermedio 110 (0.4 g, 0.67 mmol) a temperatura ambiente en MeOH (20 mL) con Níquel de Raney (0.4 g, 6.88 mmol) como catalizador en un recipiente a presión (3 bars). Después de 5 horas, el catalizador se separó por filtración sobre un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo (0.32 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo (0.19 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.16 g (42%) del compuesto 658. MP: 152°C (DSC).

Ejemplo B58

Preparación del compuesto 659



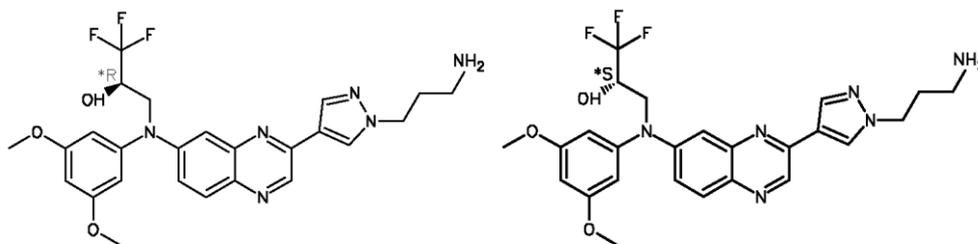
Se añadió K_2CO_3 (0.17 g, 1.19 mmol) al intermedio 111



- 5 (0.66 g, 1.19 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en A44 a partir del intermedio 112) en MeOH (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de CH_3CN y éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó para dar 0.25 g (44%) del compuesto 659. MP: 106°C (DSC).

10 Ejemplo B59

Preparación de los compuestos 660 y 661



compound 660

and

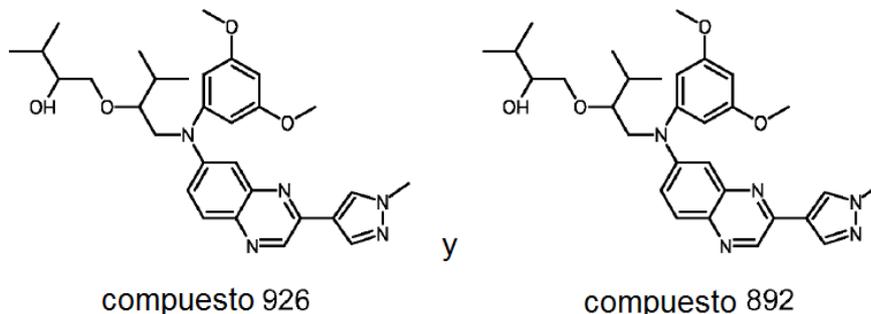
compound 661

Se añadió NaH (0.19 g, 4.7 mmol) en porciones al intermedio 118 (0.95 g, 2.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora.

- 15 A continuación se añadió gota a gota 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.4 mL, 4.7 mmol) a 5°C bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después se dejó subir a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y 3 horas a 60°C. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (1.44 g) mediante cromatografía sobre gel de sílice ($SiOH$ 20-45 μm , Irregular, 450 g, gradiente de fase móvil de NH_4OH al 0.5%, DCM al 98%, DCM al 0.2%, MeOH al 2% al NH_4OH al 1%, DCM al 88% MeOH al 12%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron para proporcionar 1.44 g de residuo. Los enantiómeros se separaron por cromatografía
- 20 líquida supercrítica (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 55% de CO_2 , 45% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer enantiómero eluido (0.15 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.11 g (9%) del compuesto 660 (R^* , MP = 154°C (DSC)). El segundo enantiómero eluido (0.15 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.116 g (10%) de compuesto 661 (S^* , MP = 151°C (DSC)).
- 25

Ejemplo B59A

Preparación de los compuestos 926 (base libre) y 892 (sal de HCl)



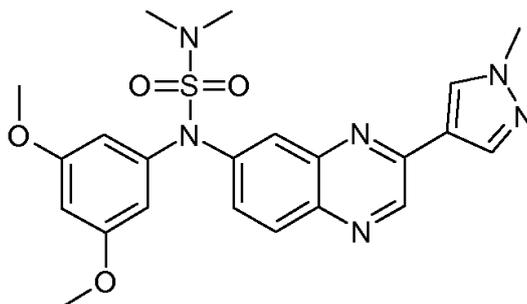
como una sal de HCl

La reacción siguiente se realizó dos veces:

- 5 Se añadió hidruro de sodio (2.0 g, 49.8 mmol) en porciones a una solución del intermedio 3 (9 g, 24.9 mmol) en DMF (140 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se añadió 1,2-epoxi-3-metilbutano (5,3 mL, 49.8 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se agitó a 80°C durante 3 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para dar un aceite marrón.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 µm, fase móvil (NH₄OH al 0.1%, DCM al 97.5%, MeOH al 2.5%). La fracción de producto deseada se recolectó y se evaporó para proporcionar 1.2 g (11%) del compuesto 389 y 3.36 g (25%) del compuesto 926. Esta última fracción se repurificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 µm 450 g, fase móvil 0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH). La fracción del producto se recolectó y se evaporó para proporcionar 1.1 g (8%) del compuesto 926. Una fracción (300 mg)
- 15 se convirtió en la sal de HCl en MeOH. El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para dar 159 mg de un compuesto 892 en polvo rojo.

Ejemplo B60

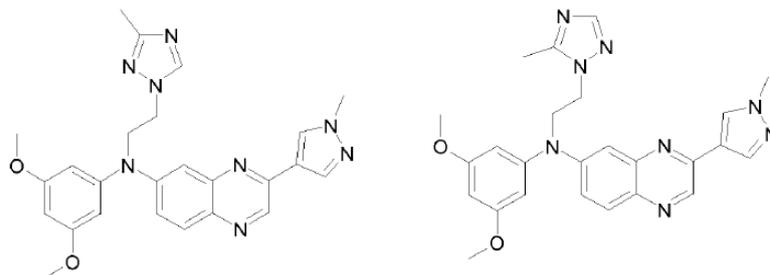
Preparación del compuesto 664



- 20 Se añadió NaH (0.11 g, 2.8 mmol) en porciones al intermedio 3 (0.5 g, 1.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. A continuación se añadió gota a gota cloruro de dimetilsulfamoilo (0.3 ml, 2.8 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después se dejó subir a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.
- 25 El residuo (0.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil de 100% DCM a 0.4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo (0.05 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.046 g (7%) del compuesto 664. MP: 80°C (Kofler).

Ejemplo B61

- 30 La preparación del compuesto 667 y 668



compuesto 667

y

compuesto 668

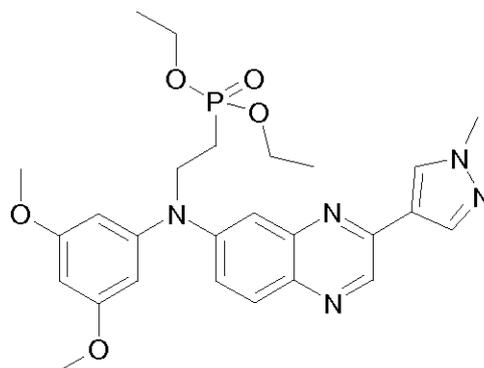
5 Se añadió gota a gota una solución del intermedio 10 (1 g, 2 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (0.35 g, 4.2 mmol) y K_2CO_3 (0.72 g, 5.2 mmol) 2-pirrolidinona (35 mL) se agitó a 135°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 μm , 450 g, fase móvil 0.1% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente.

10 El residuo (0.72 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 50% de CO_2 , 50% de isopropanol). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer producto se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.25 g (26%) del compuesto 667. MP: 181°C (DSC).

El segundo producto se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.27 g (28%) del compuesto 668. MP: 137°C (DSC).

Ejemplo B62

15 Preparación del compuesto 669

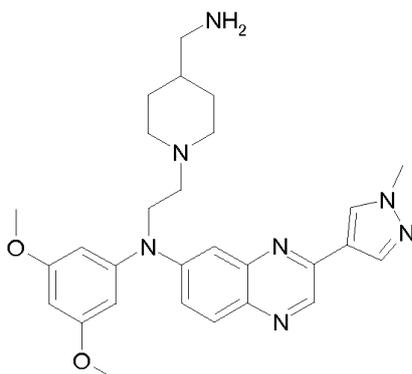


El experimento se realizó por 6 veces con las siguientes cantidades.

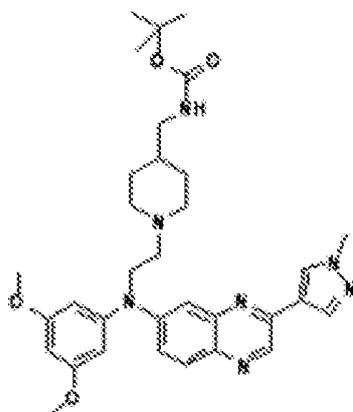
20 Se agitó una mezcla del intermedio 3 (0.5 g, 1.4 mmol), dietil(vinil)fosfonato (0.5 mL, 3 mmol) y tri-N-butilfosfina (0.035 mL, 0.1 mmol) en CH_3CN (2 mL) 140°C durante 15 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (7 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 20-45 μm , 450 g, fase móvil 0.1% NH_4OH , 95% DCM, 5% iPrOH). Se recolectaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente. El residuo (3.1 g) se cristalizó en CH_3CN y éter dietílico, el precipitado se filtró y se secó para dar 0.88 g (21%) del compuesto 669. MP: 122°C (DSC).

25 Ejemplo B63

Preparación del compuesto 693



como una sal de HCl. Se añadió ácido trifluoroacético (7 mL, 94.7 mmol) a una solución de



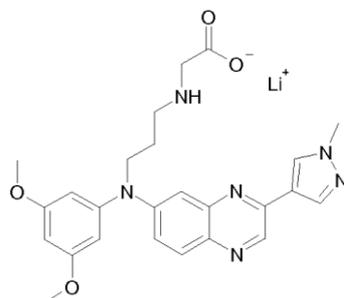
5 de acuerdo con un protocolo tal como se describe en B3B (1.2 g, 2 mmol) en DCM (60 mL). A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se basificó con NH_4OH . El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico y el precipitado se separó por filtración.

10 El precipitado se disolvió en alcohol isopropílico y se agitó a 0°C , después se añadieron gota a gota 0.8 mL de HCl i-PrOH 5N. Se añadió éter dietílico y la solución se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.48 g (35%) del compuesto 693 MP: 151°C (DSC).

Ejemplo B64

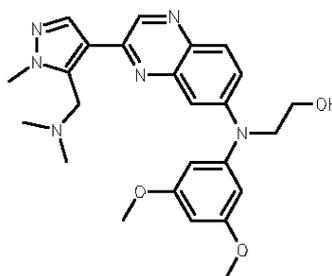
Preparación del compuesto 846



15 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.085 g, 2.0 mmol) a una solución del intermedio 142 (0.72 g, 1.4 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se recolectó con éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío, obteniéndose 0.577 g (88%) del compuesto 846. MP: 170°C (Kofler).

Ejemplo B65

20 Preparación del compuesto 763



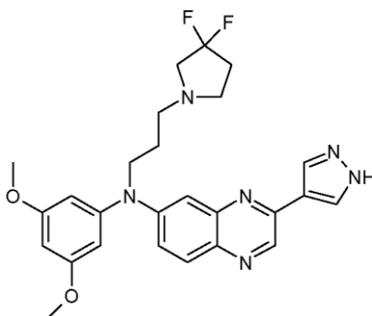
Reacción realizada en un dispositivo de microondas (Biotage) en un tubo sellado.

- 5 Se agitaron el intermedio 88a (198.6 mg, 0.552 mmol), el intermedio 131 (520 mg, 1.21 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31.89 mg, 0.028 mmol) en tolueno (2.6 mL) a 160°C durante 40 minutos. Se añadió tolueno (2.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 40 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se secó para dar un aceite amarillo. Este aceite se cristalizó en CH₃CN. Los cristales se secaron (temperatura ambiente) para dar el compuesto 763 como un polvo amarillo. MP: 176°C.

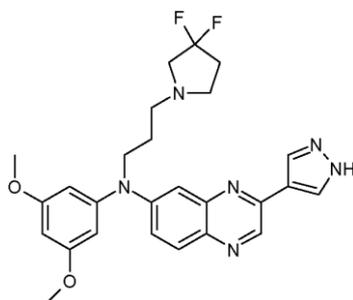
C. Reacciones de conversión

- 10 Conversión 1

Preparación del compuesto 44a



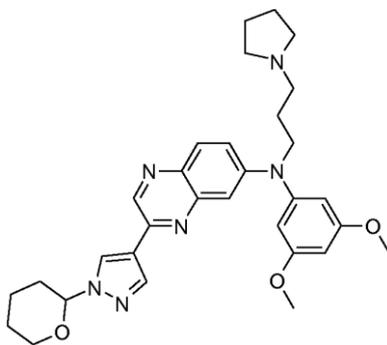
- 15 y el compuesto 44.



- 20 Se añadió HCl (5.53 mL, 27.65 mmoles) a una solución del compuesto 6 (3.2 g; 5.53 mmol) en CH₃OH (70 mL) y se calentó a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente DCM al 100% DCM al 90%, MeOH al 10%, NH₄OH al 0.1%). La fracción deseada se recolectó y se evaporó el disolvente. El compuesto 44a 1.95 g (71%) se disolvió en alcohol diisopropílico y HCl (5 a 6N en alcohol) (3 mL), se agitó durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico, proporcionando 1.537 g (47%) del compuesto 44. MP = 215.29°C (DSC).

- 25 Conversión 2

Preparación del compuesto 45

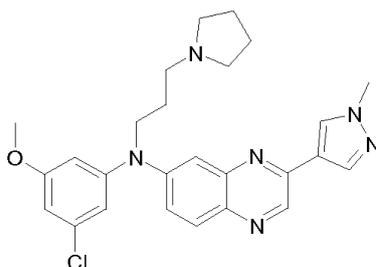


Se calentó el compuesto 9 (3.02 g; 5.95 mmol) en pirrolidina (50 mL) a 70°C durante 2 horas.

5 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (4.04 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 90 g, fase móvil, gradiente desde 100% DCM hasta 90% DCM/10% MeOH/0.1% NH₄OH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 1.83 g (57%) del compuesto 45.

Conversión 2A

Preparación del compuesto 344



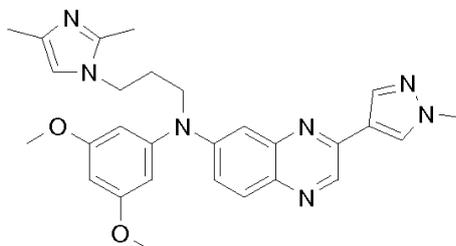
10

como una sal de HCl

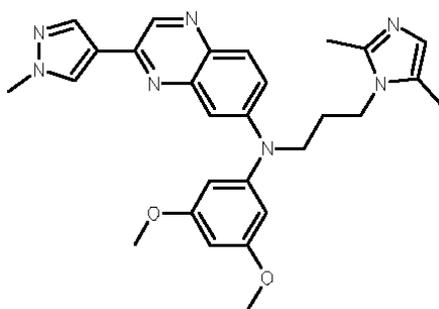
15 Se agitó una solución del compuesto 310 (0.93 g, 2.1 mmol), pirrolidina (0.52 mL, 6.4 mL), K₂CO₃ (0.3 g, 2.2 mmol) en CH₃CN (50 mL) a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.9 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 μm, gradiente de fase móvil de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.3% de NH₄OH, 87% de DCM y 13% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.52 g) se disolvió en MeOH y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico con HCl/2-propanol. Se añadió Et₂O y el precipitado se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó para proporcionar 0.55 g (47%) del compuesto 344. MP: 162°C (DSC)

20 Conversión 2B

Preparación del compuesto 692 y 563



como una sal de HCl

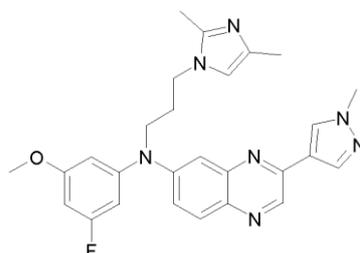


como una sal de HCl

5 Se añadió NaH (0.13 g, 3.3 mmol) en porciones a 2,4-dimetilimidazol (0.3 g, 3 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, luego se añadió el compuesto 236 (1 g, 2.4 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1.8 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 15-40 µm, 300 g, fase móvil 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía de fluido supercrítico aquiral (Amino 6 µm, fase móvil 0.3% de isopropilamina, 15% de MeOH, 85% de CO₂). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. La primera fracción (0.44 g) se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 µm, gradiente de fase móvil de 0.4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH a 1.5% de NH₄OH, 85% de DCM y 15% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron.

15 El residuo (0.38 g) se disolvió en acetona, después se añadió gota a gota HCl 4N en dioxano. Se añadió éter dietílico y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.39 g (27%) del compuesto 692. MP: 157°C (DSC).

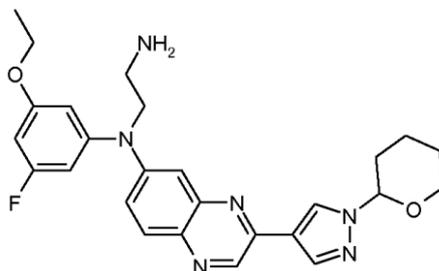
La segunda fracción se disolvió en CH₃CN, después se añadió gota a gota HCl 4N en dioxano. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.11 g (8%) del compuesto 563. MP: 201°C (DSC).



pueden prepararse de acuerdo con el protocolo anterior.

20 Conversión 3

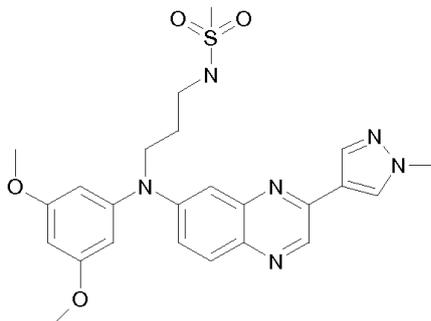
Preparación del compuesto 46



25 Se añadió monohidrato de hidrazina (0.15 mL, 4.8 mmoles) a una solución del compuesto 47 (0.420 g, 0.7 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente desde NH₄OH al 0%, DCM al 100%, MeOH al 0% a NH₄OH al 0.8%, DCM al 92%, MeOH al 8%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 56 mg (71%) del compuesto 46.

30 Conversión 4

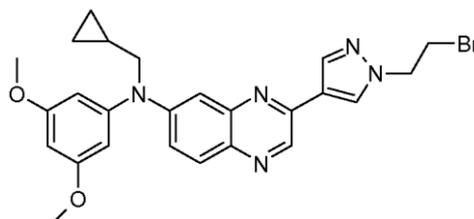
Preparación del compuesto 48



5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.093 mL, 1.2 mmol) a una solución del compuesto 93 (250 mg, 0.6 mmol) y Et₃N (0.25 mL, 1.8 mmol) en DCM (10 mL) a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar 118 mg (40%) del compuesto 48. MP = 189°C (DSC).

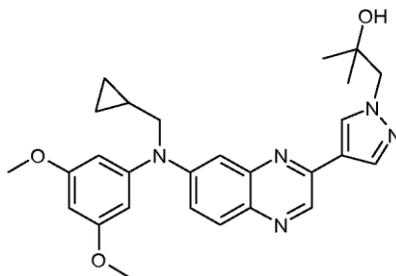
Conversión 5

a) Preparación del compuesto 50



10 Se añadió NaH (44.8 mg, 1.12 mmol) en porciones a una solución del compuesto 17 (0.3 g, 0.75 mmol) en DMF (5 mL) a 5°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0.194 mL, 2.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, MERCK 15-40 μm, fase móvil, gradiente DCM al 100% DCM al 97%, MeOH al 3%, NH₄OH al 0.1%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, dando 0.236 g (63%) del compuesto 50.

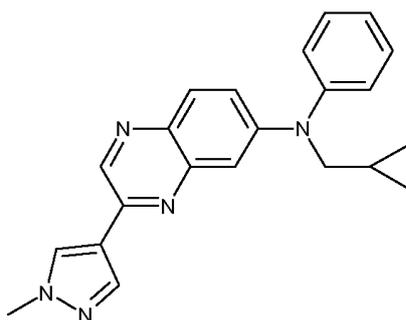
b) Preparación del compuesto 52



20 Se calentaron el compuesto 17 (214 mg, 0.53 mmol), 1-cloro-2-metil-2-propanol (0.13 mL, 1.28 mmol), K₂CO₃ (147 mg, 1.1 mmol) en DMF (9 mL) a 120°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad.

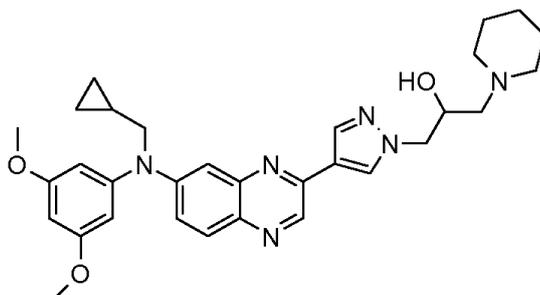
25 El residuo (277 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g, fase móvil, gradiente desde DCM al 100% hasta 90% de DCM, MeOH al 10%, NH₄OH al 0.1%). Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron a sequedad. El residuo (226 mg) se cristalizó en éter dietílico, proporcionando 178 mg (90%) del compuesto 52. MP = 159°C (DSC).

c) Preparación del compuesto 53



Una mezcla del compuesto 54 (130 mg, 0.8 mmol), yodometano (23.7 μ L, 0.38 mmol) y K_2CO_3 (105.3 mg, 0.76 mmol) en CH_3CN (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Se añadieron más yodometano (23.7 μ L, 0.38 mmol) y K_2CO_3 (105.3 mg; 0.76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 30 g, fase móvil, NH_4OH al 0.1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó, proporcionando 29 mg (21%) del compuesto 53.

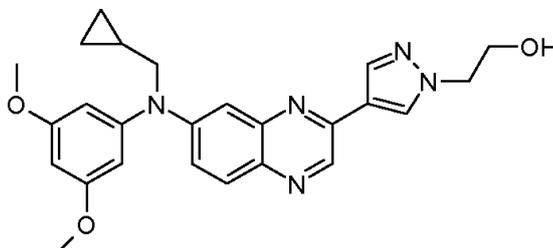
10 d) Preparación del compuesto 55



Se añadió NaH (0.59 g, 1.495 mmol) en porciones a una solución del compuesto 17 (0.3 g, 0.75 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, luego se añadió 1-(2-oxiranilmetil)-piperidina (0.316 mg, 2.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 1 hora y a 90°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μ m, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, 0.7% de NH_4OH , 93% de DCM, 7% de MeOH).

Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, dando 0.045 g (11%) del compuesto 55.

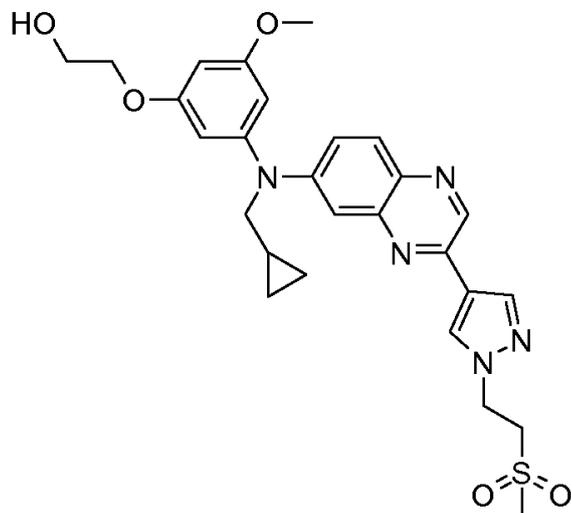
20 e) Preparación del compuesto 56



Se añadió NaH (179.3 mg, 4.5 mmol) en porciones a una solución del compuesto 17 (1.5 g, 3.7 mmoles) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, luego se añadió (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (0.96 mL, 04.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 2.1 g de un residuo bruto. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3.75 mL, solución 1 M en THF, 3.75 mmol) a una solución del residuo anterior en THF (25 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, fase móvil, gradiente 100% DCM hasta 97% DCM, 3% MeOH, 0.1% NH_4OH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente,

proporcionando 1.3 g (77%) del compuesto 56 que se trituro en Et₂O, se filtró y se secó a vacío a 60°C para dar 1.22 g (73%) del compuesto 56. MP = 147.5°C (DSC).

f) Preparación del compuesto 57

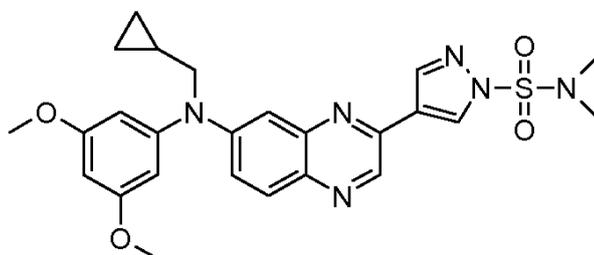


5

Se calentaron el compuesto 16 (0.02 g, 0.046 mmol), metilvinilsulfona (33 μ L, 0.4 mmol), Et₃N (15.5 mL, 0.11 mmol) en CH₃OH (2 mL) a 120°C bajo irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 30 g, fase móvil 95% de DCM, MeOH al 5%, NH₄OH al 0.5%). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 22.3 mg (90%) del compuesto 57. MP = 80°C (Kofler).

10

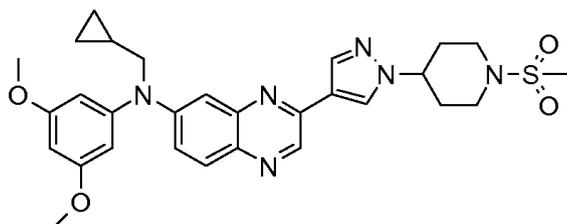
g) Preparación del compuesto 58



Se añadió gota a gota cloruro de dimetilsulfamoilo (0.06 mL, 0.56 mmol) a una solución del compuesto 17 (0.15 g, 0.37 mmol), 4-metilaminopiridina (0.0045 g, 0.037 mmol), Et₃N (0.104 mL, 0.75 mmol) en DCM 5 mL a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 μ m, 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente 100% DCM a 97% DCM, 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El compuesto se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0.065 g (34%) del compuesto 58. MP = 163°C (DSC).

20

H) Preparación del compuesto 59

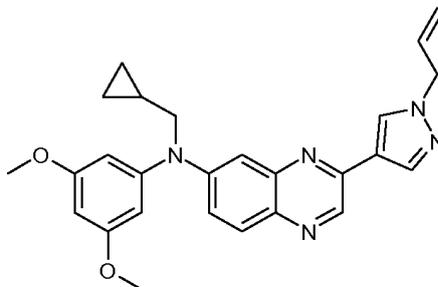


Se disolvió el compuesto 60 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 7 del compuesto 127) (0.073 g, 0.15 mmol) en DCM (5 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.037 mL, 0.23 mmol). A esta solución, se añadió

25

- 5 gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.035 mL, 0.23 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g de MERCK, fase móvil, 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.089 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró, se secó al vacío, proporcionando 0.04 g (47%) del compuesto 59. MP = 200°C (Kofler).

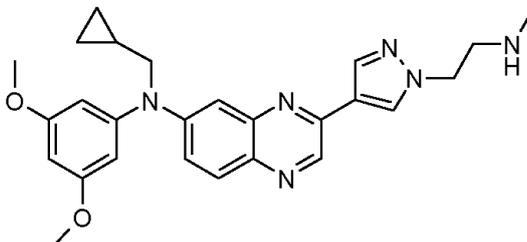
i) Preparación del compuesto 51



- 10 Se añadió NaH (0.25 mmol) en porciones a una solución del compuesto 17 (0.125 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, después se añadió bromuro de alilo (0.19 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad, dando 60 mg (100%) del compuesto 51.

Conversión 6

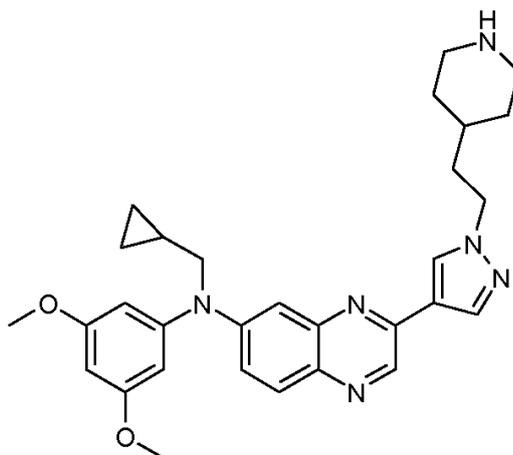
- 15 Preparación del compuesto 61



- 20 El compuesto 50 (0.319 g, 0.63 mmol), K₂CO₃ (0.347 g, 2.51 mmol), metilamina en THF 2M (0.94 mL, 1.88 mmol) en CH₃CN (25 mL) se calentaron a 80°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sepheric SiOH, 10 µm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, gradiente de 0.2% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH a 0.2% de NH₄OH, 90% de DCM y 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El producto se cristalizó con DIPE y pentano, se filtró y se secó, obteniéndose 157 mg (55%) del compuesto 61. MP = 103°C (DSC).

Conversión 7

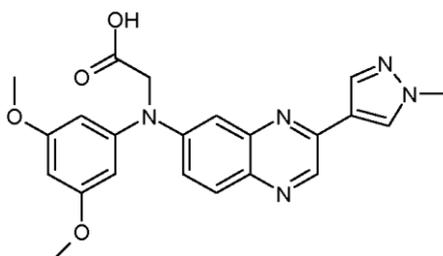
- 25 Preparación del compuesto 62



- 5 Se calentaron el compuesto 63 (0.280 g, 0.46 mmol), HCl 3N (4 mL) y dioxano (4 mL) a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O y se basificó con K₂CO₃. El producto se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó con DIPE y éter dietílico, se filtró y se secó, proporcionando 100 mg (43%) del compuesto 62. MP = 221°C (DSC).

Conversión 8

Preparación del compuesto 64

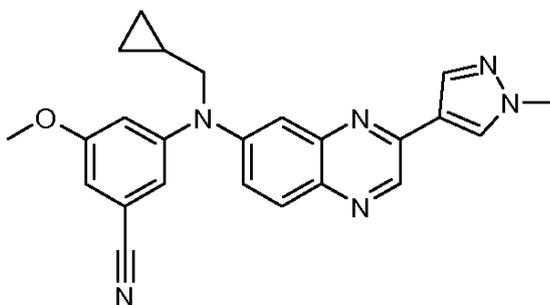


- 10 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (43 mg, 1.0 mmol) a una solución del compuesto 65 (230 mg, 0.5 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (2 mL) a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se recolectó con agua y la mezcla se acidificó con HCl 3N. Después de agitar, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando 0.206 g (88%) del compuesto 64.

15 Conversión 9

Preparación del compuesto 66



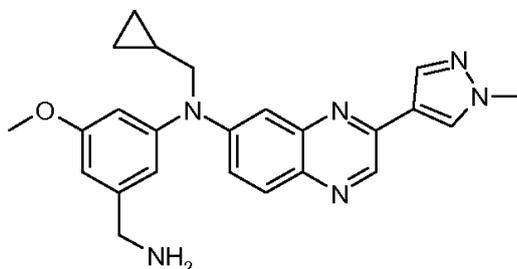
- 20 Una mezcla del compuesto 67 (0.245 g, 0.53 mmol), cianuro de cinc (0.093 g, 0.79 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.024 g, 0.026 mmol), zinc (0.017 g, 0.26 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.036 g, 0.066 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se calentó a 140°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.27 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente desde 98% de DCM, 2% de MeOH a 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recogió y se

evaporó el disolvente. El residuo (0.2 g, 92%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró, se secó al vacío, produciendo 0.046 g (21%) del compuesto 66. MP = 143°C.

Conversión 10

Preparación del compuesto 68

5



como una sal de HCl

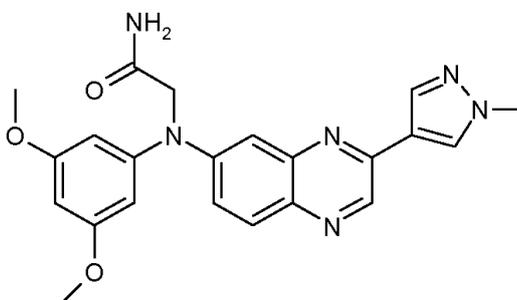
10 Se hidrogenó una disolución del compuesto 66 (0.1 g, 0.24 mmol) y níquel (0.1 g, 1.70 mmol) en amoníaco y MeOH (4 mL de una disolución 7N) bajo 2 atmósferas de H₂ durante 3 horas a temperatura ambiente, usando níquel como catalizador. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite, se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g de MERCK, gradiente de fase móvil desde 98% de DCM, 2% de MeOH a 94% de DCM, 6% de MeOH).

Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0.075 g, 74%) se disolvió en iPrOH, se añadieron gota a gota a 5°C 0.11 mL de HCl 5N/iPrOH.

15 La sal se filtró, se lavó con DIPE y se secó bajo vacío a 60°C, produciendo 0.032 g (29%) del compuesto 68.

Conversión 11

Preparación del compuesto 69

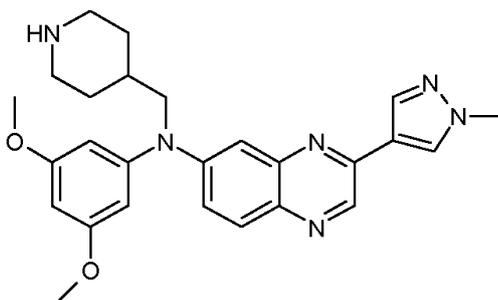


20 Una mezcla del compuesto 64 (sal de Li) (500 mg, 1.18 mmol), 1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (0.5 mL, 2.35 mmol), clorhidrato de N3-(etilcarbonimidoil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) (365 mg, 2.35 mmol), HOBt (318 mg, 2.35 mmol), Et₃N (0.33 mL, 2.35 mmol) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (167 mg) se trituró a partir de éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar 141 mg (29%) del compuesto 69. MP = 264°C (DSC).

25 Conversión 12

Preparación del compuesto 70

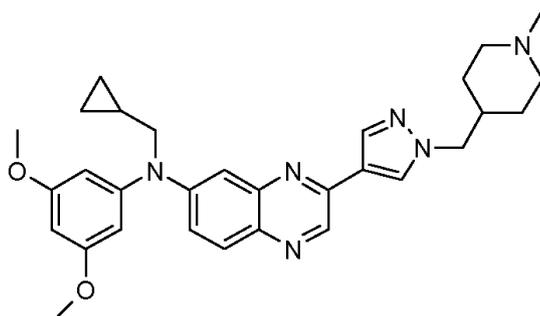


como una sal de HCl

- 5 Se añadió gota a gota HCl (0.496 mL, 2.5 mmol) a una solución del compuesto 71 (277 mg, 0.50 mmol) en alcohol isopropílico (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, después a 70°C durante 4 horas. La mezcla se vertió en H₂O y se basificó con K₂CO₃, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, MERCK, fase móvil, gradiente 100% DCM hasta 80% DCM, 20% MeOH, 0.1% NH₄OH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (110 mg) se disolvió en alcohol diisopropílico y se añadió HCl (0.2 mL de un 5 a 6N en alcohol isopropílico). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se cristalizó en éter dietílico, proporcionando 110 mg (39%) del compuesto 70. MP = 163°C (DSC).

Conversión 13

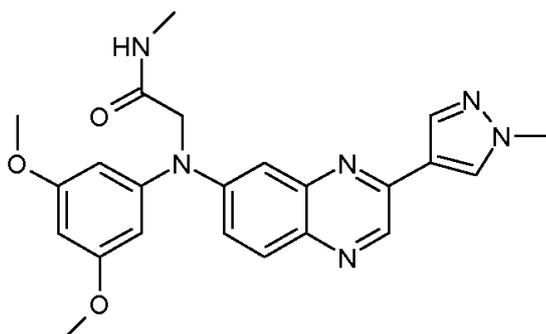
Preparación del compuesto 72



- 15 Se añadió formaldehído (0.045 mL, 0.60 mmol) a una solución del compuesto 73 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 7 del compuesto 128) (0.15 g, 0.30 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) a temperatura ambiente. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0.028 g, 0.45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo. La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente de 95% de DCM, 5% de MeOH a 80% de DCM, 20% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (60 mg, 39%) se cristalizó en DIPE/éter dietílico. El precipitado se filtró, se secó al vacío, produciendo 0.046 g (30%) del compuesto 72. MP = 120°C (Kofler).

25 Conversión 14

Preparación del compuesto 74



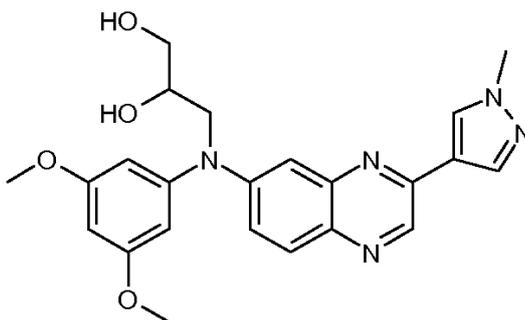
Una mezcla del compuesto 64 (0.14 g, 0.33 mmol), clorhidrato de metilamina (0.052 g, 1.67 mmol), clorhidrato de N3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) 0.077 g, 0.50 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.068 g, 0.50 mmol), trietilamina (0.325 mL, 2.34 mmol) en DCM (14 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

5 La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Stability Silica 5 μm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente de 0% de NH_4OH , 100% de DCM, 0% de MeOH a 0.7% de NH_4OH , 93% de DCM, 7% de MeOH). Se recogió la fracción del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró a partir de éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C , dando 0.078 g (54%) del compuesto 74. MP =

10 252-254 $^\circ\text{C}$ (Kofler).

Conversión 15

Preparación del compuesto 75

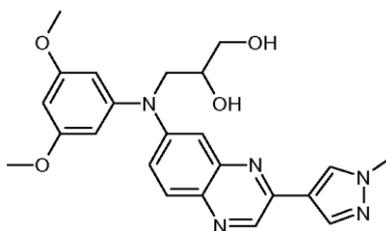


15 Se añadió ácido trifluoroacético (1.07 mL, 14.37 mmoles) a una solución del compuesto 76 (2 g, 4.79 mmol) en H_2O (19.5 mL) y dioxano (80 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, se vertió en H_2O y se basificó con K_2CO_3 , se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 35-40 μm , 80 g de Grace Resolv, fase móvil, gradiente 100% DCM hasta 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH_4OH). Se recogió la

20 fracción del producto y se evaporó el disolvente. El residuo (2.1 g) se cristalizó en Et_2O y CH_3CN , dando 1.61 g (77%) del compuesto 75. MP = 187°C (DSC).

Conversión 16

Preparación del compuesto 75



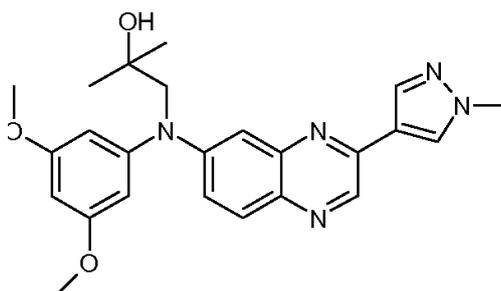
25 A 0°C , se añadió permanganato de potasio (0.11 g, 0.7 mol) a una solución del compuesto 121 (0.28 g, 0.0007 mol) en acetona (8 mL)/ H_2O (2.5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se vertió en agua con hielo. Se añadió DCM y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se extrajo, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. El residuo (200 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Stability Silica 5 μm 150x30.0 μm , gradiente de fase móvil de 0.2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.1% de NH_4OH , 89% de DCM y 11% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El

30 residuo (100 mg, 33%) se cristalizó en CH_3CN /éter dietílico, proporcionando 77 mg (25%) del compuesto 75. MP = 186°C (DSC).

Conversión 17

Preparación del compuesto 78

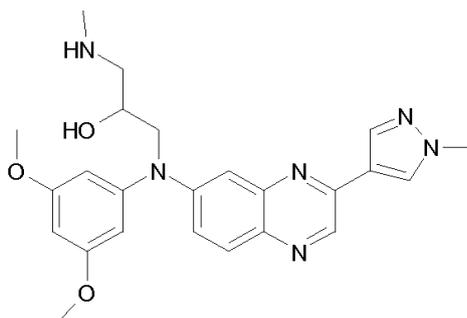
35



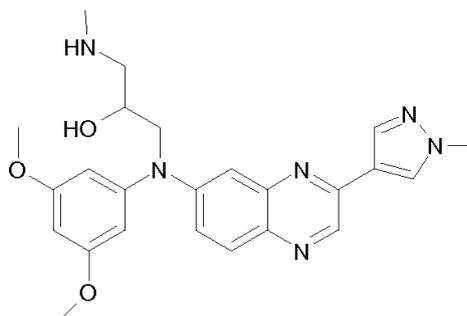
Se añadió lentamente yodometano (0.5 mL, 8.0 mmol) a una suspensión de Mg (0.196 g, 8.0 mmol) en éter dietílico (2 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. Cuando se inició el reactivo de Grignard, se añadió éter dietílico (10 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución del compuesto 65 (0.240 g, 0.54 mmol) en THF (12 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O/NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo bruto (0.248 g) que se purificó por cromatografía en fase líquida supercrítica (CYANO 6 μm 150x21.1 mm, fase móvil, 0.3% de isopropilamina, 93% de CO₂). Las fracciones puras se evaporaron proporcionando 90 mg del compuesto 78 que se cristalizó en Et₂O para dar 57 mg (24%) del compuesto 78. MP = 162°C (DSC).

Conversión 18

Preparación del compuesto 79a



15 y compuesto 79

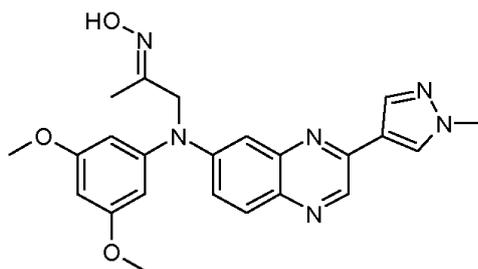


como una sal de HCl

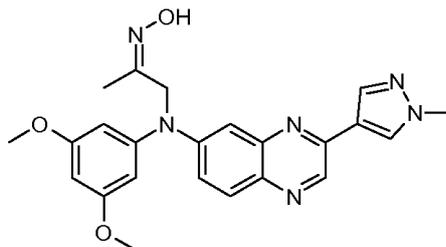
Se calentó una mezcla del compuesto 76 (0.505 g, 1.21 mmol) y metilamina en THF 2M (6.05 mL, 12.1 mmol) en DMF (8 mL) a 100°C durante 15 horas en un recipiente sellado, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y K₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente de 100% de DCM a 90% de DCM, 10% de MeOH, 0.1% de NH₄OH). Las fracciones puras se evaporaron dando 0.406 g (75%) del compuesto 79a que se disolvió en alcohol diisopropílico. Se añadió HCl (5 a 6N). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se cristalizó en Et₂O, dando 0.4 g (62%) del compuesto 79. MP = 224°C (DSC).

Conversión 19

Preparación del compuesto 80



(Isómero E) y el compuesto 81

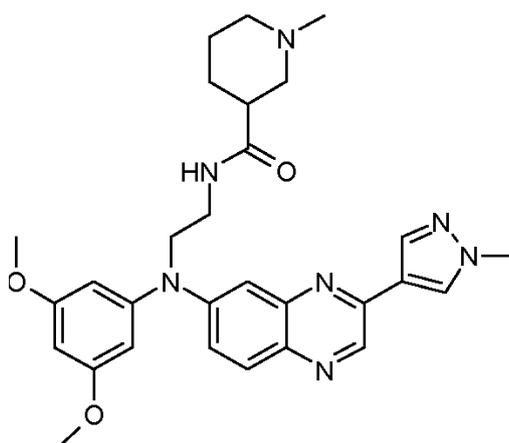


- 5 (Isómero Z) Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0.043 g, 0.62 mmol) a una solución del compuesto 82 (0.13 g, 0.31 mmol) y piridina (0.13 mL) en EtOH (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron dos residuos diferentes y se evaporó el disolvente para cada uno de ellos. El primer residuo se cristalizó en DIPE/CH₃CN (90/10). El precipitado se filtró y se secó a vacío, produciendo 0.087 g (64%) del compuesto 80 (Eisómero). MP = 144°C (Kofler).

El segundo residuo (0.068 g) se cristalizó en DIPE/CH₃CN (90/10). El precipitado se filtró y se secó al vacío, proporcionando 0.051 g (38%) del compuesto 81 (isómero Z). MP = 199°C (Kofler).

15 Conversión 20

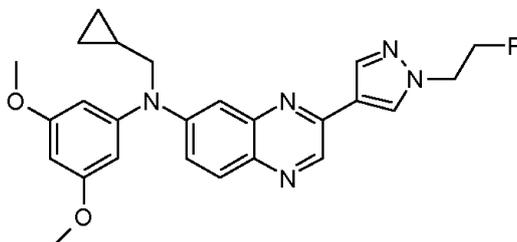
Preparación del compuesto 83



- 20 Se añadió clorhidrato de N3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) a una solución del compuesto 84 (223 mg, 0.55 mmol), clorhidrato de ácido 1-metil-3-piperidinincaráxílico (1:1) (148.8 mg, 0.82 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (112 mg, 0.615 mmol), 4-metilporfolina (182 μL; 1.66 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, después se vertió en H₂O/K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, NH₄OH al 0.5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil éter, dando 122 mg (42%) del compuesto 83. MP: 142°C (DSC).

Conversión 21

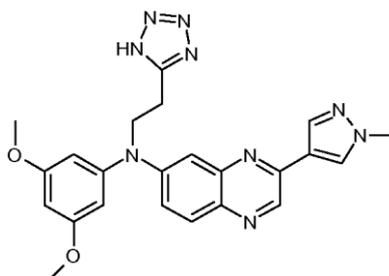
Preparación del compuesto 85



- 5 A 0°C, bajo N₂, se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0.224 mL, 1.68 mmol) en DCM (2 mL) a una solución del compuesto 56 (0.250 g, 0.56 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (246 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente desde NH₄OH al 0%, DCM al 100%, MeOH al 0% al NH₄OH al 0.3%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad.
- 10 El residuo (58 mg) se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 36 mg (14%) del compuesto 85.

Conversión 22

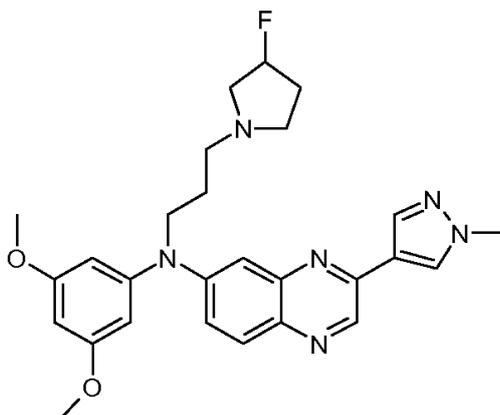
Preparación del compuesto 86



- 15 Se calentó una mezcla del compuesto 122 (0.5 g, 1.21 mmol), azida de sodio (0.235 g, 3.62 mmol), cloruro de amonio (194 mg, 3.62 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 140°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se acidificó con HCl 3N. Se añadió EtOAc y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.
- 20 El residuo (0.42 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sephac SB SiOH, 10 µm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, 93% de DCM, 7% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.110 g, 20%) se cristalizó en éter dietílico/CH₃CN, se filtró y se secó a vacío a 60°C, dando 0.070 g (12%) del compuesto 86. MP = 196°C (DSC).

Conversión 23

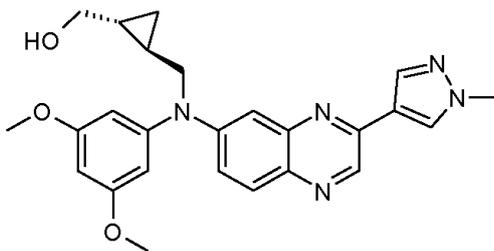
25 Preparación del compuesto 87



Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (276 μ L, 2.25 mmol) a una solución del compuesto 88 (550 mg, 1.12 mmol) en DCM (14 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en H₂O/K₂CO₃. La capa orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (629 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μ m, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, NH₄OH al 0.5%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (100 mg) se purificó por cromatografía de fluido supercrítico aquiral sobre (2 ETHYLPYRIDINE 6 μ m 150x21.2 mm; fase móvil, 2-propilamina al 0.3%, 87% de CO₂, 13% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.08 g) se cristalizó en Et₂O dando 72 mg (15%) del compuesto 87.

10 Conversión 24

Preparación del compuesto 89

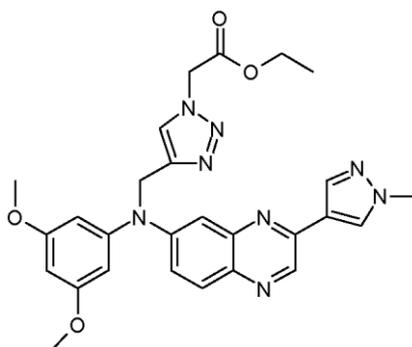


Se añadió LiAlH₄ (0.031 g, 0.82 mmol) en porciones a una mezcla del compuesto 90 (0.2 g, 0.41 mmol) en THF (10 mL) a 5°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 3 horas. Se añadió gota a gota EtOAc seguido de H₂O a la mezcla a -5°C. La suspensión se hizo pasar a través de una pequeña almohadilla de Celite. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 μ m 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente desde NH₄OH al 0%, DCM al 100%, MeOH al 0% a NH₄OH al 0.8%, DCM al 92%, MeOH al 8%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó al vacío, proporcionando 73 mg (40%) del compuesto 89. MP = 126°C (DSC).

20

Conversión 25

Preparación del compuesto 91



Se añadieron yoduro de cobre (I) (52.697 mg, 0.28 mmol), luego N,N-diisopropiletilamina (0.829 mL, 4.75 mmol) a 5°C a una solución del compuesto 38 (1.105 g, 2.78 mmol) y azidoacetato de etilo (1.38 mL, 5.53 mmol) en THF (35 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g de MERCK, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Las fracciones se recogieron dando 430 mg de residuo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral sobre (AMINO 6 μ m 150x21.2 mm, fase móvil, 0.2% de propilamina al 0.3%, CO₂ al 90%, MeOH al 10%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad dando dos fracciones.

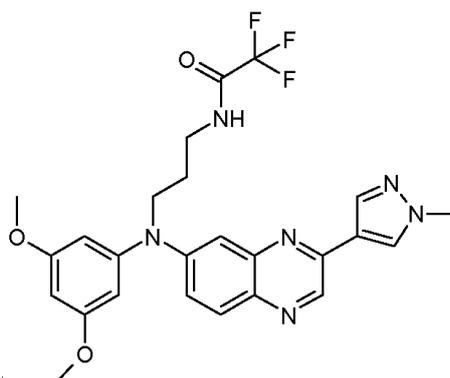
30

La primera fracción (90 mg) se cristalizó en CH₃CN/DiPE. El precipitado se separó por filtración y se secó dando 74 mg (5%) del compuesto 91, MP = 88°C (DSC). La segunda fracción dio 360 mg (25%) del compuesto 91.

35

Conversión 26

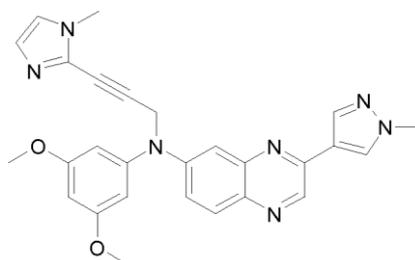
Preparación del compuesto 92



- 5 Se agitaron el compuesto 93 (740 mg, 1.77 mmol), Et₃N (0.54 mL, 3.89 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0.37 mL, 2.65 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%), después con agua, luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo (800 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 30 g, fase móvil, NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (730 mg) se cristalizó en éter dietílico/DIPE para dar 465 mg (51%) del compuesto 92. MP = 139°C (DSC).

Conversión 27

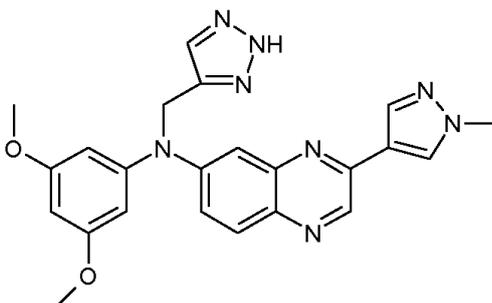
- 10 Preparación del compuesto 300



- 15 Se suspendió una suspensión del compuesto 38 (1.38 g, 3.46 mmol), 2-yodo-1-metil-1H-imidazol (0.45 g, 2.16 mmol) y Et₃N (3.0 ml; 21.6 mmol) en DMSO (25 mL) desgasificado bajo N₂. Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (304 mg, 0.43 mmol) y yoduro de cobre (I) (41 mg, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g de MERCK, fase móvil, 0.4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo (780 mg) se purificó después mediante cromatografía de fluido supercrítico aquiral en fase móvil (2 AMINO 6 μm 150x21.2 mm, 0.2% de 2-propilamina al 0.3%, CO₂ al 80%, MeOH al 20%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 430 mg (41%) del compuesto 300. Esta fracción se recolectó con CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó proporcionando 377 mg (36%) del compuesto 300. MP = 192°C (DSC).

Conversión 28

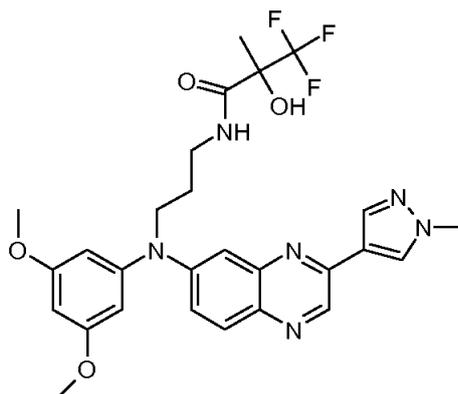
Preparación del compuesto 94



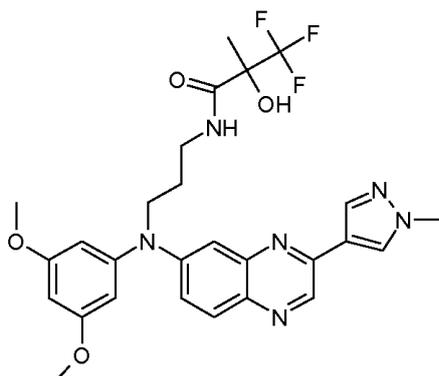
Se agitó una mezcla del compuesto 109 (2.5 g, 5.29 mmol) en NaOH 3M (7 mL) y THF (40 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución al 10% de NH₄Cl y se añadió EtOAc. El pH se ajustó a 4.5 por adición de HCl 3N. La capa orgánica se decantó, se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH, después con éter dietílico y se secó, proporcionando 2.02 g (86%) del compuesto 94. MP = 101°C (DSC).

Conversión 29

Preparación del compuesto 95a



10 y compuesto 95

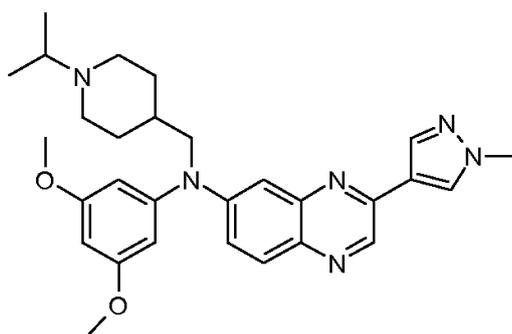


como una sal de HCl

Una mezcla del compuesto 93 (0.15 g, 0.36 mmol), ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoico (0.085 g, 0.54 mmol), clorhidrato de N3-(etilcarbonimidóil)-N1,N1-dimetil-1,3-propanodiamina (1:1) (0.083 g, 0.54 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.073 g, 0.54 mmol), Et₃N (0.075 mL, 0.54 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.250 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 µm, 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El compuesto 95a se disolvió en CH₃CN, se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de HCl 5N/iPrOH (0.3 mL). La mezcla se evaporó hasta sequedad a temperatura ambiente. La mezcla se recolectó con éter dietílico, después el precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0.172 g (80%) del compuesto 95.

25 Conversión 30

Preparación del compuesto 96

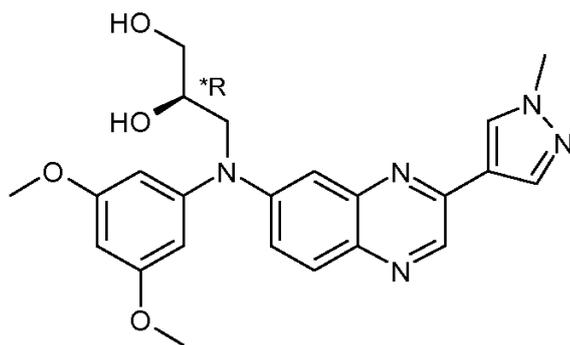


5 Se añadió acetona (0.322 mL, 4.361 mmol) a una solución del compuesto 70 (0.2 g, 0.436 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) a temperatura ambiente. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0.055 g, 0.872 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetona (0.129 mL, 1.745 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.055 g, 0.872 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se vertió en hielo, después la capa orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (254 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g de Merck, fase móvil, gradiente de 100% de DCM a 90% de DCM, 10% de CH₃OH, 0.1% de NH₄OH).

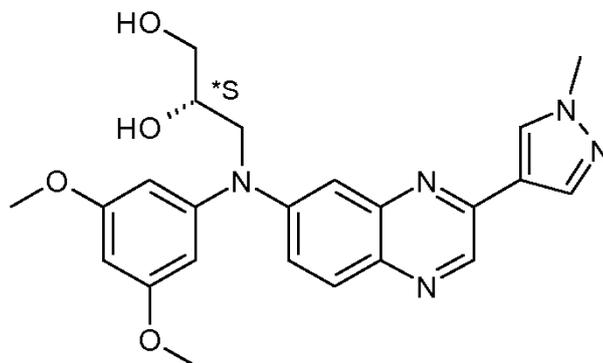
10 Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El producto (236 mg) se cristalizó con DIPE, se filtró y se secó, produciendo 186 mg (85%) del compuesto 96. MP = 168°C (DSC).

Conversión 31

Preparación del compuesto 97



15 y compuesto 98

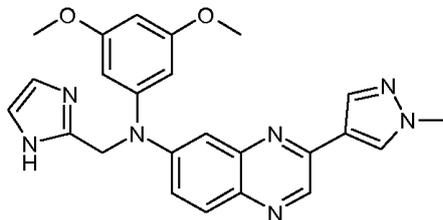


* Significa estereoquímica relativa

20 Los enantiómeros del compuesto 75 (5.4 g) se separaron por cromatografía de fluido supercrítico quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250x20 mm, fase móvil, 0.3% 2-propilamina, 40% CO₂, 60% MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer enantiómero eluido (2.1 g) se cristalizó en éter dietílico, proporcionando 1.965 g (36%) del compuesto 97 (R*, MP = 188°C (DSC)). El segundo enantiómero (2.1 g) se cristalizó en éter dietílico, produciendo 2 g (37%) del compuesto 98 (S*, MP = 186°C (DSC)).

Conversión 32

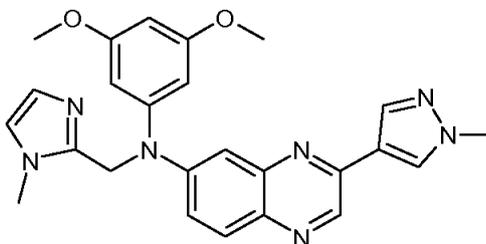
Preparación del compuesto 99



- 5 Una mezcla del compuesto 100 (0.5 g, 0.91 mmol) en HCl 4M en dioxano (2 mL) y CH₃CN (10 mL) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 0.4 g (99%) del compuesto 99.

Conversión 33

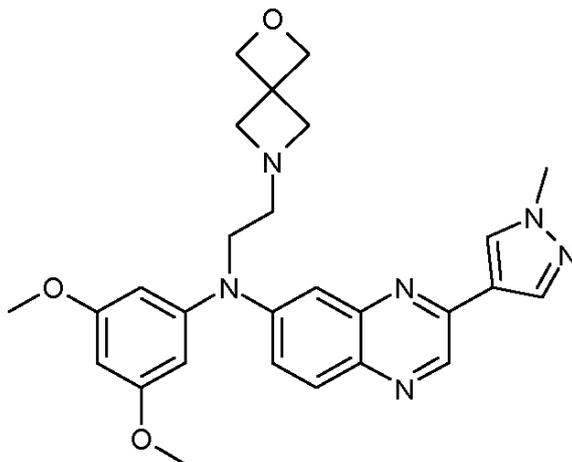
Preparación del compuesto 101



- 10 Se añadió hidruro de sodio (0.054 g, 1.36 mmol) en porciones a una solución del compuesto 99 (0.4 g, 0.9 mmol) en DMF (4 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, después se añadió gota a gota yodometano (68 µL, 1.09 mmol) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc.
- 15 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.71 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y se secó, produciendo 0.172 g (42%) del compuesto 101. MP = 186°C, (Kofler).

20 Conversión 34

Preparación del compuesto 102

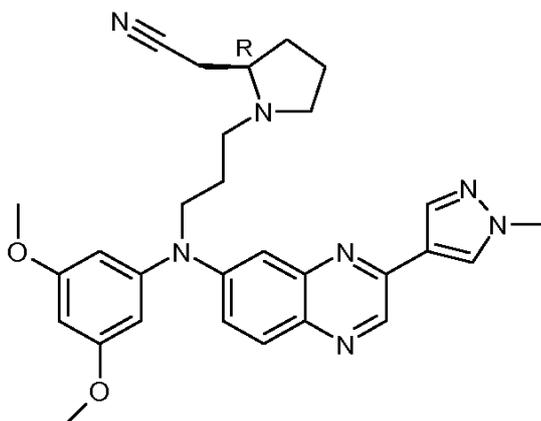


- 25 Se añadió 3,3-bis(bromometil)oxetano (1.592 g, 6.52 mmol) al compuesto 84 (2.2 g, 5.44 mmol) y carbonato de sodio (0.961 g, 9.1 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 7 días, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil, gradiente de DCM al 99%, 1% de una solución de NH₃ en MeOH a 97.5% de DCM, 2.5% de una solución de NH₃ en MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida, dando 880 mg (33%) del compuesto 102.

Conversión 35

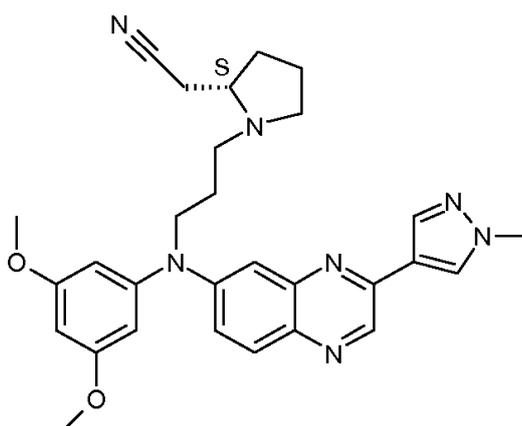
5 Preparación del compuesto 103



como una sal de HCl

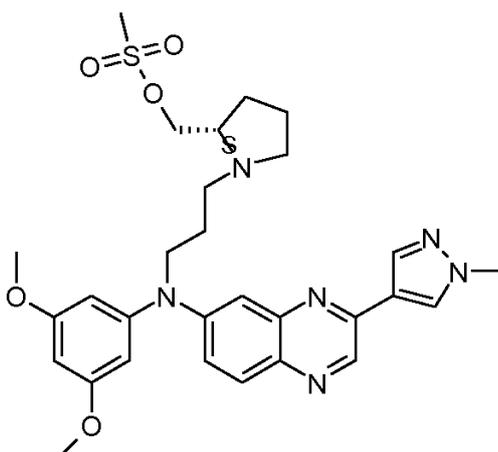
Se añadió cianuro de sodio (0.094 g, 1.92 mmol) a una solución del compuesto 104 (0.5 g, 0.96 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la solución se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.63 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 µm 60 g de PharmPrep MERCK, fase móvil 0.1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, dando 0.37 g de compuesto (75%). Este compuesto se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida supercrítica quiral en CHIRALPAK AD-H 5 µm 250x20 mm, fase móvil, 2-propilamina al 0.3%, EtOH al 60%, CO₂ al 40%). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El residuo (0.240 g, 49%) se disolvió en CH₃CN y se enfrió a 5°C. Se añadió gota a gota una solución de HCl 5N/i-PrOH (0.28 mL) a 5°C. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0.250 g (42%) del compuesto 103.

20 Preparación del compuesto 105

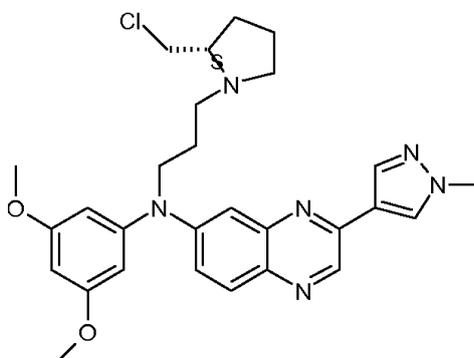


como una sal de HCl

a-1) Preparación del intermedio 63



y el compuesto 126



5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.18 mL, 2.31 mmol) a una solución del compuesto 108 (580 mg, 1.15 mmol), Et₃N (0.4 mL, 2.88 mmol) en DCM (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, dando 0.65 g (97%) del compuesto intermedio 63 y compuesto 126.

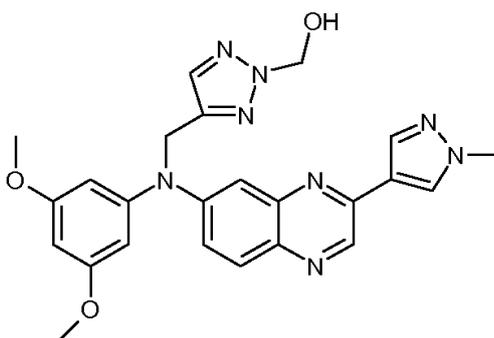
10 a-2) Se añadió cianuro de sodio (0.110 g, 2.24 mmol) a una solución del intermedio 63 (0.65 g, 1.12 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (3 mL) a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió EtOAc y la solución se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Sunfire Silica 5 µm 150x30.0 mm, fase móvil, gradiente desde NH₄OH al 0%, DCM al 100% a NH₄OH al 0.5%, DCM al 95%, MeOH al 5%).

20 Se recolectaron las fracciones y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía aciral de fluido supercrítico (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil, 0.3% 2-propilamina, EtOH al 40%, CO₂ al 60%). Se recolectaron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (0.220 g, 38%) se disolvió a partir de CH₃CN y se enfrió a 5°C. Se añadió gota a gota una solución de HCl 5N / iPrOH (0.258 mL) a 5°C y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró desde éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C, dando 0.215 g (32%) del compuesto 105.

Conversión 36

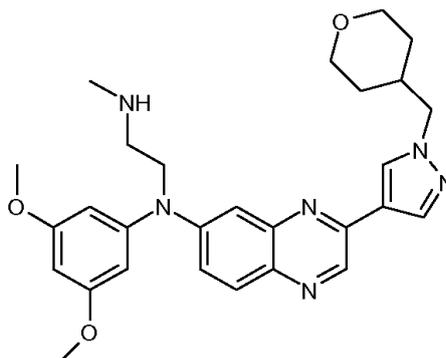
Preparación del compuesto 109



5 Se añadió azida de sodio (84.1 mg, 1.29 mmol) a 5°C a una solución de formaldehído (0.65 mL, 8.62 mmol) y HOAc (74 μ L, 1.29 mmol) en dioxano (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió una solución del compuesto 38 (310 mg, 0.78 mmol) en dioxano (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos, después se añadió L-ascorbato de sodio (34 mg, 0.17 mmol), seguido de una solución de sulfato de cobre en agua (0.53 mL, 0.043 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad, dando 367 mg (100%) del compuesto 109.

10 Conversión 37

Preparación del compuesto 110

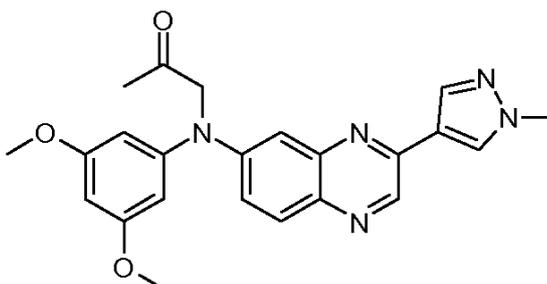


15 A una solución del compuesto 111 (preparado de acuerdo con la reacción de conversión 5a del compuesto 129) (170 mg, 0.29 mmol) en DCM (20 mL) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (37 μ L, 0.34 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió MeOH (20 mL) y la solución se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para dar un sólido rojo.

20 El residuo (170 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8 μ m (Shandon), fase móvil, gradiente desde 80% de una solución al 0.5% de carbonato de amonio en agua, MeOH al 20% hasta 20% de una solución al 0.5% de carbonato de amonio en agua, MeOH al 80%). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, dando 64 mg (44%) del compuesto 110.

Conversión 38

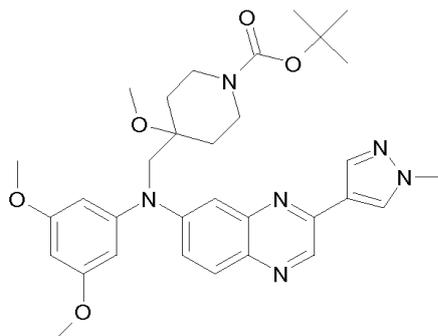
Preparación del compuesto 82



- 5 Se añadió gota a gota peryodinato de Dess-Martin (5.16 mL, 1.55 mmol) a 0°C al compuesto 113 (0.59 g, 1.41 mmol) en DCM (10 mL) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hielo y se basificó con una solución acuosa de K₂CO₃ (10%). La capa orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, fase móvil, gradiente desde 98% de DCM/2% de MeOH hasta 95% de DCM/5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente dando 0.47 g (65%) del compuesto 82.

Conversión 39

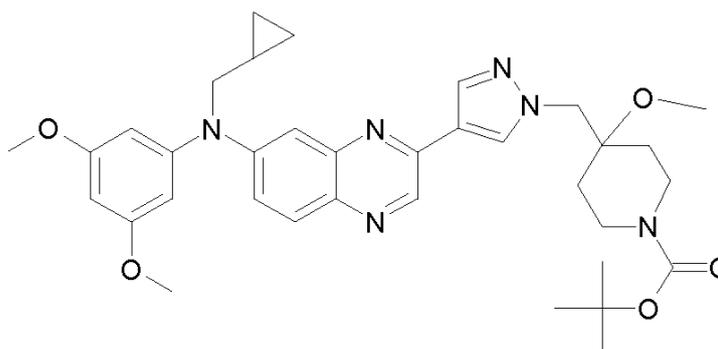
Preparación del compuesto 114



- 10 Se añadió hidruro de sodio (104 mg, 2.61 mmol) en porciones a una solución del compuesto 115 (500 mg, 0.87 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se añadió gota a gota una solución de yodometano (0.16 mL, 2.61 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc.
- 15 La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido (0.55 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g, fase móvil, gradiente de 100% DCM a 96% de DCM, MeOH al 4%). Se recolectaron las fracciones del producto y el disolvente se evaporó, dando 0.39 g (76%) del compuesto 114.

Conversión 40

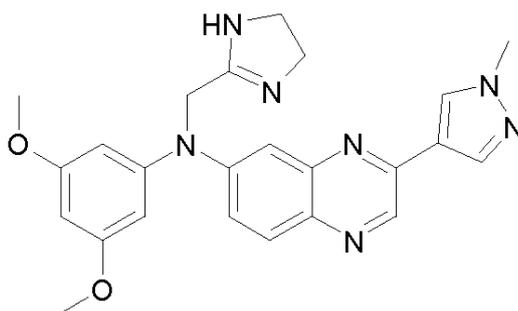
- 20 Preparación del compuesto 116



- 25 Se añadió hidruro de sodio (0.066 g, 1.66 mmol) en porciones a una solución del compuesto 117 (0.51 g, 0.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se añadió yodometano (0.103 mL, 1.66 mmol) en porciones a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5°C, luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche.
- La mezcla se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15/40 µm, 30 g de MERCK, fase móvil, gradiente de 100% de DCM a 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, dando 0.400 g (76%) del compuesto 116.

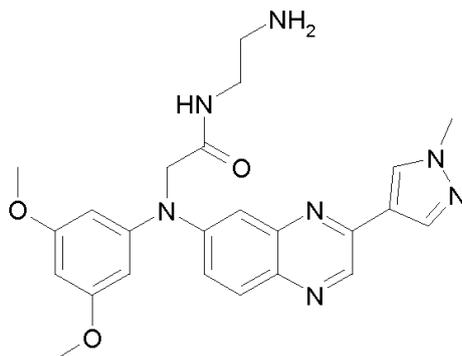
- 30 Conversión 41

A) Preparación del compuesto 118



5 A una mezcla agitada de etilendiamina (0.226 mL, 3.38 mmol) y tolueno seco (15 mL) enfriada en un baño de hielo y bajo nitrógeno se añadió gota a gota trimetilaluminio en heptano (1 M, 4 mL, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se añadió el compuesto 65 (300 mg, 0.670 mmol) en tolueno seco (7 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (50 mL) con precaución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se filtró a través de Celite. Las capas orgánicas se concentraron y purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, produciendo el compuesto 118 ((4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-(3,5-dimetoxi-fenil)-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-amina) (100 mg).

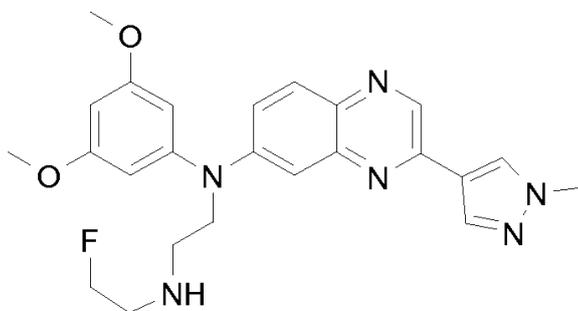
10 B) Preparación del compuesto 119



15 El compuesto 118 se calentó a 100°C en hidróxido de sodio acuoso (2N, 5 mL) durante la noche para promover la reacción de apertura del anillo. Se añadió 1,4-dioxano (5 mL) y la reacción se continuó durante 10 horas más a 100°C. Se dejó enfriar la reacción y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Se añadió ácido clorhídrico en MeOH y el producto se precipitó con éter dietílico. El sólido rojo brillante se aisló por filtración y se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto 119 (N-(2-aminoetil)-2-((3,5-dimetoxifenil)-[3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-quinoxalin-6-il]-amino)-acetamida) (80 mg).

Conversión 42

20 Preparación del compuesto 120



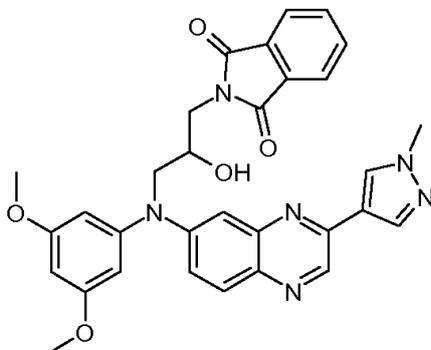
25 A una solución del compuesto 84 (36 mg, 0.89 mol, 1 equiv.) en dioxano (3 mL) y DMF (1.5 mL) se añadió 1-yodo-2-fluoroetano (16 mg, 0.89 mmol) y K₂CO₃ (25 mg, 1.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5.5 horas y se añadió una cantidad adicional de DMF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1.5 horas.

Los disolventes se eliminaron a presión reducida y la mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua.

Las capas se separaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por HPLC para dar el compuesto 120 (17 mg).

Conversión 43

Preparación del compuesto 124

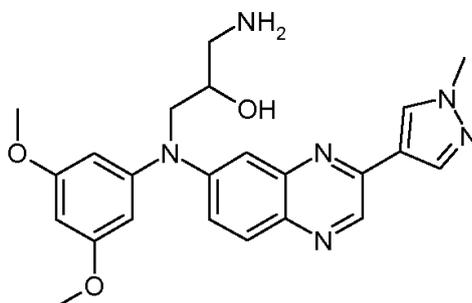


5

Se calentó una solución del compuesto 76 (0.254 g, 0.608 mmol), ftalimida de potasio (0.68 g, 3.65 mmol) en N-metil-pirrolidona (5 mL) bajo irradiación con microondas durante 1.5 horas a 150°C . La solución se enfrió y la mezcla se vertió en agua enfriada. El producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto 124 usado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10 Conversión 44

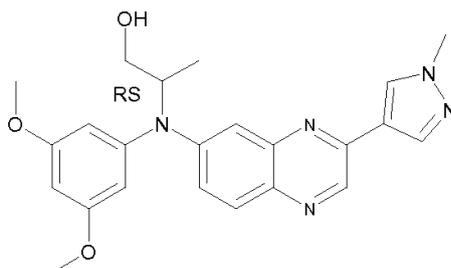
Preparación del compuesto 125



15 El compuesto 124 se calentó en EtOH (20 mL) con monohidrato de hidrazina (0.57 mL, 18.25 mmol) a 80°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se vertió en agua. La capa orgánica se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad para dar 400 mg de producto bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, $10\ \mu\text{m}$, 60 g, PharmPrep MERCK, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron para dar 140 mg (53%) del compuesto 125. MP = 99°C (DSC).

20 Conversión 45

Preparación del compuesto 606



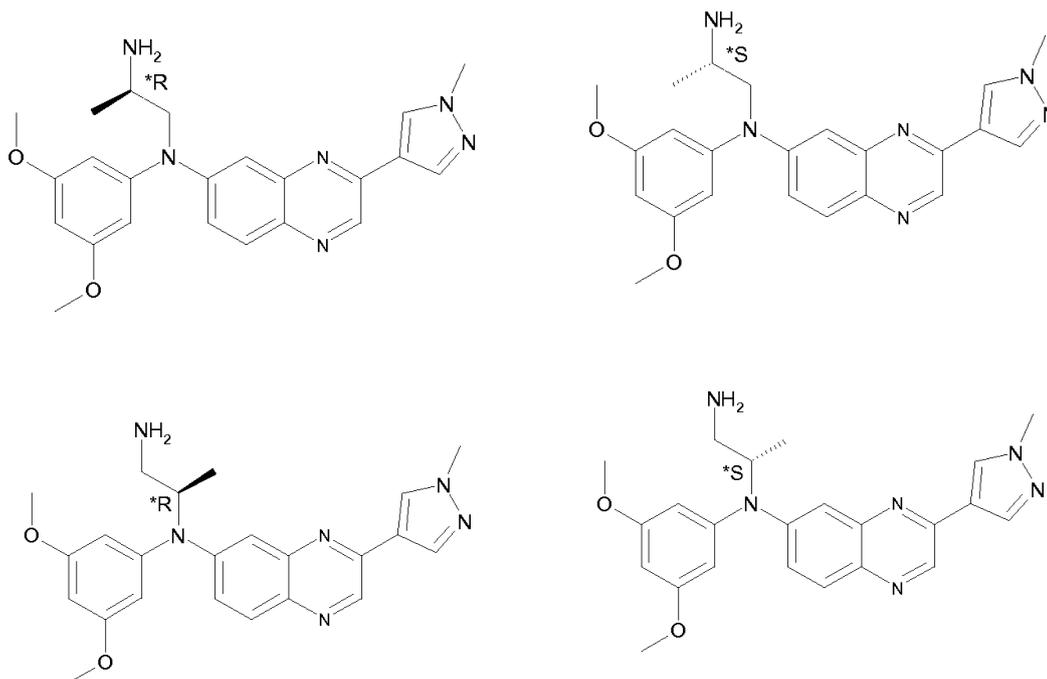
25 Se añadió gota a gota una solución del compuesto 605 (5.3 g, 11.55 mmol) en THF seco (105 mL) a una solución de hidruro de litio y aluminio (0.789 g; 20.79 mmol) en THF seco (105 mL) a 0°C bajo un flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C . Se añadió EtOAc gota a gota a la mezcla de reacción, y después se añadió

agua gota a gota.

- 5 La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo (5 g) mediante cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm , 1000 g, gradiente de fase móvil de NH_4OH al 0.1%, DCM al 97%, MeOH al 3% a NH_4OH al 0.1%, DCM al 94%, MeOH al 6%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (4 g, 75%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío, obteniéndose 3.5 g (65%) del compuesto 606. MP: 97°C (DSC)

Conversión 46

Preparación de los compuestos 608, 609, 610, 611



10

* Significa estereoquímica relativa

- 15 Se calentó el compuesto 607 (7.4 g, 6.74 mmol), monohidrato de hidrazina (2.52 L 80.94 mmol) en EtOH (240 mL) a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se añadió DCM y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (5.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Irregular, SiOH 20-45 μm , 450 g, fase móvil 0.5% NH_4OH , 93% DCM , 7% MeOH). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para dar 1.1 g de la fracción I = compuesto 896 (mezcla enantiomérica) y 1.1 g de la fracción II = compuesto 897 (mezcla enantiomérica).

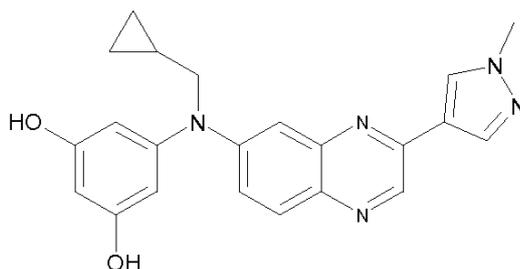
- 20 Los enantiómeros de las fracciones I y II se separaron por cromatografía quiral de fluido supercrítico (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvil, 0.3% de 2-propilamina, 60% CO_2 , 40% isopropanol). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer enantiómero eluido de la fracción I (0.52 g) se cristalizó en CH_3CN , dando 0.325 g (12%) del compuesto 608 (R^* , MP = 159°C (DSC)).

- 25 El segundo enantiómero de la fracción I (0.53 g) se cristalizó en CH_3CN , dando 0.284 g (10%) del compuesto 609 (S^* , MP = 155°C (DSC)).

El primer enantiómero eluido de la fracción II (0.47 g) se cristalizó en CH_3CN /éter dietílico, dando 0.327 g (12%) del compuesto 610 (R^* , MP = 150°C (DSC)). El segundo enantiómero de la fracción II (0.475 g) se cristalizó en CH_3CN , dando 0.258 g (9%) del compuesto 611 (S^* , MP = 148°C (DSC)).

Conversión 47

- 30 a) Preparación del compuesto 612

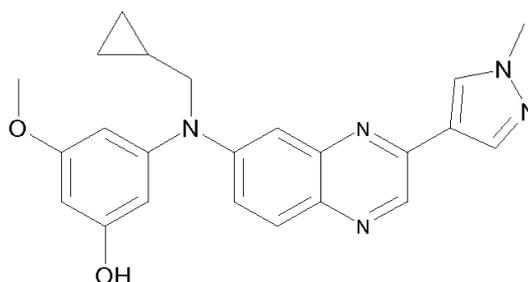


5 Se añadió gota a gota tribromuro de boro (11.55 mL, 11.55 mmol) a una solución del compuesto 202 en DCM (10 mL) a 0°C. La solución se dejó subir lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se inactivó con MeOH a 0°C.

A continuación, se añadió una solución de NH₃ saturado para neutralizar la mezcla de reacción. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.

10 El residuo (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (C18, 10 μm, 250 g, 5 cm; fase móvil 0.25% (NH₄)₂CO₃ en agua, CH₃CN). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para proporcionar 0.160 g (22%) del compuesto 612.

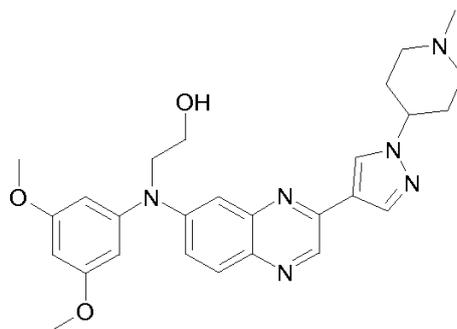
b) Preparación del compuesto 613



15 Se añadió carbonato de potasio (0.057 g, 0.41 mmoles) a una solución del compuesto 612 (0.080 g, 0.21 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió yoduro de metilo (0.013 mL, 0.21 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/3 de su volumen inicial. El residuo se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.05 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (RP Vydac Denali C18, 10 μm, 250 g, 5 cm; fase móvil 0.25% (NH₄)₂CO₃ en agua, CH₃CN). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.025 g) se separó por cromatografía líquida supercrítica (CHIRALPAK Diacel OJ-H 20x25 0 mm, fase móvil, CO₂, MeOH con 0.2% de 2-propilamina). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente para dar 0.007 g (9%) del compuesto 613.

25 Conversión 48

Preparación del compuesto 625



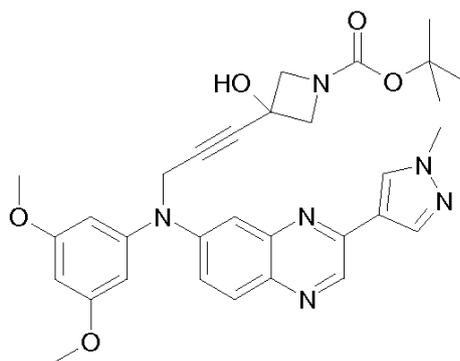
Se añadió yodometano (0.096 mL, 1.54 mmol) a una solución del compuesto 624 (0.73 g, 1.54 mmol) y K₂CO₃ (0.213 g, 1.54 mmol) en CH₃CN (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de

reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0.666 g) por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH esférico, 10 μm , 60 g, gradiente de fase móvil de NH_4OH al 0.5%, DCM al 95%, MeOH al 5% al NH_4OH al 1%, DCM al 90%, MeOH al 10%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.3 g (38%) del compuesto 625. MP: 156°C (DSC).

5

Conversión 49

A) Preparación del compuesto 626

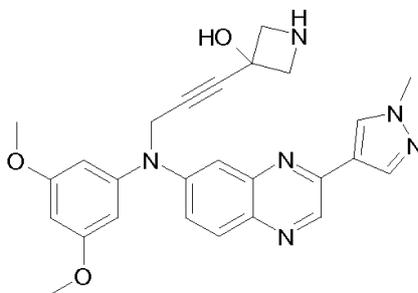


Se disolvió el compuesto 38 (2 g, 5.0 mmol) en THF (80 mL), después la solución se enfrió a -78°C y se añadió *n*-butil-litio 1.6 M en hexano (3.1 mL; 5.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó subir lentamente hasta -30°C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió 1-Boc-azetidiona (0.715 g, 4.17 mmol) en THF (8 mL) a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó durante 1 hora, después se dejó que la mezcla de reacción se elevara a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en agua con hielo y se añadieron NH_4Cl , EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2.86 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm , 450 g, fase móvil 0.1% de NH_4OH , 96% de DCM, 4% de MeOH).

15

Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.343 g (15%) del compuesto 626.

b) Preparación del compuesto 627

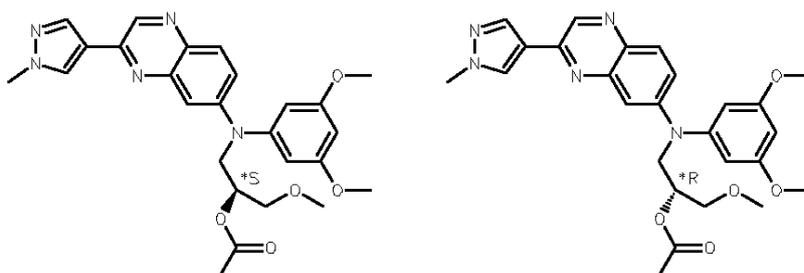


Se añadió ácido trifluoroacético (1.4 ml, 17.9 mmol) a una solución del compuesto 626 (0.17 g, 0.3 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se añadió DCM y se basificó con NH_4OH . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.35 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 0.048 g (34%) del compuesto 627.

20

25

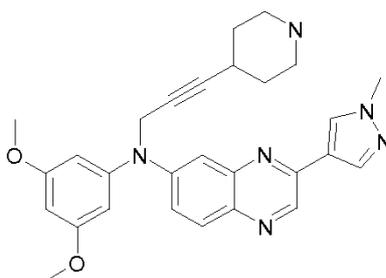
Preparación de los compuestos 628 y 629



5 Se añadió NaH (0.22 g, 5.56 mmol) en porciones al compuesto 14 (0.5 g, 1.1 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añadió cloruro de acetilo (0.8 mL, 11.1 mmol) gota a gota a 5°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.51 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 µm, 250*30 mm, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar 220 mg de producto. Los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida supercrítica (CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvil, 60% de CO₂, 40% de isopropanol). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer enantiómero eluido (0.105 g) se cristalizó en éter dietílico, produciendo 0.050 g (9%) del compuesto 628 (S*, MP = 122°C). El segundo enantiómero (0.096 g) se cristalizó en éter dietílico, dando 0.051 g (9%) del compuesto 629 (R*, MP = 124°C).

Conversión 51

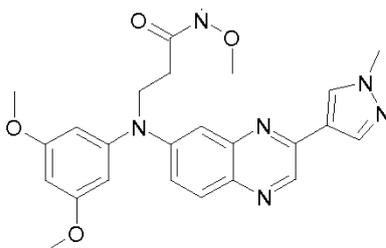
15 Preparación del compuesto 631



20 como una sal de HCl Se añadió ácido trifluoroacético (0.52 mL, 6.9 mmol) a una solución del compuesto 630 (0.4 g, 0.7 mmol) en DCM (7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió DCM y se basificó con K₂CO₃. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g, fase móvil 0.5% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. Se añadió gota a gota HCl en alcohol isopropílico 5N al residuo (0.41 g). Se añadieron acetona y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para dar 0.383 g (98%) del compuesto 631. MP: 189°C (Kofler)

25 Conversión 52

Preparación del compuesto 633

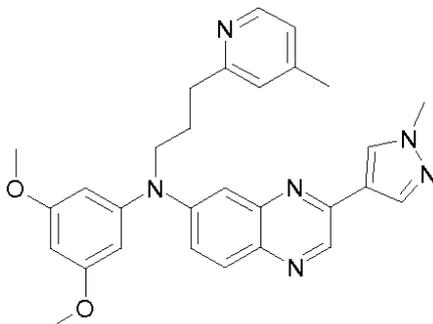


30 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1.1 g, 6.6 mmol) en porciones a una solución del compuesto 297 (2.4 g, 5.6 mmol) en DCM (60 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.65 g, 6.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se decantó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (2.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular de 15-40 µm, 300 g, fase móvil 0.3% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH). Se recolectaron

las fracciones puras y se concentraron para dar 0.185 g (11%). El residuo (0.5 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.28 g (11%) del compuesto 633. MP: 130°C (DSC).

Conversión 53

Preparación del compuesto 635



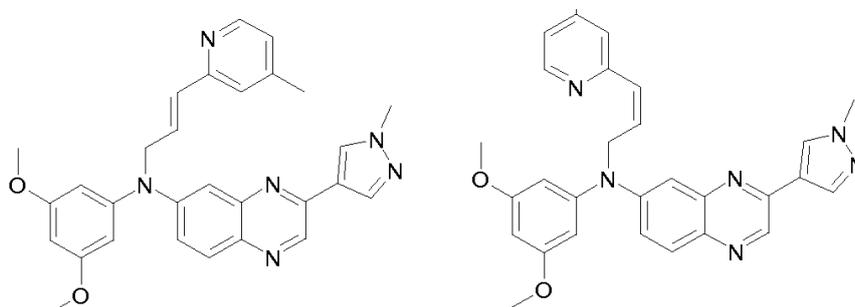
5

Se hidrogenó el compuesto 634 (0.26 g, 0.53 mmol) a temperatura ambiente en EtOAc (10 mL) con Pd/C (0.05 g) como un catalizador a presión atmosférica. Después de 18 horas, el catalizador se separó por filtración sobre un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo (0.256 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.085 g) se cristalizó en CH₃CN/DIPE. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.075 g (29%) del compuesto 635. MP: 110°C (DSC).

10

Conversión 54

Preparación de los compuestos 637 y 636

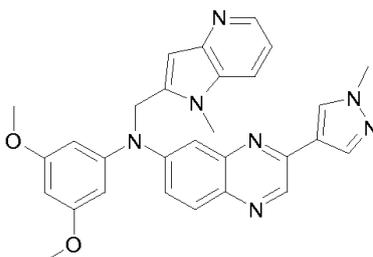


Se hidrogenó el compuesto 634 (0.38 g, 0.78 mmol) a temperatura ambiente en EtOAc (40 mL) con catalizador Lindlar (0.075 g) como catalizador, a presión atmosférica. Después de 9 horas, el catalizador se separó por filtración sobre un lecho de Celite®, se lavó con DCM/MeOH y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo (0.474 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH, 5 µm, 150*30 mm, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron para dar dos fracciones. La primera fracción (0.135 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.099 g (26%) del compuesto 636 (Z). MP: >260°C (Kofler). La segunda fracción se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.048 g (13%) del compuesto 637 (E). MP: 80°C (Kofler).

20

Conversión 55

Preparación del compuesto 640



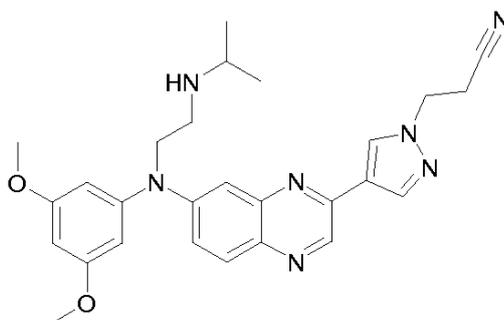
25

Se añadió tert-butoxido de potasio (0.054 g, 0.48 mmol) a una solución del compuesto 809 (0.24 g, 0.48 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se

añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.44 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 μm , 150*30 mm, gradiente de fase móvil de heptano al 70%, MeOH al 2%, EtOAc al 28% a MeOH al 20%, EtOAc al 80%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.132 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.087 g (37%) del compuesto 640. MP: 241°C (DSC).

Conversión 56

Preparación del compuesto 642

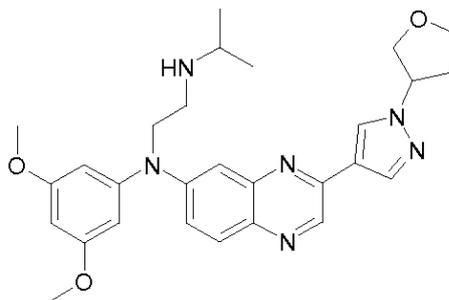


Se agitó una mezcla del compuesto 137 (0.51 g, 1.1 mmol), 3-bromopropionitrilo (0.11 mL, 1.4 mmol) y K_2CO_3 (0.8 g, 5.6 mmol) en CH_3CN (15 mL) a 80°C durante 6 horas.

La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.5 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 μm , 150*30 mm, gradiente de fase móvil de NH_4OH al 0.2%, DCM al 2%, MeOH al 0.9% NH_4OH al 91%, DCM al 91%, MeOH al 9%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.35 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.257 g (47%) del compuesto 642. MP: 127°C (DSC).

Conversión 57

Preparación del compuesto 643



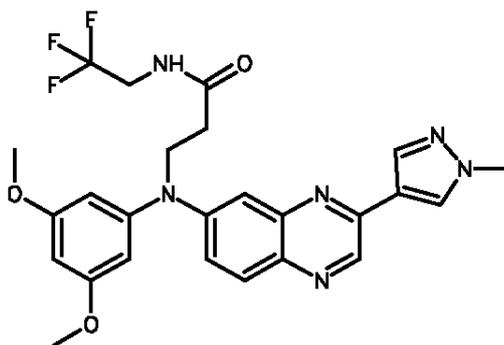
como una sal de HCl

Se añadió 3-hidroxitetrahydrofurano (0.19 mL, 2.3 mmol) y trifetilfosfina (0.61; 2.3 mmol) a una solución del compuesto 137 (0.5 g; 1.16 mmol) en THF (14 mL) bajo flujo de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0.46 mL, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 μm , 150*30 mm, fase móvil 0.5% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% de MeOH).

Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.19 g) se disolvió en MeOH, se añadieron 2.3 mL de HCl i-PrOH, luego el clorhidrato se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 0.178 g (25%) del compuesto 643. MP: 160°C (Kofler)

Conversión 58

Preparación del compuesto 648

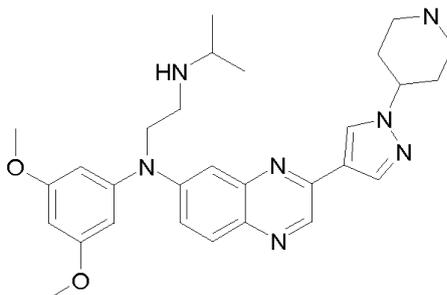


5 Una mezcla del compuesto 297 (1.65 g, 3.8 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (1.4 mL, 9.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (3.6 g, 9.4 mmol), trietilamina (1 mL, 7.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.

El residuo (3.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Sílice Irregular 20x40, fase móvil 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH). Se recogió la fracción del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró a partir de éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 60°C, produciendo 1.15 g (65%) del compuesto 648, MP = 196°C (DSC).

Conversión 59

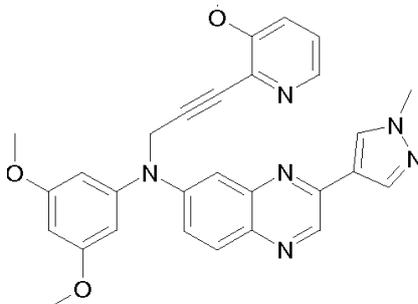
10 Preparación del compuesto 651



15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 14.3 mmol) a una solución del compuesto 650 (0.44 g, 0.7 mmol) en DCM (5.2 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con K₂CO₃ al 10%. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0.45 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sílice irregular 15x40; 30 g, fase móvil 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recogió la fracción del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter dietílico/CH₃CN, se filtró y se secó a vacío a 60°C, dando 0.26 g (72%) del compuesto 651, MP = 122°C (Kofler).

Conversión 60

20 Preparación del compuesto 652



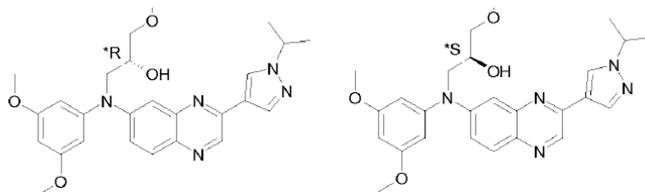
25 Se desgasificó una suspensión del compuesto 38 (1 g, 3.5 mmol), 2-bromo-3-metoxipiridina (0.25 g, 0.35 mmol) y Et₃N (3.0 mL, 21.5 mmol) en DMSO (20 mL) bajo flujo N₂. Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0.25 g, 0.36 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.034 g, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se añadió EtOAc. La mezcla se separó por filtración sobre un lecho de Celite®. La capa orgánica se decantó, se lavó con salmuera, se secó

(MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad.

5 El residuo (1.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-40 μm, 450 g, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 97%, MeOH al 3%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.6 g (65%) del compuesto 652. MP: 144°C (DSC)

Conversión 61

Preparación de los compuestos 656 y 657



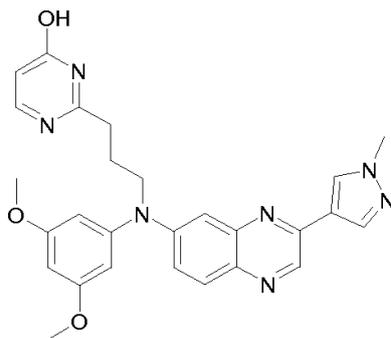
como una sal de HCl

como una sal de HCl

10 El compuesto 14a (3.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 15-40 μm, 300 g, fase móvil, NH₄OH al 0.1%, DCM al 98%, MeOH al 2%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad. El residuo (1 g) se separó por cromatografía de fluido supercrítico quiral (CHIRALPAK AD-H 5 μm 250x20 mm, fase móvil, 40% 2-propilamina, 60% de CO₂). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer enantiómero eluido (0.5 g) se disolvió en éter dietílico, se añadieron 5 equivalentes de HCl en i-PrOH y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.29 g (8%) del compuesto 656 (R*, MP = 95°C (Kofler)). El segundo enantiómero (0.55 g) se purificó mediante SFC aquiral (Amino 6 μm 150*21.2 mm, fase móvil, 90% de CO₂, MeOH al 10%). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El residuo (0.47 g) se disolvió en éter dietílico, se añadieron 5 equivalentes de HCl en i-PrOH y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.36 g (11%) del compuesto 657 (S*, MP = 110°C (Kofler)).

20 Conversión 62

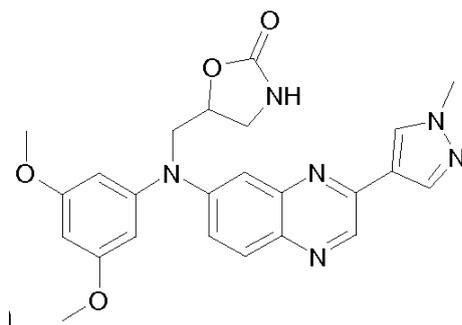
Preparación del compuesto 663



25 Se agitó el compuesto 662 (0.25 g, 0.49 mmol) en HCl (1 M en H₂O) (12.2 mL, 12.2 mmol) a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se recolectó en DCM y se lavó con K₂CO₃ al 10%. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 5 μm, 150*30 mm, fase móvil, gradiente de 0.2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1.1% de NH₄OH, 89% de DCM, 11% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se cristalizó desde éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.1 g (41%) del compuesto 663. MP: 200°C (DSC).

30 Conversión 63

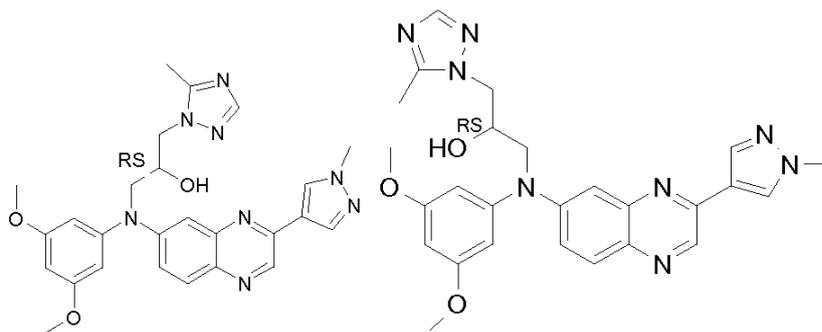
Preparación del compuesto 670



- 5 Se añadió 1,1'-carbondiimidazol (0.5 g, 3 mmol) a una solución del compuesto 125 (1.2 g, 2.8 mmol) en THF (20.5 mL) a 0°C bajo flujo de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo (1.3 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular, 20-45 μm, 300 g, fase móvil 0.2% NH₄OH, 96% DCM, iPrOH al 4%). Se recolectaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente. El residuo (0.98 g) se cristalizó en CH₃CN y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 0.8 g (64%) del compuesto 670. MP: 157°C (DSC).

Conversión 64

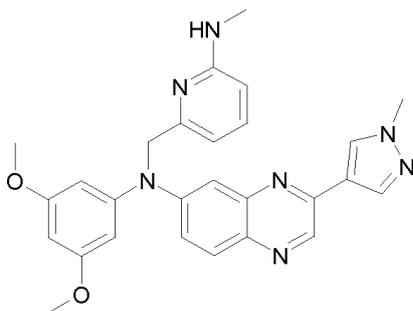
- 10 Preparación del compuesto 671 y 672



- 15 Una mezcla del compuesto 76 (1.5 g, 3.6 mmol) y 3-metil-1H-1,2,4-triazol (3.7 mL, 28.9 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) en un tubo sellado se calentó a 140°C usando un microondas de un solo modo (Biotage Initiator EXP 60) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto en bruto (2.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm 300 g, fase móvil, NH₄OH al 0.5%, DCM al 93%, MeOH al 7%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Cyano 6 μm 150*21 mm, fase móvil, 90% de CO₂, EtOH al 10%). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. El primer isómero (0.3 g) se cristalizó en CH₃CN/éter dietílico, dando 0.26 g (15%) del compuesto 671 MP = 144°C (DSC). El segundo isómero (0.34 g) se cristalizó en CH₃CN/éter dietílico, dando 0.26 g (15%) del compuesto 672. MP = 194°C (DSC).

Conversión 65

Preparación del compuesto 673

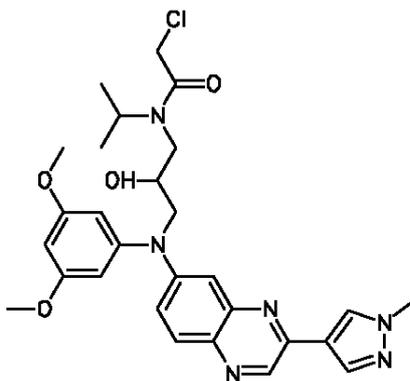


- 25 Se calentó una mezcla del compuesto 584 (0.64 g, 1.2 mmol) y metilamina en THF 2M (3 mL, 6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) a 140°C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el

disolvente hasta sequedad. El producto bruto (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 μm , gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.6% de NH_4OH , 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en acetona y éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.34 g (58%) del compuesto 673. MP: 180°C (Kofler)

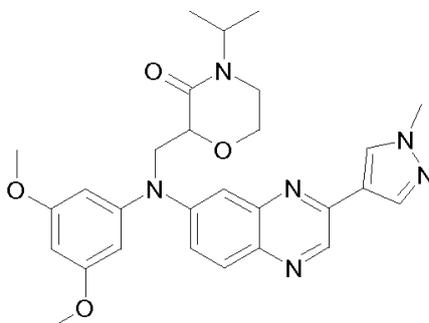
5 Conversión 66

a) Preparación del compuesto 674



10 Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0.23 mL, 2.9 mmol) a una solución del compuesto 409 (1.3 g, 2.7 mmol) y trietilamina (1.14 mL, 8.2 mmol) en acetonitrilo (40 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego a 110°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM, se secó (MgSO_4), se filtró y se secó para proporcionar 1.5 g del compuesto 674 usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

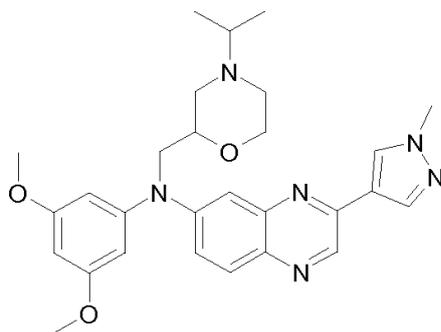
b) Preparación del compuesto 675



15 Se añadió *tert*-butóxido de potasio en porciones a una solución del compuesto 674 (2.6 g, 4.7 mmol) en isopropanol (58 mL) y THF (58 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en agua con hielo y se añadió DCM.

20 La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto bruto (2.1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20-45 μm 450 g, gradiente de fase móvil de 0.2% de NH_4OH , 96.5% de DCM, 3.5% de MeOH a 1% de NH_4OH , 89% de DCM y 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.61 g) se cristalizó en éter dietílico y CH_3CN . El precipitado se filtró y se secó para dar 0.49 g (21%) del compuesto 675. MP: 187°C (Kofler)

c) Preparación del compuesto 676



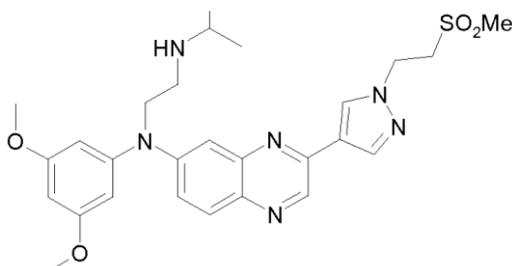
5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (0.028 g, 0.73 mmol) a una solución del compuesto 674 (0.25 g, 0.48 mmol) en THF (20 mL) en un flujo de N₂ entre 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó entre 0-5°C durante 1 hora. Se añadió EtOAc gota a gota a la mezcla de reacción, después se añadió gota a gota agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

10 El producto bruto (1 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 µm, fase móvil, gradiente de 100% de DCM a 0.6% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0.155 g) se purificó por cromatografía de fluido supercrítico aquiral (2-etilpiridina 6 µm, fase móvil 0.3% de isopropilamina, 20% de MeOH, 80% de CO₂). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

El residuo (0.053 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm 10 g, gradiente de fase móvil de 100% de DCM a 0.6% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar 0.043 g (18%) del compuesto 677. MP: 88°C (Kofler)

Conversión 67

15 a) Preparación del compuesto 678

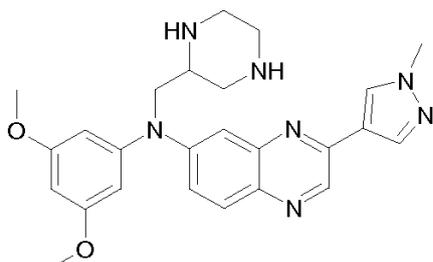


El experimento se realizó 3 veces con la cantidad siguiente.

20 Se agitó una mezcla del compuesto 137 (sal de HCl) (1 g, 2.3 mmol), 2-bromoetil-metilsulfona (0.5 mL, 2.8 mmol) y K₂CO₃ (0.6 g, 4.6 mmol) en CH₃CN (33 mL) 80°C durante 2 horas. La reacción se vertió sobre agua con hielo y se añadió EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo (5.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 µm, 450°C, gradiente de fase móvil de 0.5% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH a 0.5% de NH₄OH, 90% de DCM y 10% de MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (3.2 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para dar 2.2 g (78%) del compuesto 678. MP: 148°C (DSC).

25 Conversión 68

a) Preparación del compuesto 680



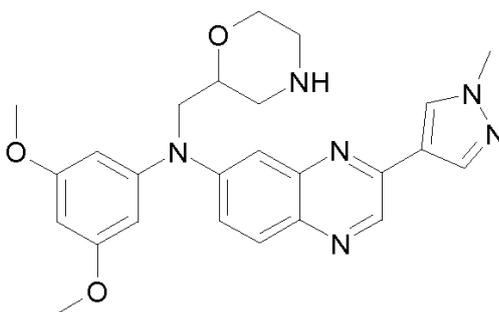
Se calentó el compuesto 681 (0.97 g, 1.4 mmol) en ácido trifluoroacético (28.5 mL) a 100°C durante 24 horas en un

- 5 tubo sellado. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se diluyó en DCM y se basificó con NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 15-40 μm , 300 g, gradiente de fase móvil de NH_4OH al 0.5%, DCM al 92%, MeOH al 8% a NH_4OH al 0.5%, DCM al 90% a MeOH al 10%). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH 10 μm , 60 g, fase móvil 0.5% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron.

El residuo se cristalizó en DIPE/ CH_3CN . El precipitado se filtró y se secó para dar 0.29 g (45%) del compuesto 680. MP: 167°C (DSC).

Conversión 69

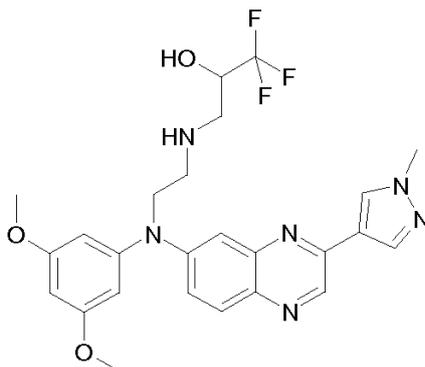
- 10 a) Preparación del compuesto 682



- 15 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0.65 g, 6 mmol) a una solución del compuesto 10 (1.5 g, 2.7 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 3 bars. Después de 24 horas, el catalizador se separó por filtración en un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía sobre sílica gel (SiOH 20-40 μm , 450 g, gradiente de fase móvil de 0.2% de NH_4OH , 96% de DCM, 4% de MeOH a 0.2% de NH_4OH , 95% de DCM, 5% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.25 g) se purificó por cromatografía de fluido supercrítico aquiral (2-etilpiridina 6 μm , fase móvil 0.3% de isopropilamina, 20% de MeOH, 80% de CO_2). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en éter dietílico y CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó para proporcionar 0.15 g (12%) del compuesto 682. MP: 149°C (Kofler).
- 20

Conversión 70

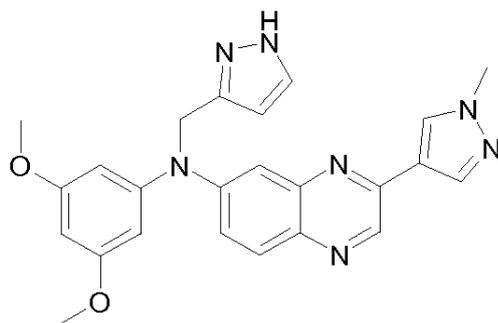
- a) Preparación del compuesto 683



- 25 Se calentó una mezcla del compuesto 84 (1 g, 2.5 mmol) y 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano (0.4 mL, 4.9 mmol) en MeOH (15 mL) a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo (1.6 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH , 15-40 μm , 300 g, gradiente de fase móvil de 0.1% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 0.1% de NH_4OH , 97% DCM a 3% MeOH). Se recolectaron las fracciones puras y se concentraron. El residuo (0.56 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 0.2 g (16%) del compuesto 683. MP: 123°C (DSC).

- 30 Conversión 71

Preparación del compuesto 685

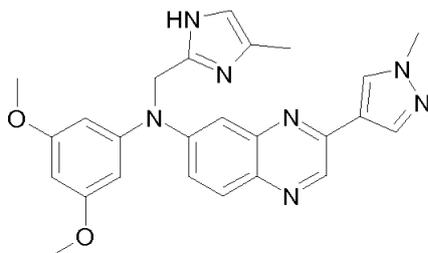


como una sal de HCl

- 5 A 5°C, se añadió una solución 5N de HCl en i-PrOH 5/6N (2.4 mL, 12 mmol) a una solución del compuesto 686 (0.9 g, 1.7 mmol) en CH₃OH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 horas, luego durante 15 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío para proporcionar 0.425 g (52%) del compuesto 685. MP = 203°C (Kofler).

Conversión 72

Preparación del compuesto 696



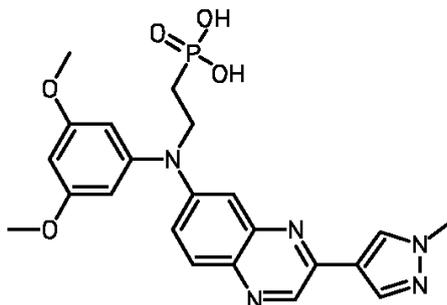
10

como una sal de HCl

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (6.8 mL, 27.2 mmol) a una solución del compuesto 695 (1.9 g, 3.4 mmol) en CH₃CN (37 mL) y se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El precipitado se filtró y se secó para dar 0.3 g (15%) de compuesto 696. MP: 188°C (Kofler)

15 Conversión 73

Preparación del compuesto 902

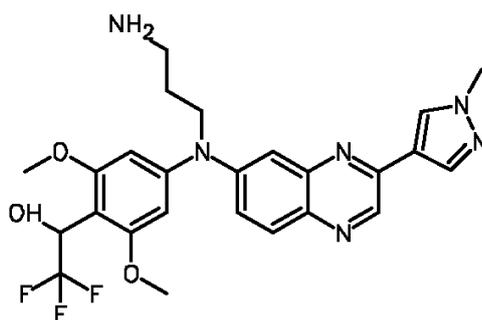


.Hbr

- 20 Se agitó una mezcla del compuesto 669 (200 mg, 0.38 mmol) y bromotrimetilsilano (3.16 mL, 23.975 mmol) en DCM anhidro (4 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se diluyó con MeOH-Agua (1:1, 10 mL) y se agitó durante 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con AcOEt y se secó para dar 149 mg (82%) del compuesto 902.

Conversión 74

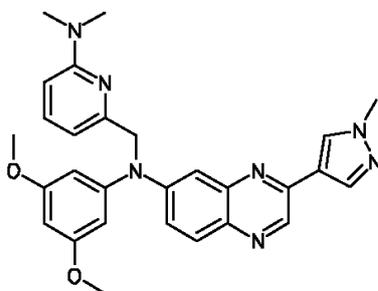
- 25 Preparación del compuesto 906



- 5 Se añadió el compuesto 93 (340 mg, 0.81 mmol) a 0°C a trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (311 μ L, 3.25 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h 30. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil de 5 μ m: gradiente de NH₄OH al 0.2%, DCM al 98%, MeOH al 2% al 1.3% de NH₄OH, 87% de DCM, 13% de MeOH). Se recolectaron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente, dando 41 mg. El residuo se recolectó en Et₂O, se filtró y se secó para dar 29 mg del compuesto 906.

Conversión 75

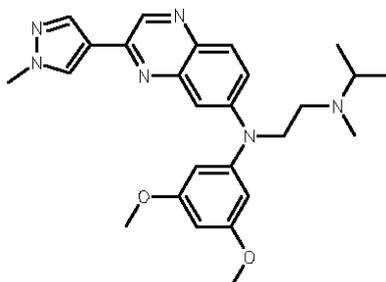
Preparación del compuesto 918



- 10 Se agitó una mezcla del compuesto 584 (397 mg, 0.75 mmol), dimetilamina (3 mL de una solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (11 mL) a 140°C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar 607 mg de residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m, 90 g, fase móvil DCM/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0.1) Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 461 mg de residuo que se repurificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 μ m, fase móvil: gradiente de 100% de DCM a 0.6% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% MeOH). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 390 mg. Este residuo se purificó mediante cromatografía de fluido supercrítico aciral sobre (dietilaminopropilo 5 μ m, fase móvil 0.3% de isopropilamina, 92% de CO₂, 8% de MeOH).
 15 Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar 233 mg de residuo que se cristalizaron en Et₂O. El precipitado se filtró y se secó para dar 211 mg (57%) del compuesto 918.

Conversión 76

Preparación del compuesto 757



- 25 A temperatura de 5°C, bajo atmósfera de N₂, se añadió NaH (447.83 mg, 11.2 mmol) a una mezcla del compuesto 4 (2 g, 4.48 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota yodometano (0.335 mL, 5.375 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte en H₂O+NaCl y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 2 g de residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílica gel (15-40 μ m, 40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0.1). Se recolectaron

las fracciones puras y se evaporaron a sequedad para dar 2 fracciones: 1.05 g del compuesto 757 y 0.3 g del compuesto 757.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los Ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos de acuerdo con sea apropiado. Los indicados con RMN* tienen datos de RMN de aquí en adelante.

En la tabla = CoX (o = BX) indica que la preparación de este compuesto se describe en la Conversión X (o en el Método BX).

En la tabla ~CoX (o ~BX) indica que este compuesto se prepara de acuerdo con la Conversión X (o el Método BX).

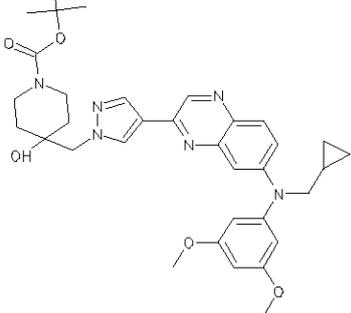
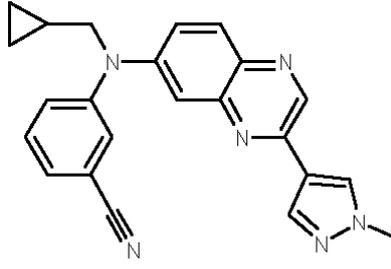
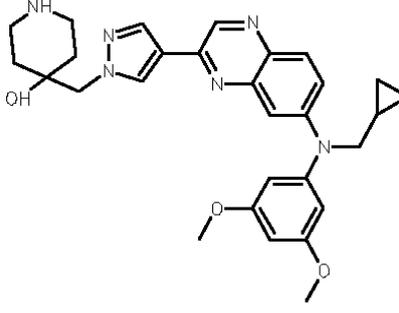
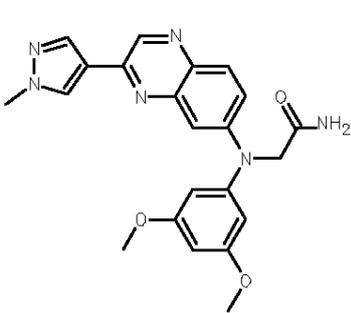
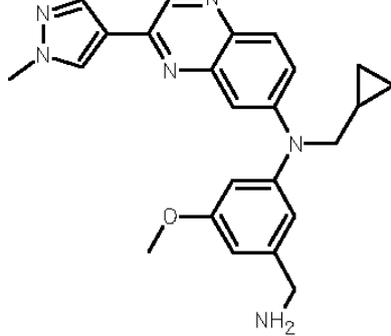
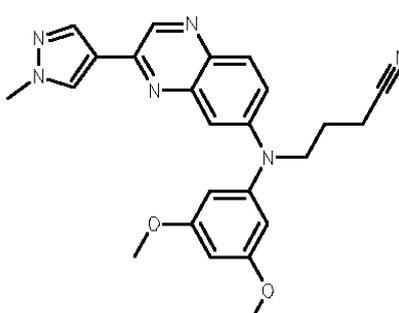
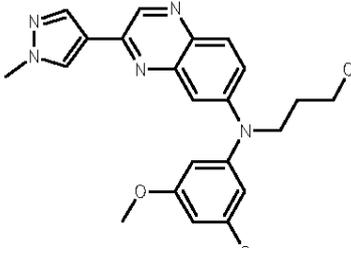
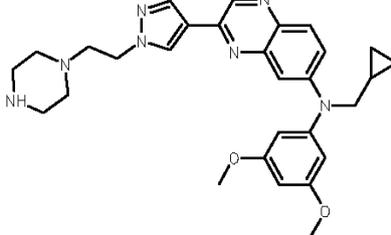
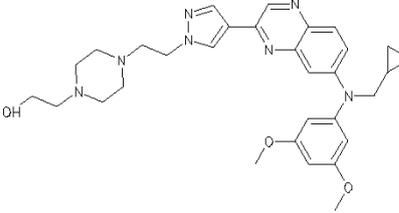
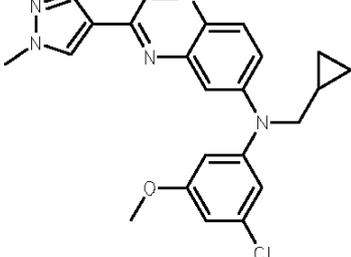
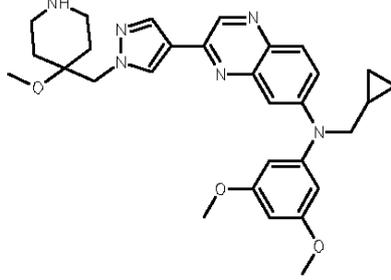
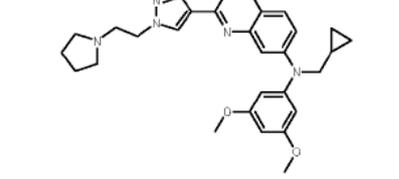
10 Tal como lo entiende un experto en la materia, los compuestos sintetizados usando los protocolos como se indica pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato, y/o contener disolvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal, pueden ser enteroestequiométricos, es decir, mono- o di-sales, o de estequiometría intermedia.

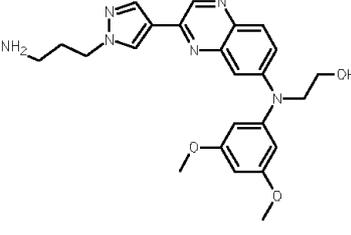
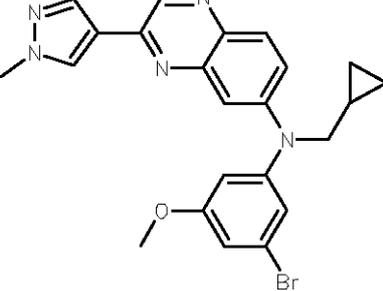
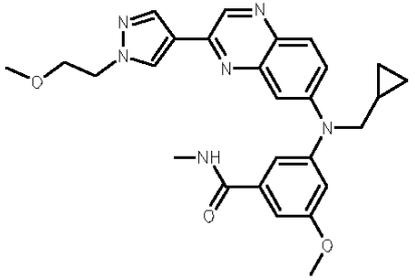
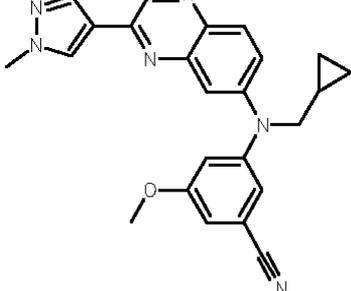
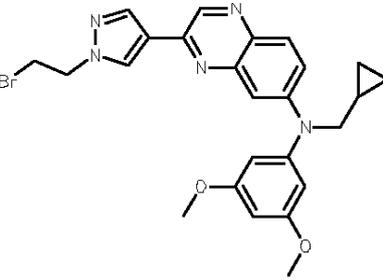
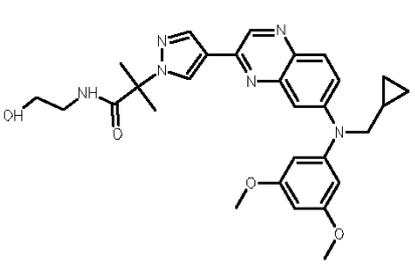
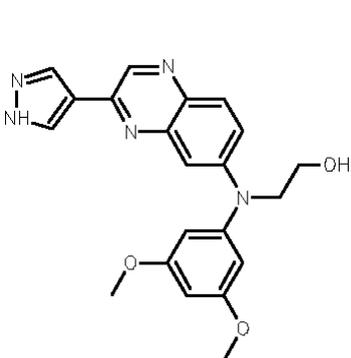
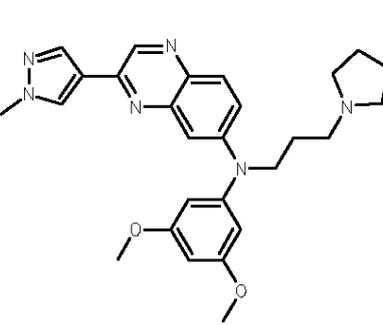
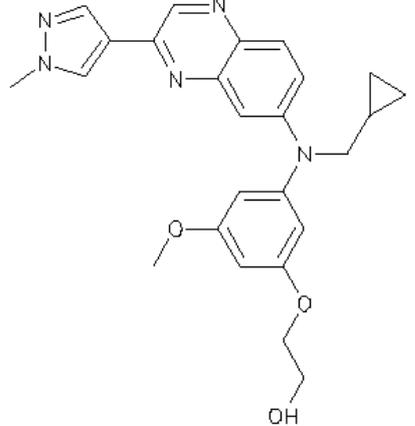
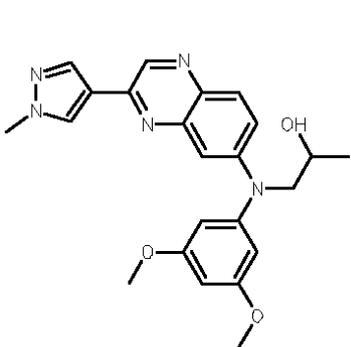
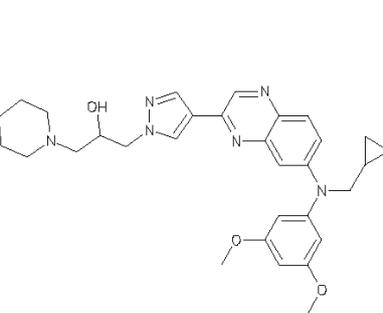
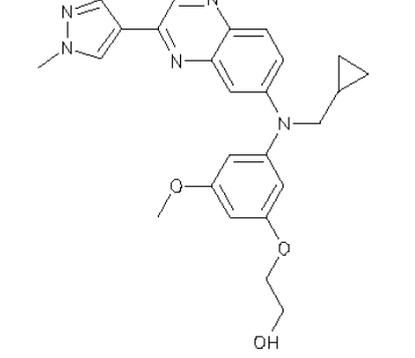
200;~B5b-1;RMN*	204;~B5b-2;RMN*	209;~B5 Como una sal de HCl
201;~B5b-1;RMN*	13;=B5 b-3;RMN*	210;~B5
11;=B5 b-1;RMN*	11;=B5 b-1;RMN*	211;~B5

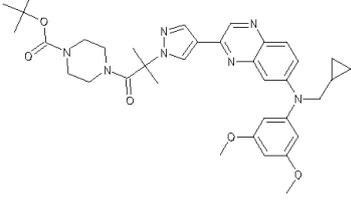
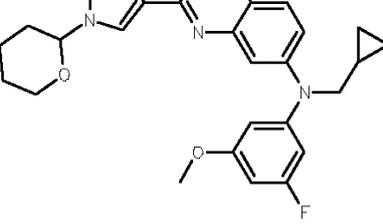
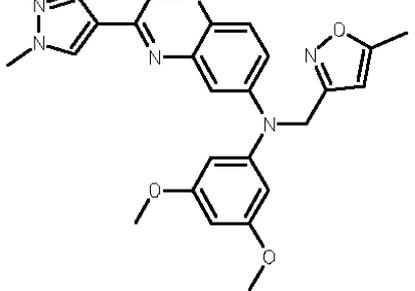
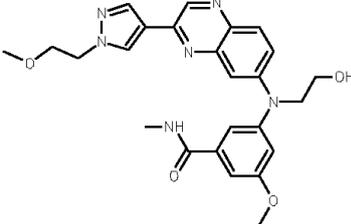
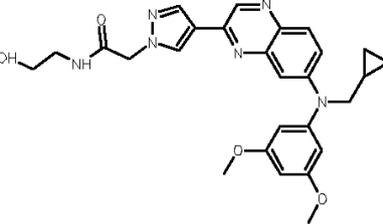
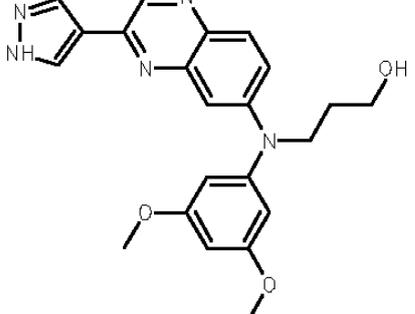
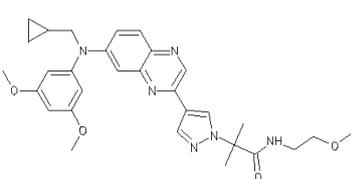
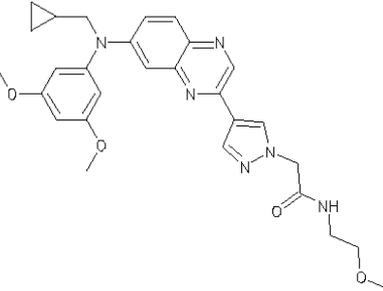
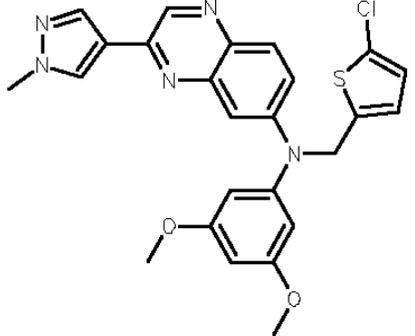
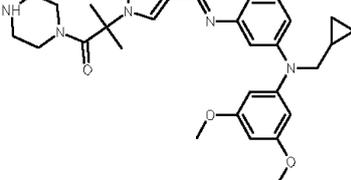
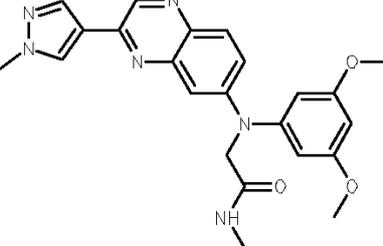
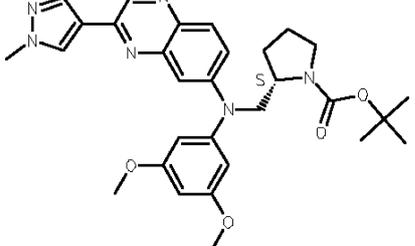
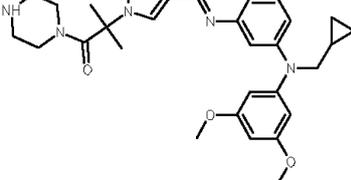
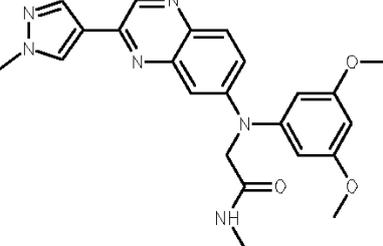
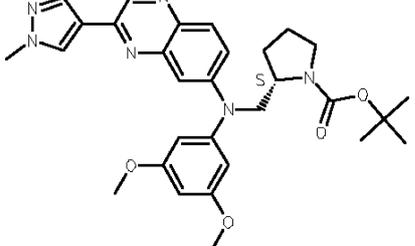
202;~B5/~B5b-1;RMN*	206;~Co 5a	1;=B1
12;=B5 b-2;RMN*	Como una sal de HCl 207;~B11	212;~B12
17;=B9 a/b/c	56;=Co5e/~B14	213;~B12
203;~B9c	208;~B5	127;~B9c
214;~Co5g	214;~Co5g	222;~B5

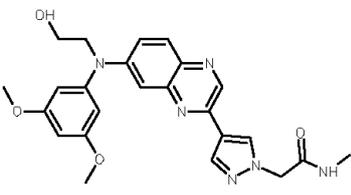
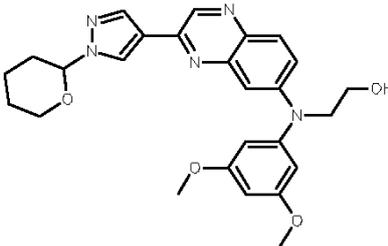
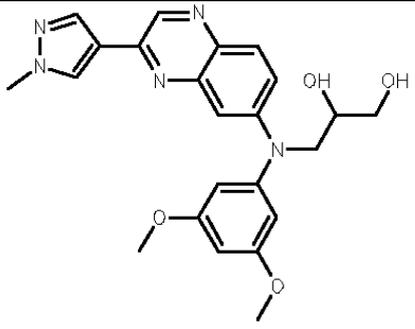
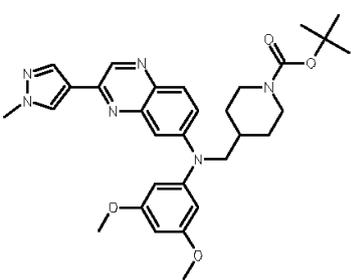
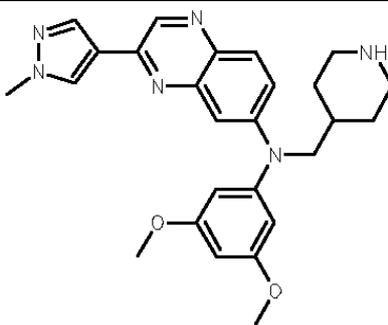
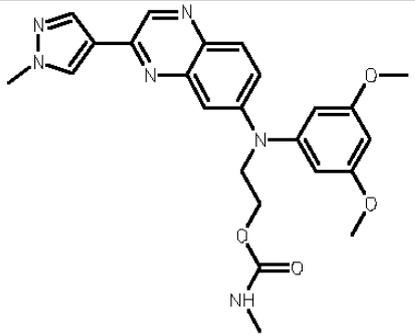
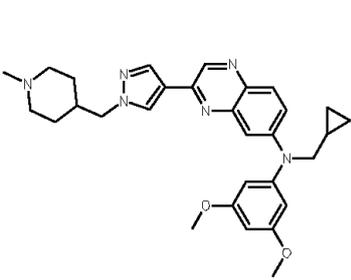
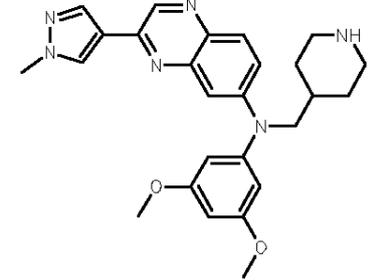
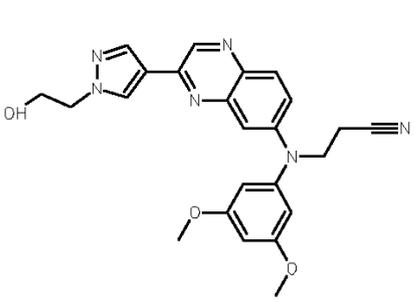
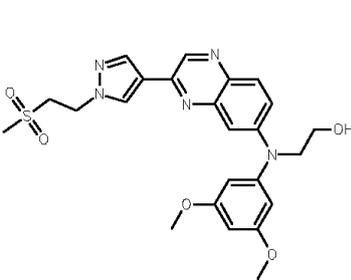
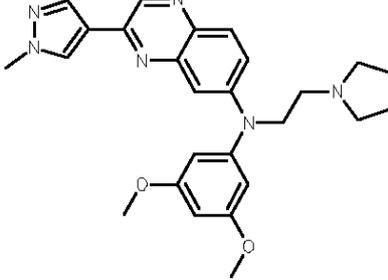
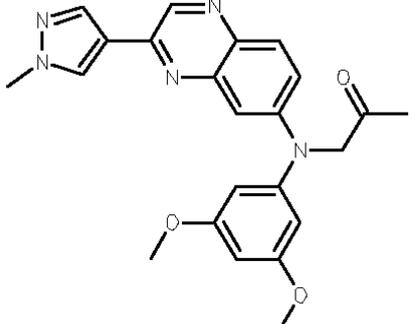
<p>122;~B5</p>	<p>220;~B5</p>	<p>23;=B14</p>
<p>58;=Co5g</p>	<p>221;~B5</p>	<p>226;~B12</p>
		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>8;=B4A ~B3a/B3/B4a</p>	<p>230;~Co5a</p>	<p>64;=Co8</p>
<p>84;~Co3;RMN*</p>	<p>128;~Co5a</p>	<p>233;~B1/B2a</p>

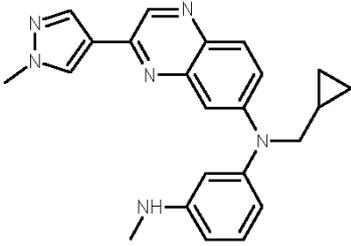
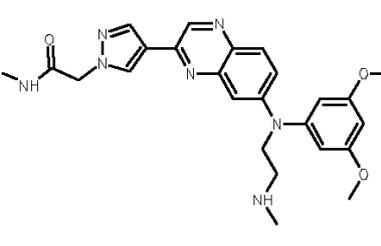
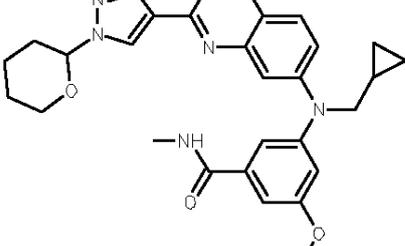
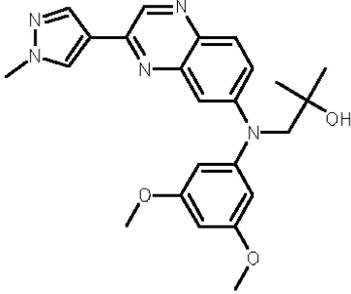
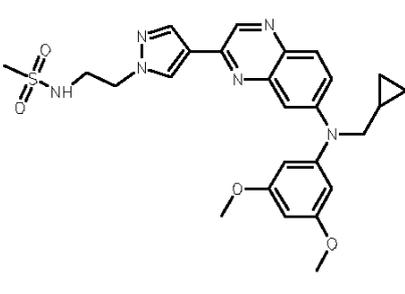
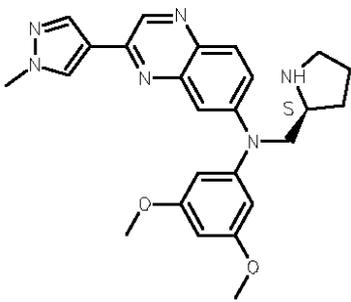
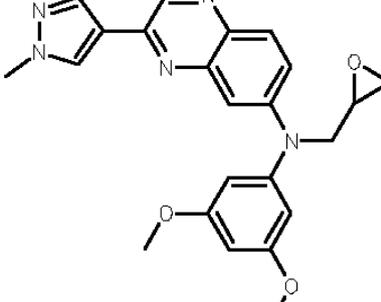
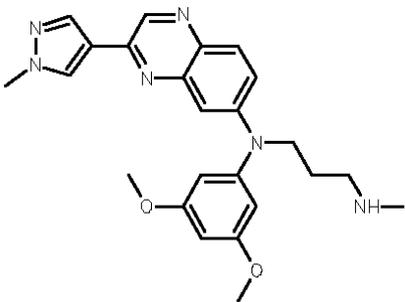
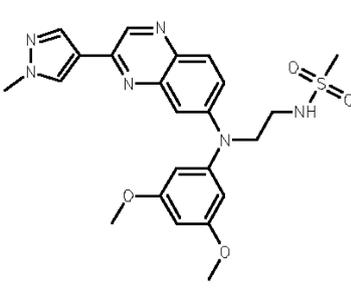
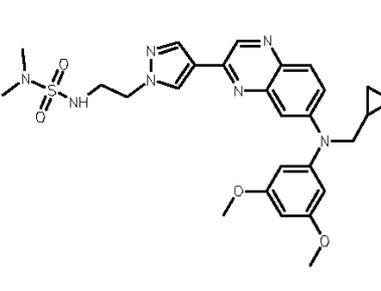
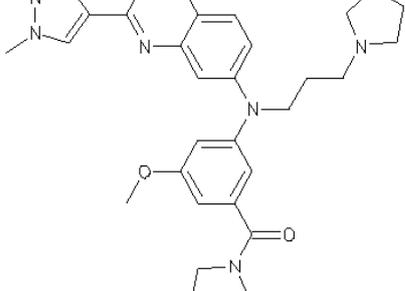
<p>227;~Co5a</p>	<p>73;~Co7</p>	<p>19;=B11</p>
		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>65;~B5 b-1</p>	<p>231;~Co5f</p>	<p>234;=B11</p>
<p>228;~B5</p>	<p>59;=Co5h</p>	<p>116;=Co40</p>
<p>Como una sal de HCl</p>		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>229;~Co6</p>	<p>52;=Co5b</p>	<p>130;~Co6;RMN*</p>

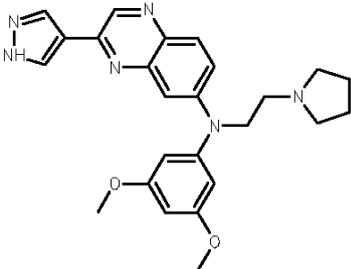
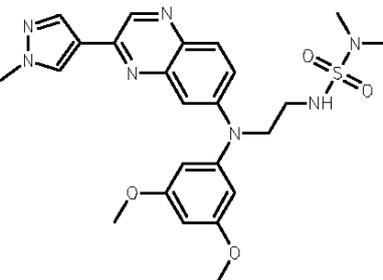
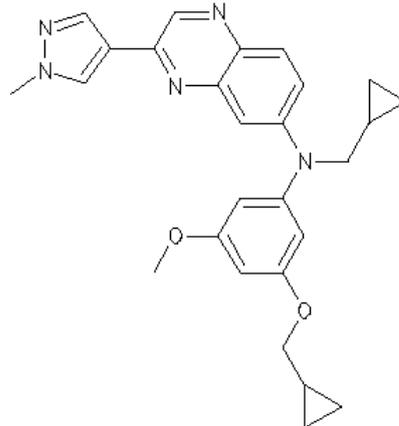
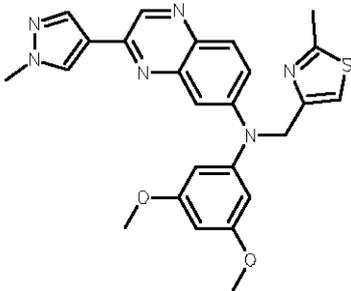
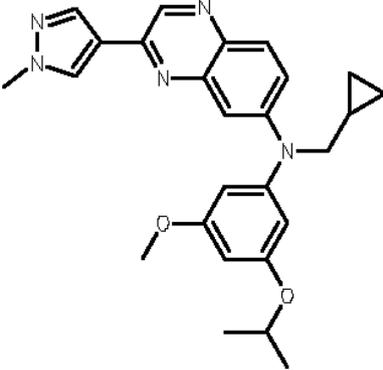
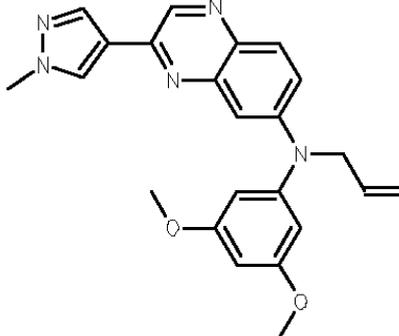
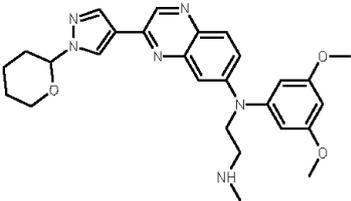
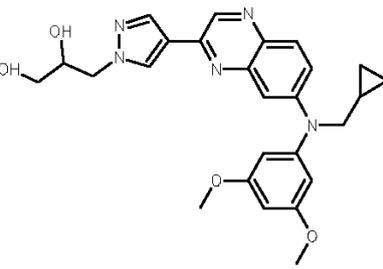
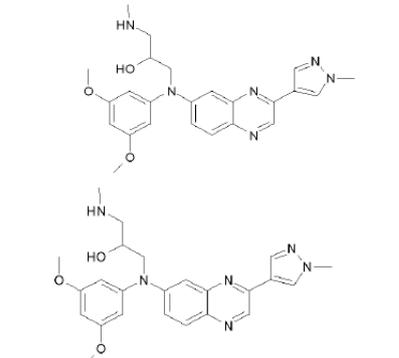
		
<p>117;~B9c</p>	<p>232;~B5</p>	<p>235;~Co7</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>69;=Co11</p>	<p>68;=Co10</p>	<p>242;~B5</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>236;~B5</p>	<p>239;~Co7</p>	<p>243;~Co6</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>237;~B5</p>	<p>240;~Co7</p>	<p>244;~Co5a</p>

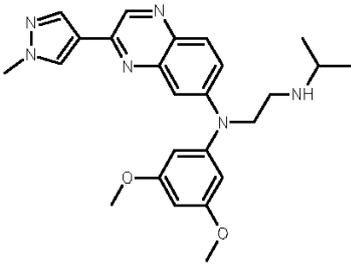
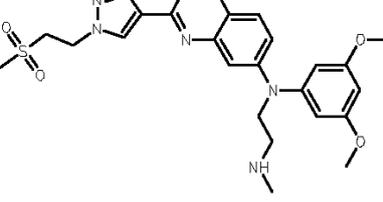
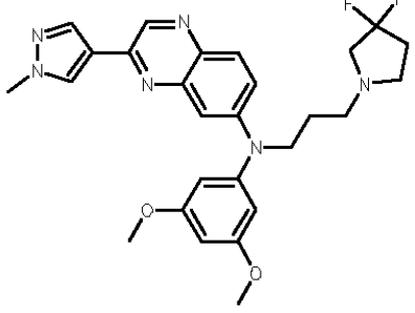
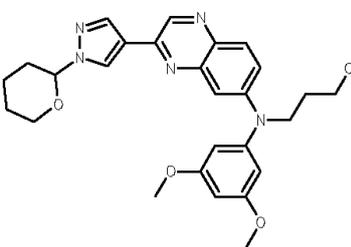
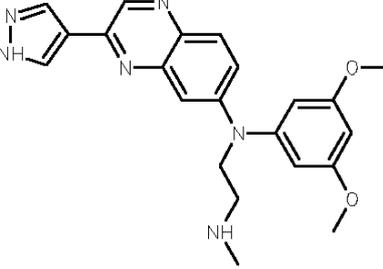
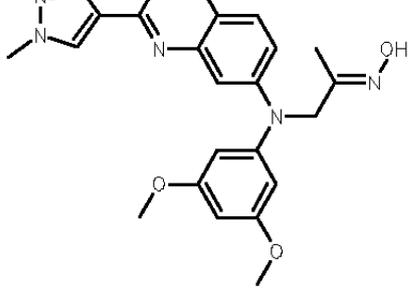
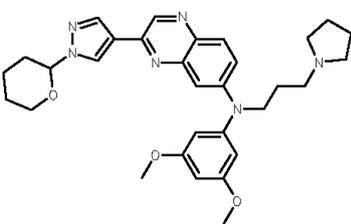
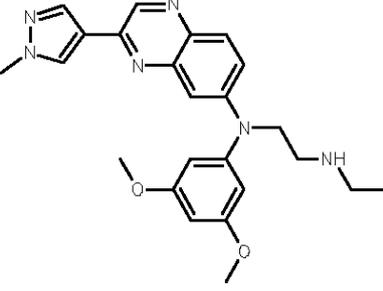
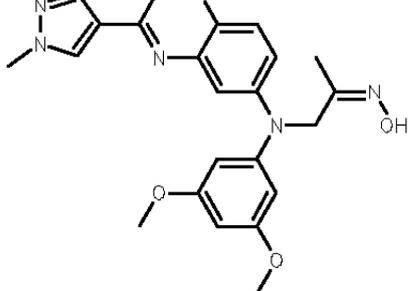
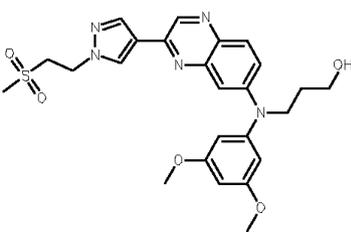
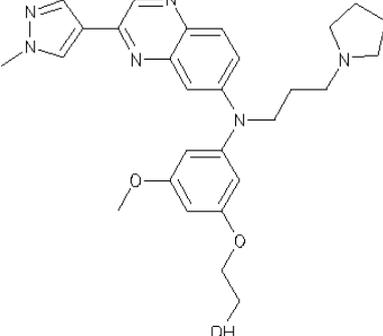
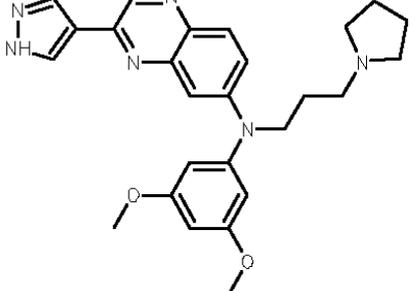
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>238;~B1/B2a</p>	<p>67;~B5</p>	<p>245;~B5</p>
		
<p>66;=Co9</p>	<p>50;~Co5a</p>	<p>246;~B12</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>2;~B1a/B17;=B50</p>	<p>241;~Co2/B5</p>	<p>24;=B15</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>

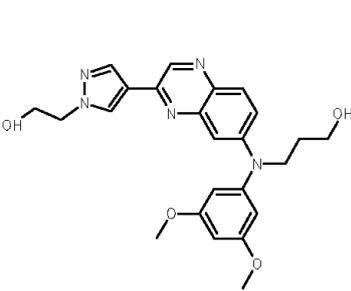
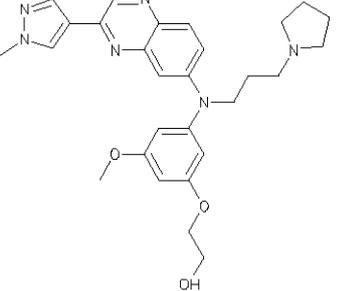
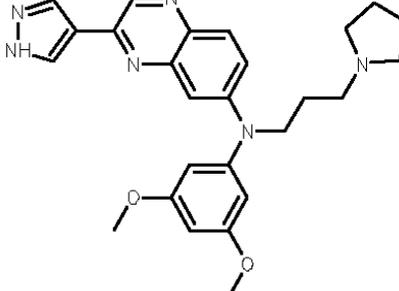
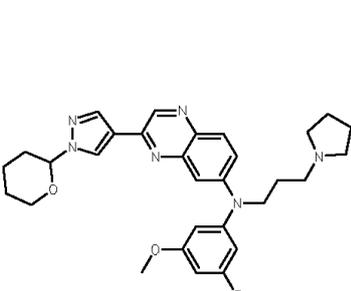
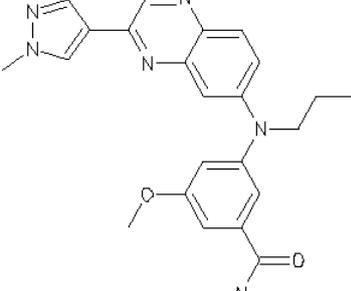
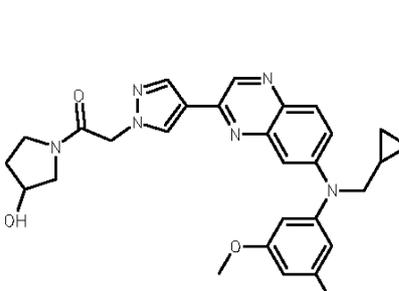
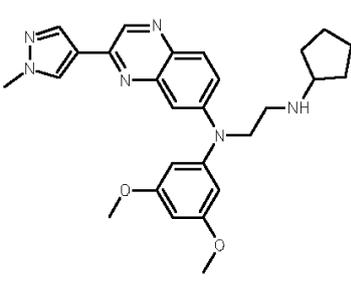
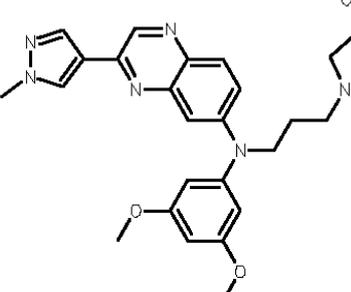
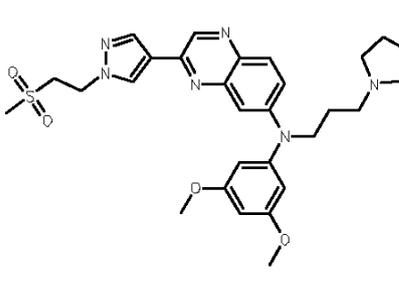
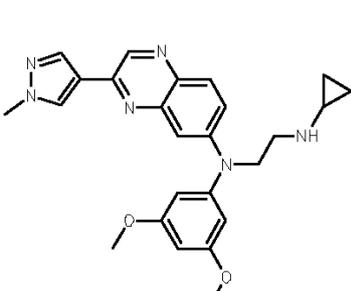
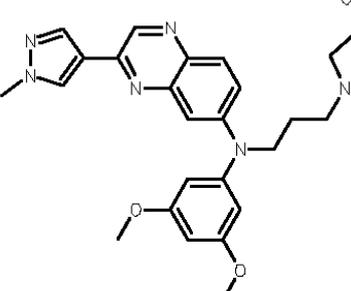
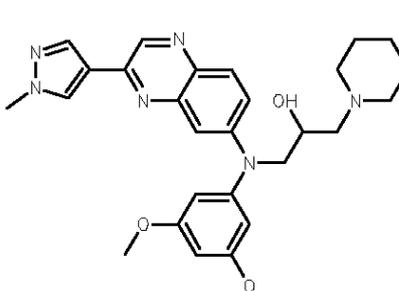
113;~B6	55;=Co5d	247;=B15
		
248;~B12	252;~B5	256;~B5
		
249;~B1/B2a	253;~B12	26;=B17
		
250;~B12	254;~B12	257;~B5
		
251;~Co7	74;=Co14	258;~B13
		

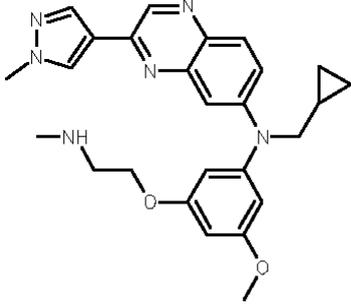
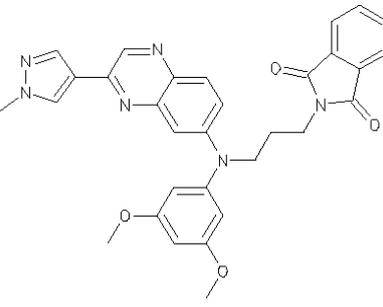
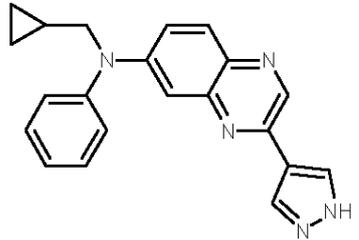
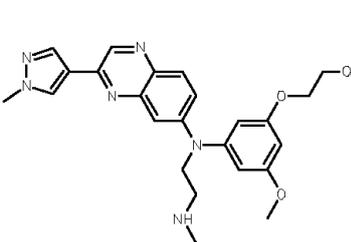
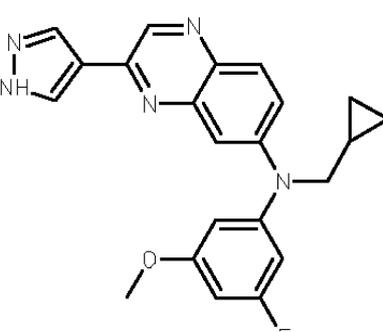
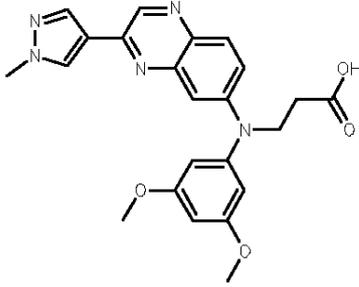
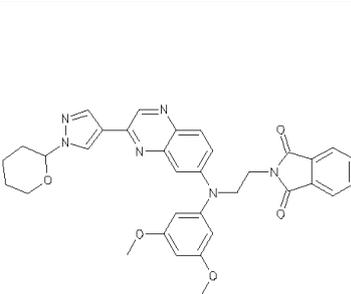
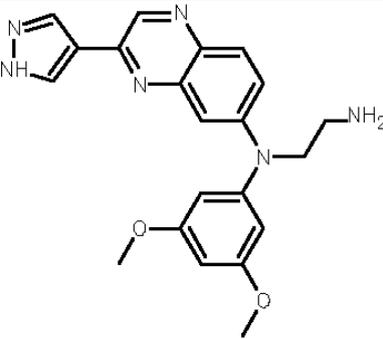
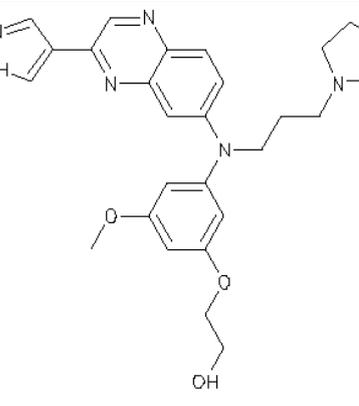
		
<p>21;=B12a/~B1/B2a</p>	<p>255;~B1/B2a/B3/B4a</p>	<p>75;=Co15/Co16</p>
		
<p>71;~B5</p>	<p>70;=Co12</p>	<p>7;~□B3/B3A</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>72;=Co13</p>	<p>70a;=Co12</p>	<p>259;~B14</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>260;~B1/B2a</p>	<p>264;~B3/B4a</p>	<p>82;~Co38</p>

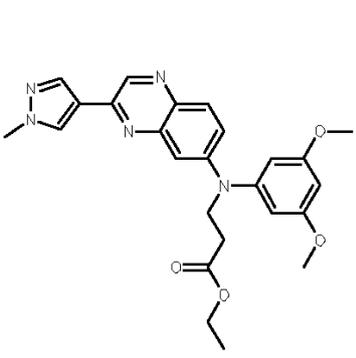
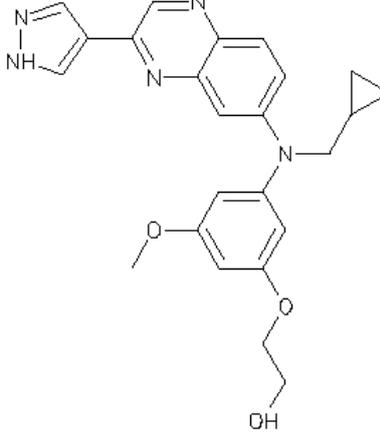
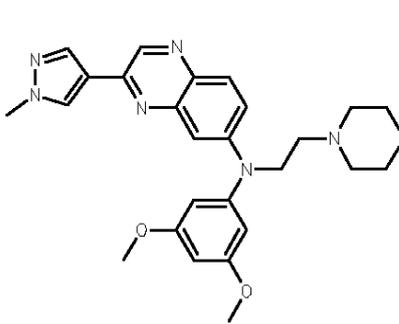
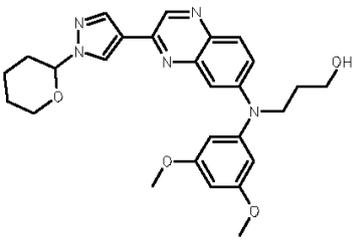
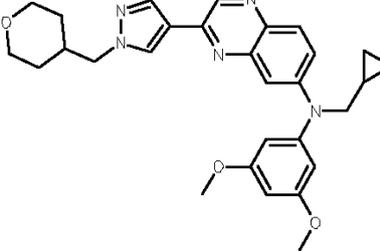
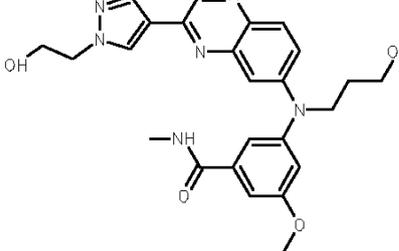
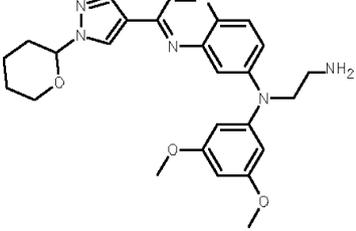
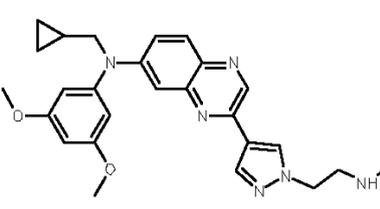
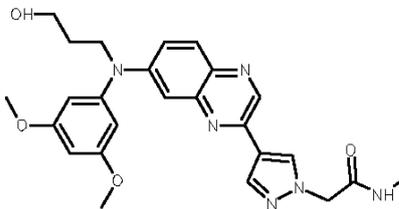
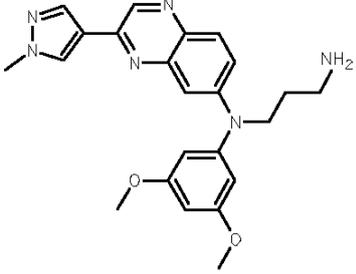
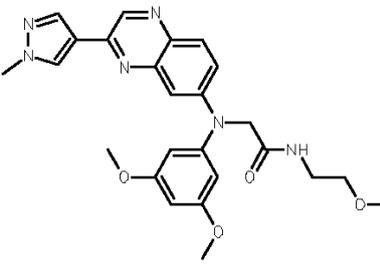
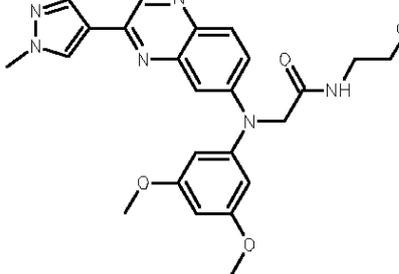
		
27;=B18	265;~B3/B4a	270;~B5
	 <p data-bbox="670 907 901 940">Como una sal de HCl</p>	
78;=Co16/~B6	266;~B3/B4a	271;~Co5g
		
261;~Co12	76;~B5	272;~Co2
		
262;~Co4	267;~Co5g	273;~B5

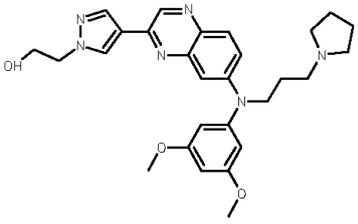
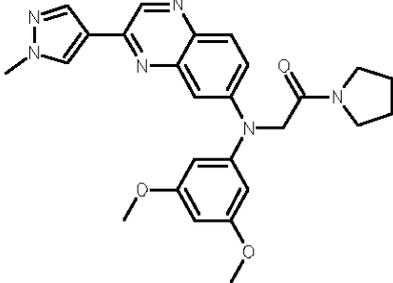
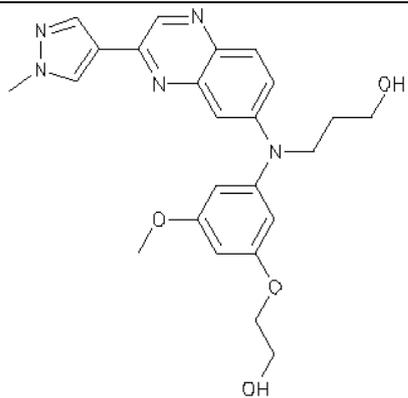
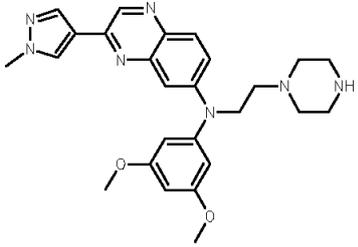
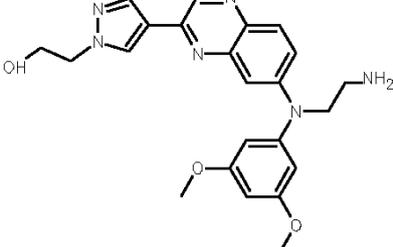
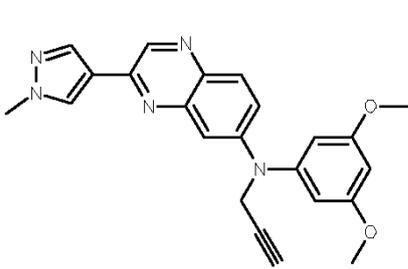
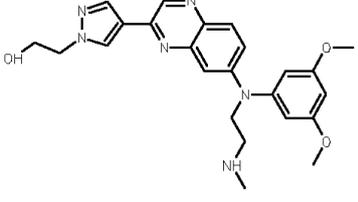
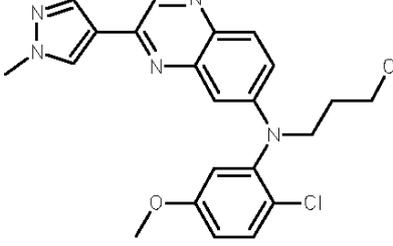
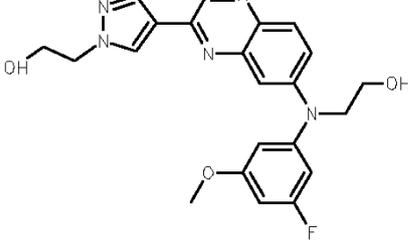
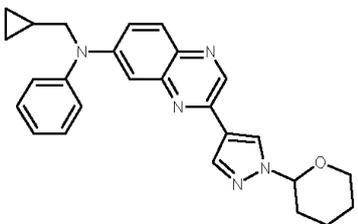
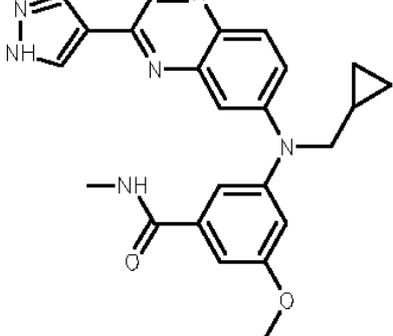
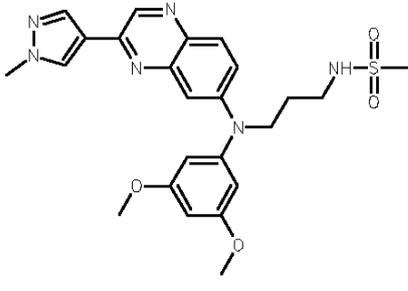
 <p>Como una sal de HCl</p>		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>25;=B16</p>	<p>268;~Co4</p>	<p>274;~B5</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>263;~B5</p>	<p>269;~B5</p>	<p>121;~B5</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>275;~B3/B4a</p>	<p>37;=B28</p>	<p>79a y 79;=Co18</p>

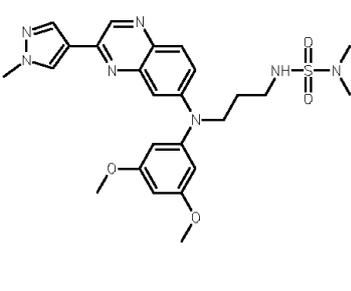
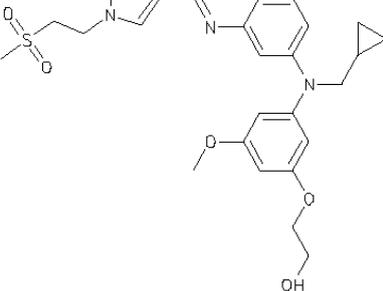
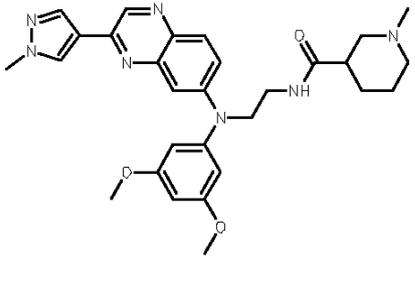
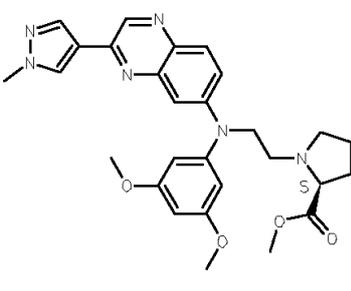
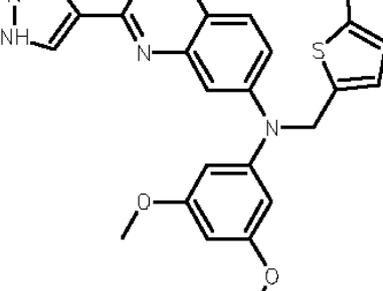
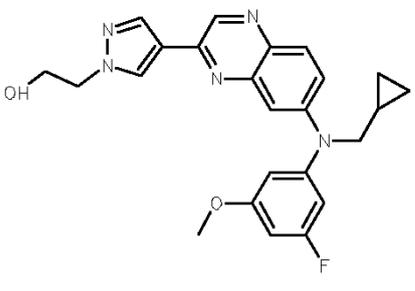
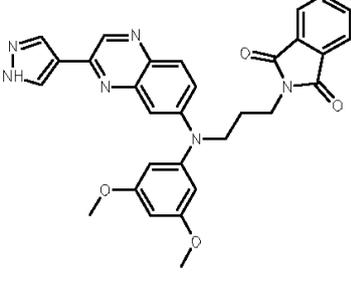
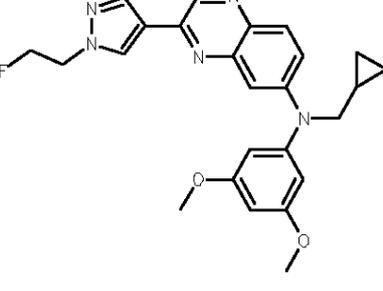
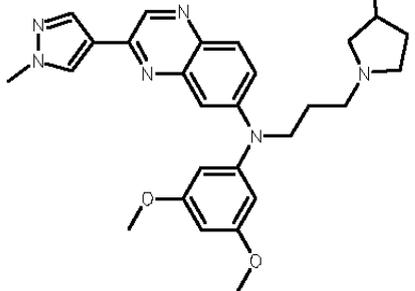
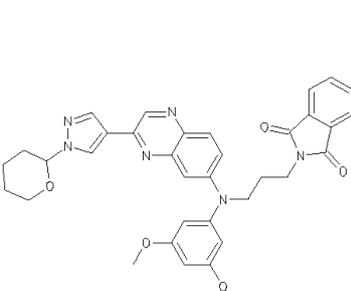
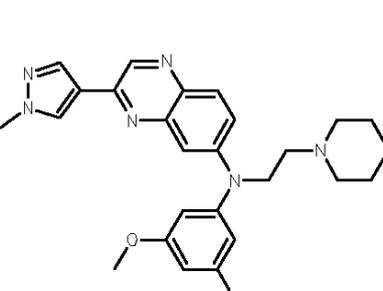
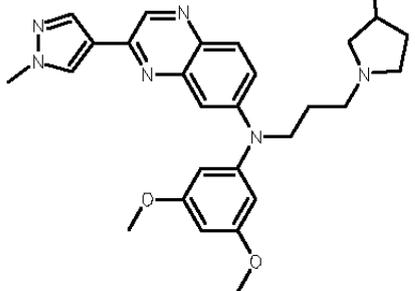
		 <p>Como una sal de HCl</p>
4;=B3;RMN*	278;~B3/B4a	602;~B3/B4a
		
9;~B5	279;~Co1	80;~Co19
		
45;~Co2	280;~B3a/B3/B4a	81;=Co19
		
276;~B1/B2a	281;~B15	284;~Co1

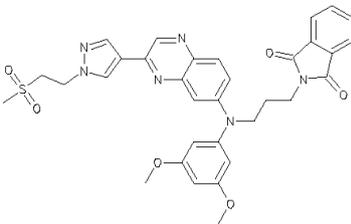
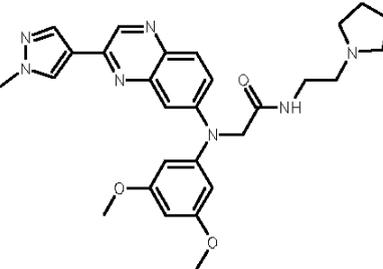
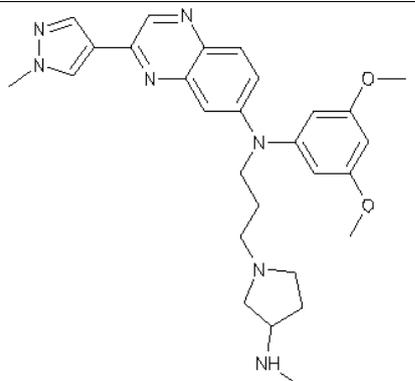
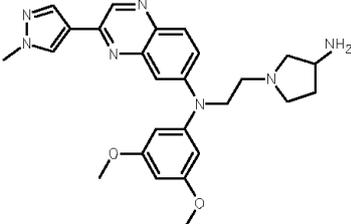
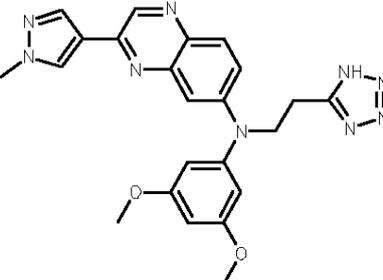
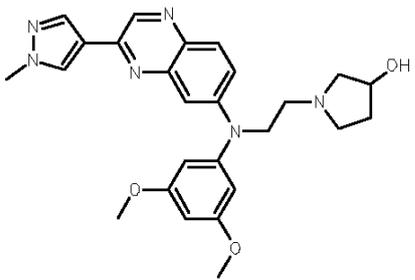
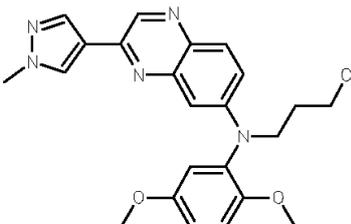
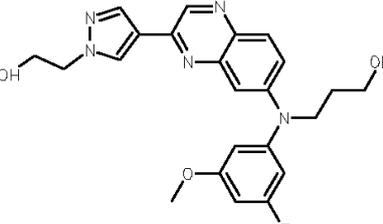
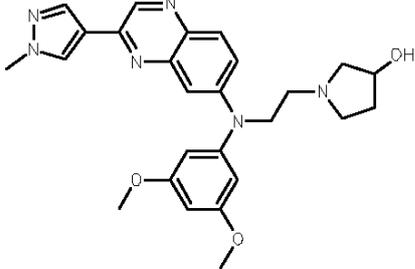
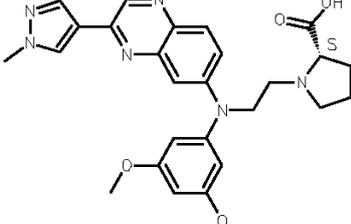
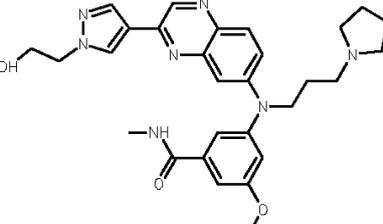
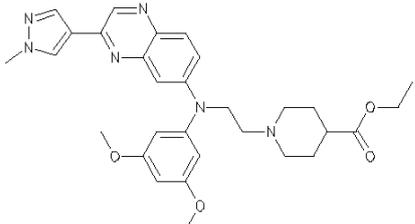
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>28;~B19</p>	<p>282;~B15</p>	<p>285;~Co1</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>277;~B5</p>	<p>283;~B2b</p>	<p>20;~B12</p>
		
<p>286;~B3/B4a</p>	<p>88;~Co2/B3/B4a</p>	<p>295;~Co5f</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	

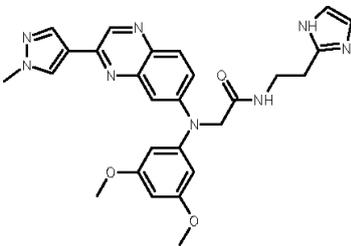
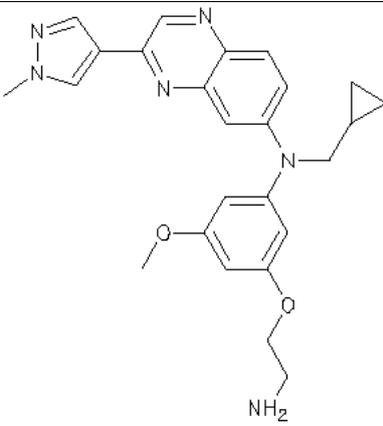
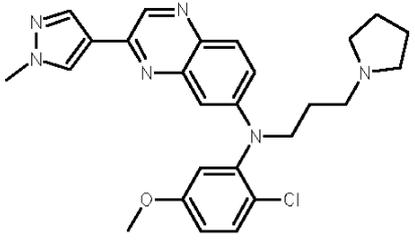
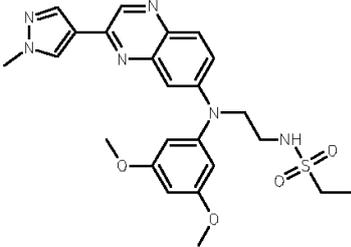
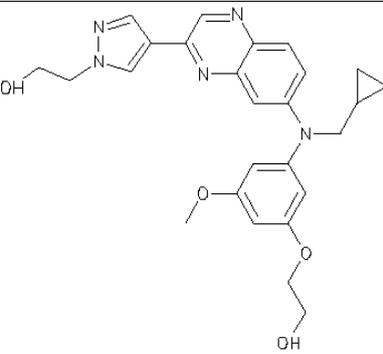
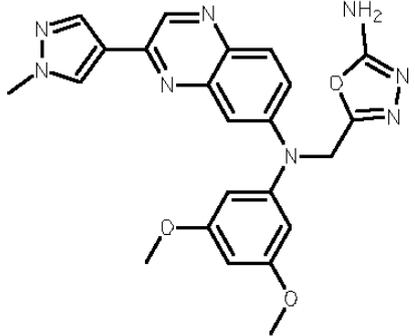
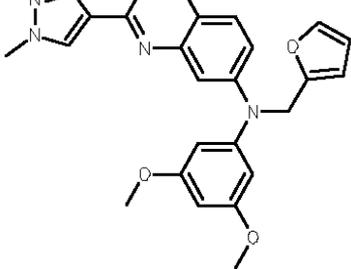
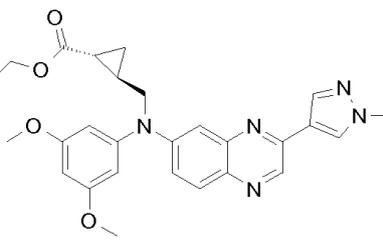
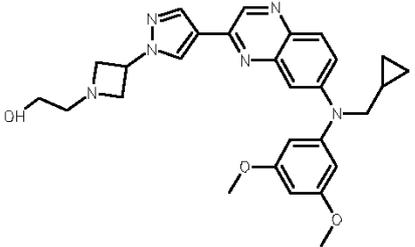
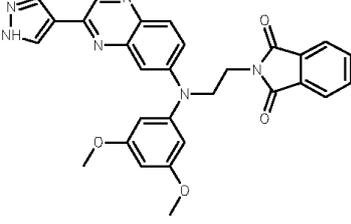
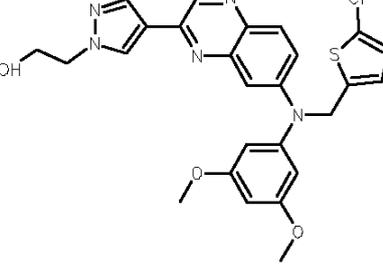
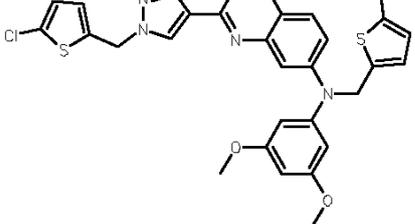
287;~B3/B4a	291;~Co2/B3/B4a	296;~Co18
		 <p>como una sal de HCl</p>
29;=B20	292;~B3/B4a	54;~Co1
 <p>como una sal de HCl</p>		 <p>como una sal de HCl</p>
288;~B15	293;~Co1	297;~Co8
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
289;~B3/B4a	294;~Co1	298;~B8

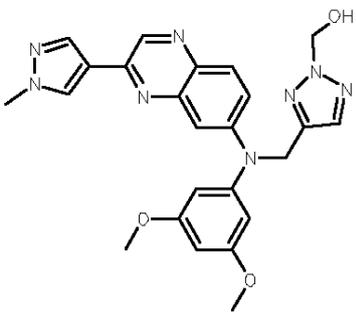
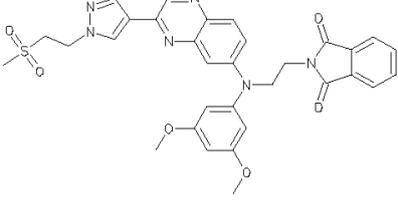
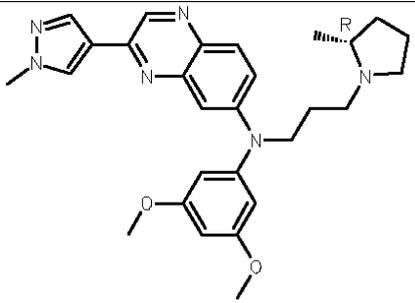
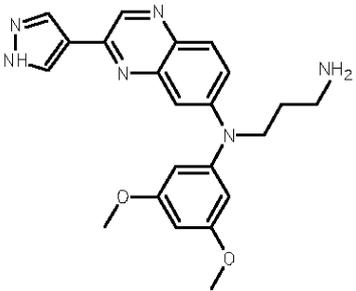
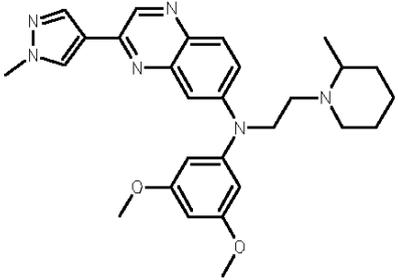
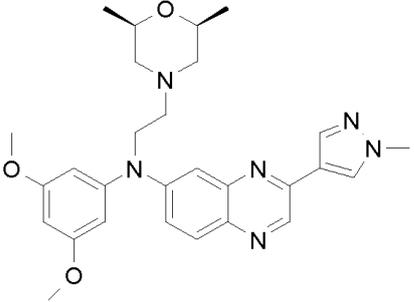
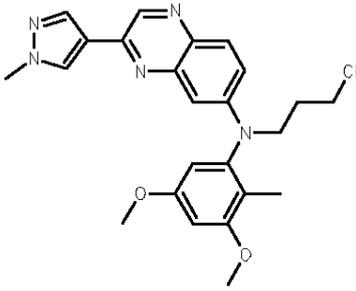
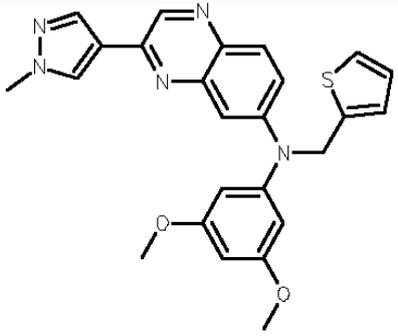
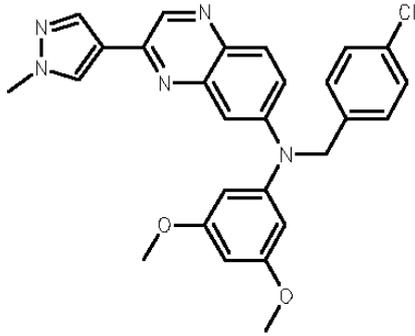
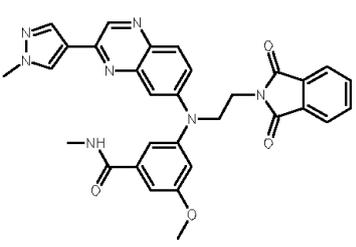
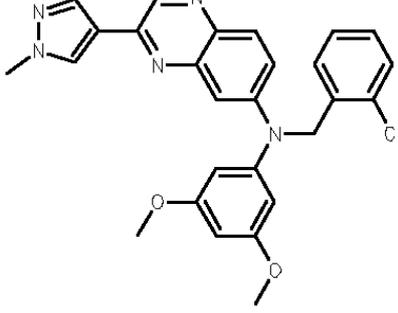
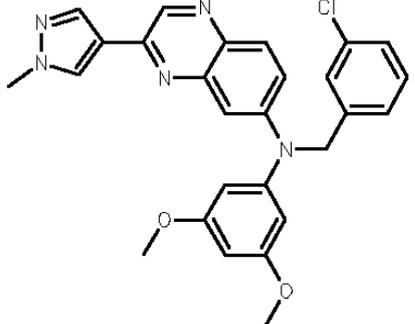
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>290;~B5</p>	<p>16;=B8</p>	<p>299;~B3/B4a</p>
		
<p>49;~B1</p>	<p>305;~Co5a</p>	<p>312;~B19</p>
		
<p>301;~Co3</p>	<p>61;=Co6</p>	<p>313;=B36</p>
		
<p>93;~Co3;;RMN;=B52*</p>	<p>306;~Co14</p>	<p>314;-Co14</p>

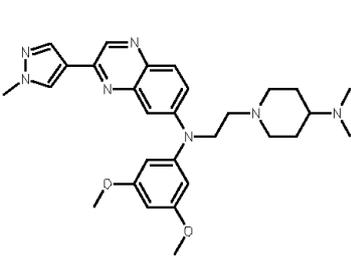
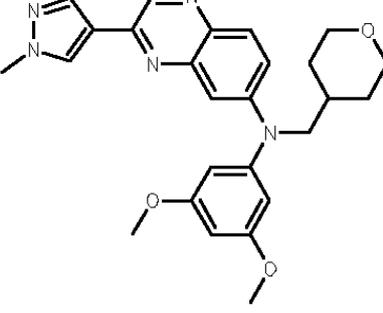
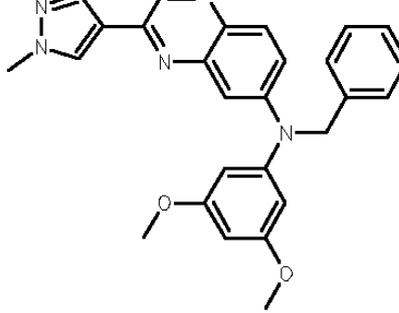
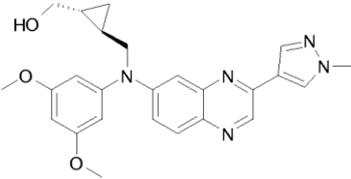
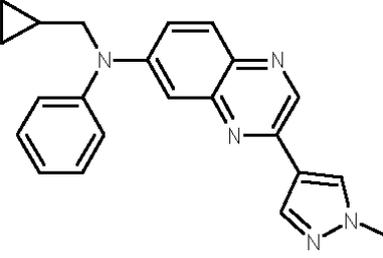
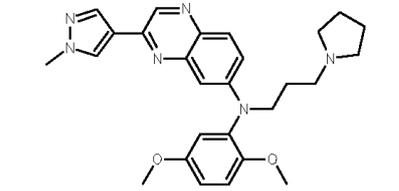
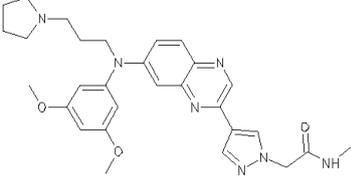
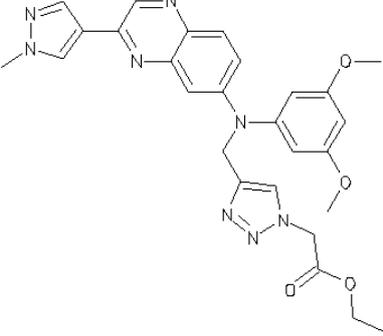
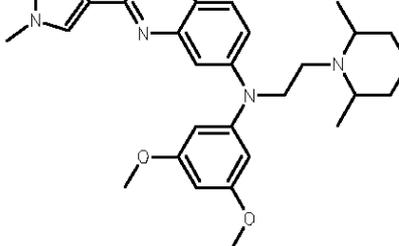
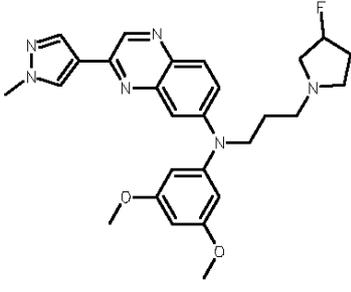
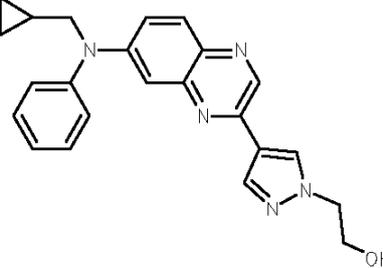
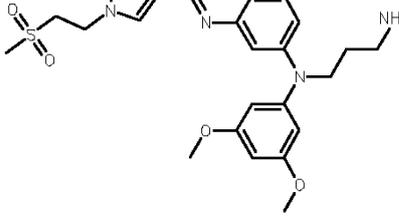
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>302;~B10</p>	<p>307;~Co14</p>	<p>30;=B21</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>303;~B3/B4a</p>	<p>308;~B10</p>	<p>38;~B29</p>
		
<p>304;~B10</p>	<p>310;~B5</p>	<p>315;~B10</p>
		
<p>123;=A9c/~B5</p>	<p>311;~Co1</p>	<p>48;=Co4</p>

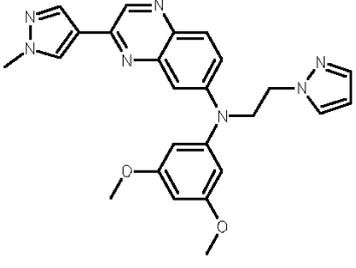
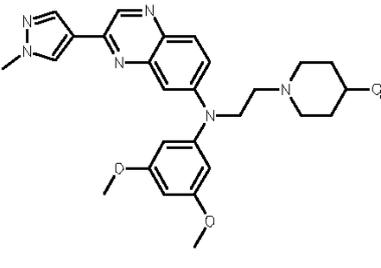
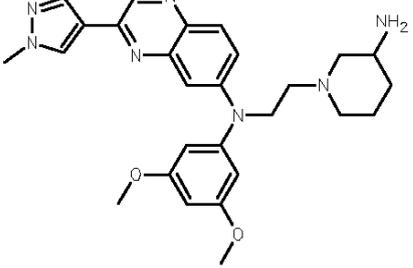
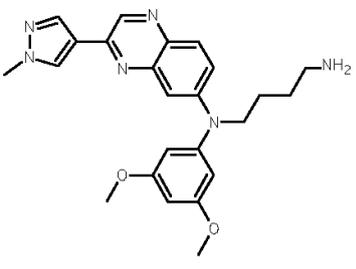
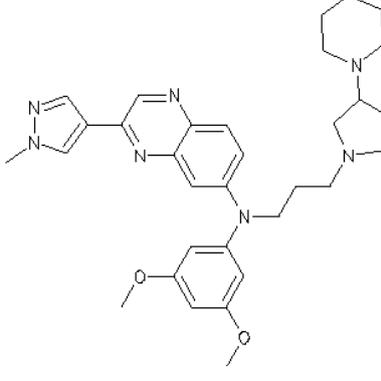
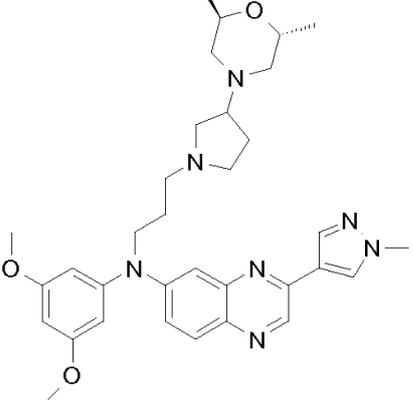
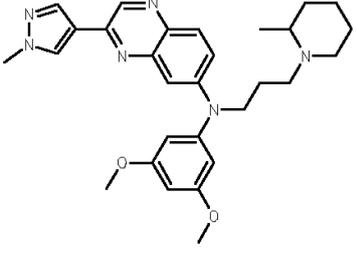
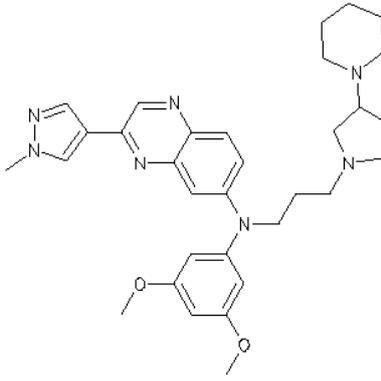
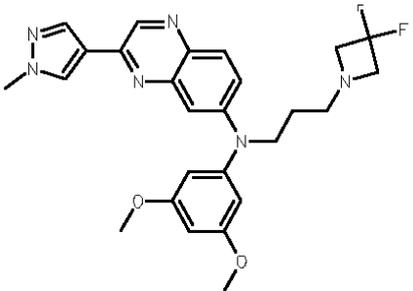
		
<p>316;~Co4</p>	<p>57;=Co5f</p>	<p>83;=Co20</p>
		
<p>317;~B3/B4a</p>	<p>323;~B9a</p>	<p>327;~B10</p>
		
<p>318;~Co1</p>	<p>85;=Co21</p>	<p>328;~B7</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>

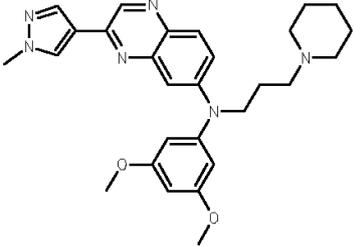
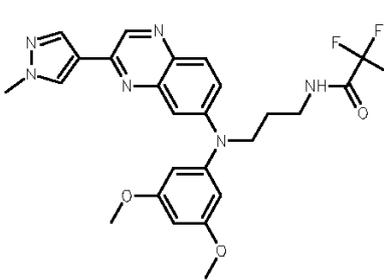
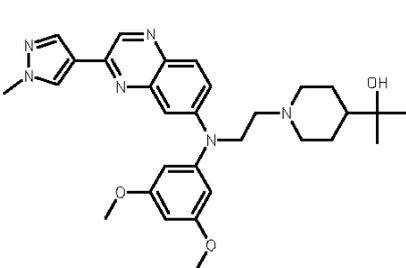
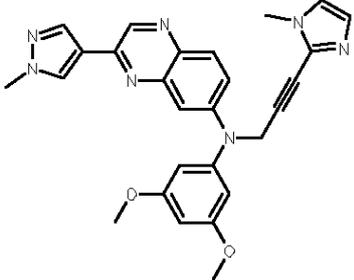
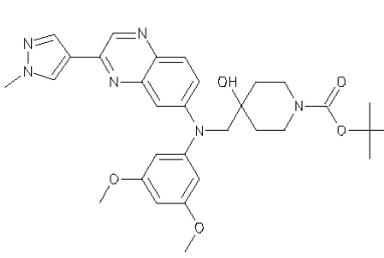
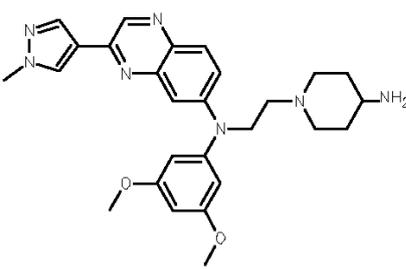
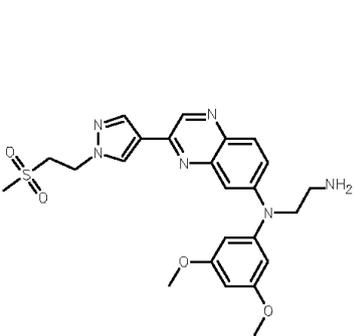
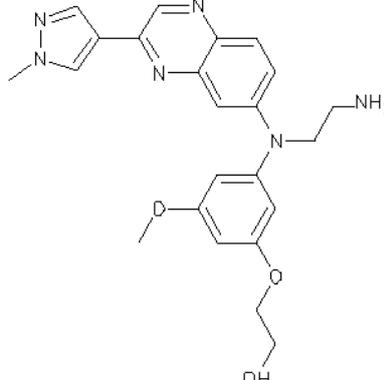
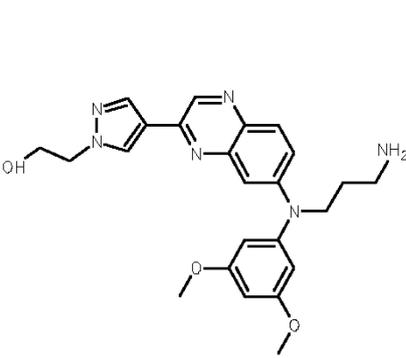
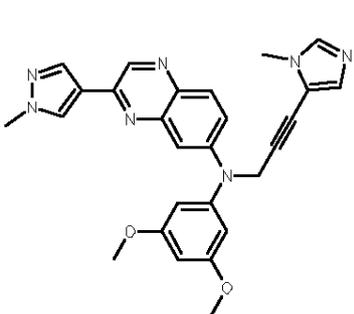
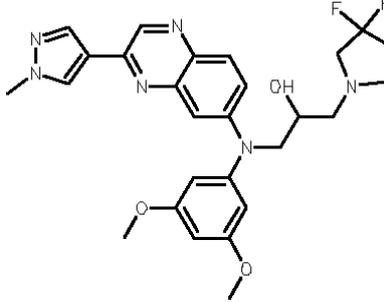
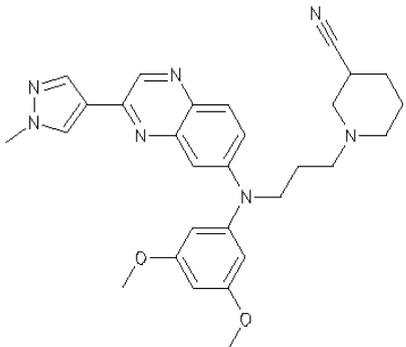
319;~B3/B4a	324;~B3/B4a	329;~B7
		 <p data-bbox="1109 739 1348 772">Como una sal de HCl</p>
320;~Co5f	325;~Co14	330;~B3/B4a
 <p data-bbox="255 1131 494 1164">Como una sal de HCl</p>		
321;~B7	86;=Co22	331;~B3/B4a
		 <p data-bbox="1109 1568 1348 1601">Como una sal de HCl</p>
322;~B5	326;~B19	332;~B3/B4a
 <p data-bbox="255 1982 494 2016">Como una sal de HCl</p>		

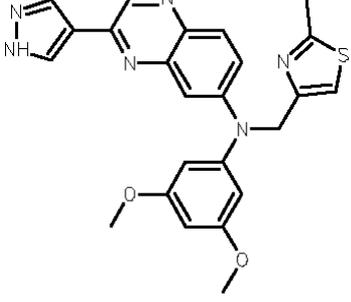
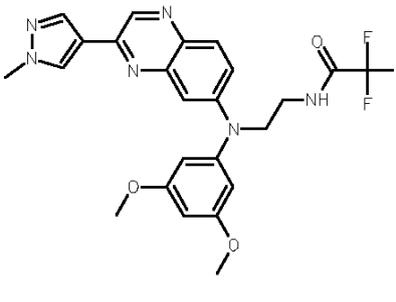
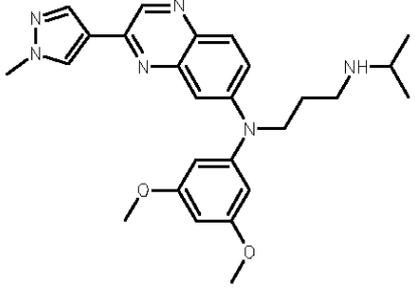
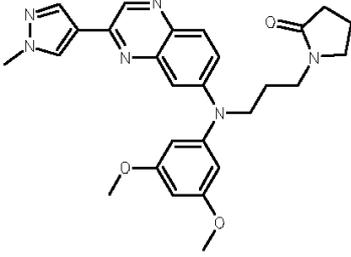
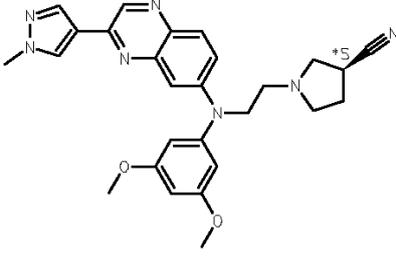
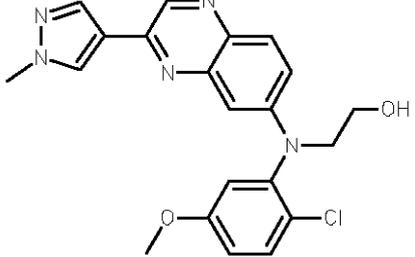
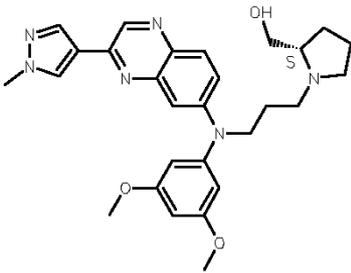
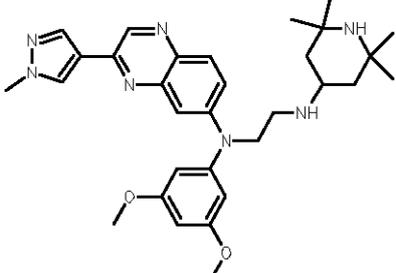
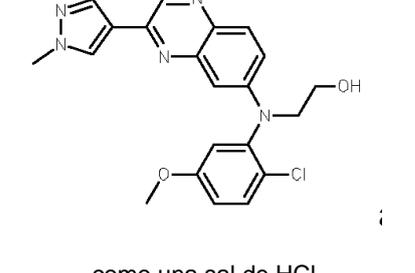
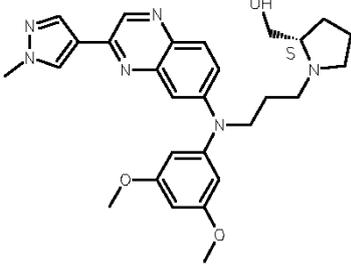
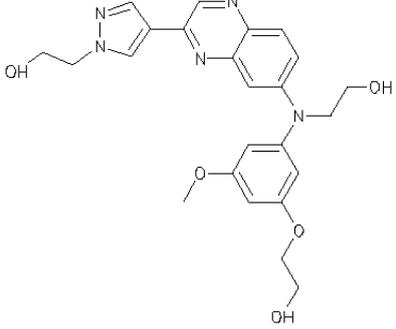
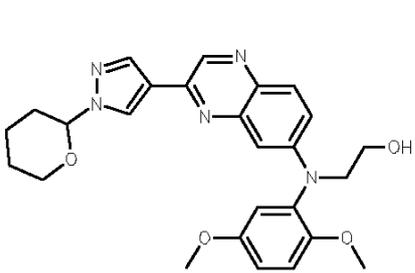
333;~Co8	339;~B10	343;~B3/B4a
		 <p data-bbox="1109 660 1348 694">Como una sal de HCl</p>
334;~Co14	32;=B23	344;=Co2A
	 <p data-bbox="670 1220 909 1254">Como una sal de HCl</p>	
335;~Co4	131;~B8;RMN*	31;=B22
		
336;~B5	90;~B5	345;~B14
		

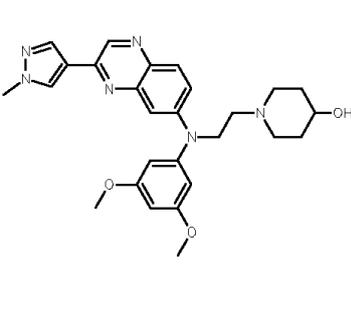
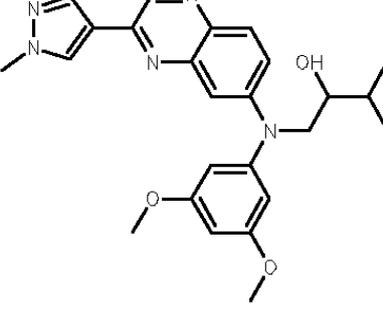
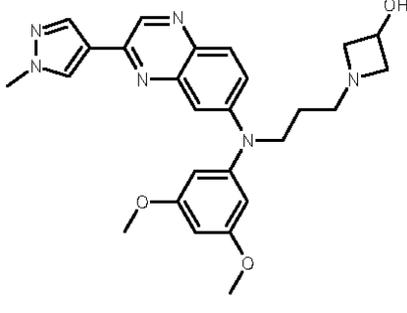
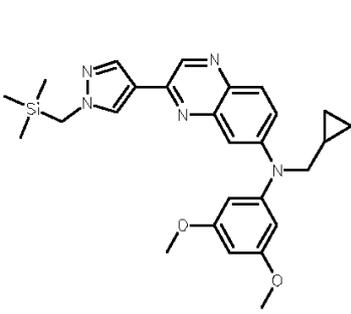
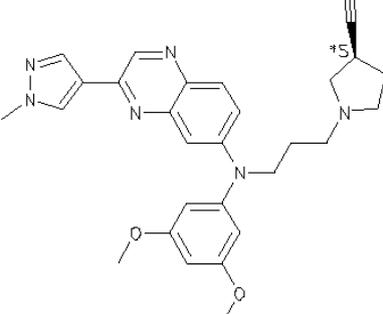
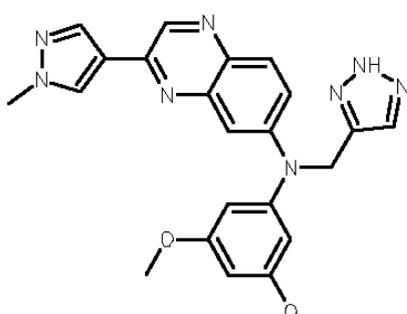
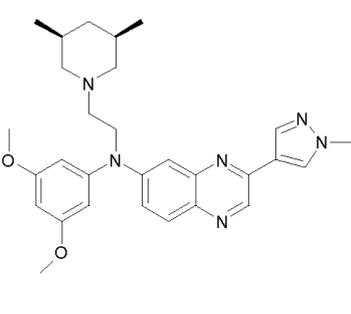
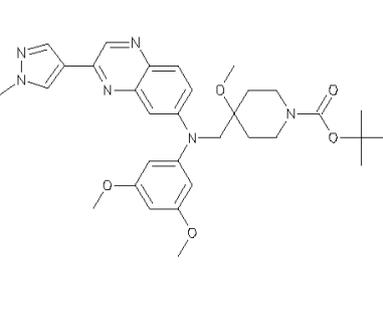
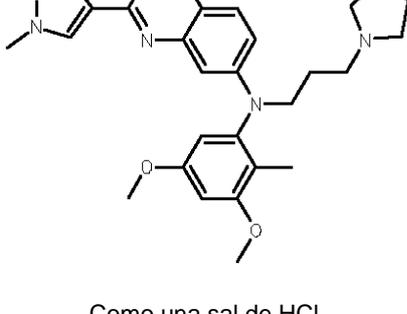
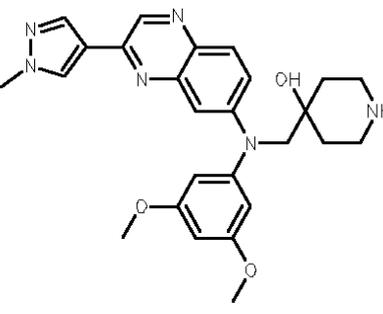
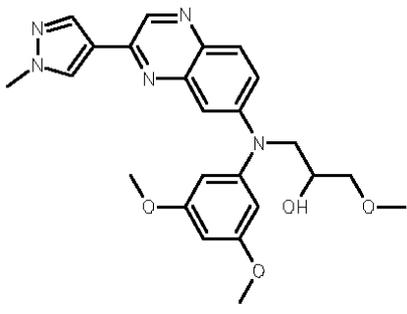
<p>337;~Co1</p> 	<p>340;~B14</p> 	<p>346;~B9</p>  <p>Como una sal de HCl</p>
<p>109;=Co36</p> 	<p>341;~Co5f</p>  <p>Como una sal de HCl</p>	<p>347;~B3/B4a</p>  <p>Como una sal de HCl</p>
<p>338;~Co1/Co3</p> 	<p>342;~B3/B4a</p> 	<p>348;~B3/B4a</p> 
<p>349;~B5</p> 	<p>354;~B5</p> 	<p>358;~B5</p> 

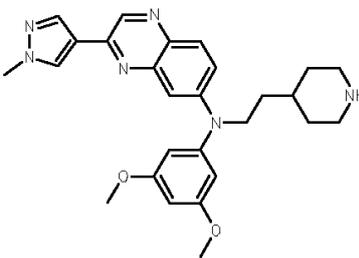
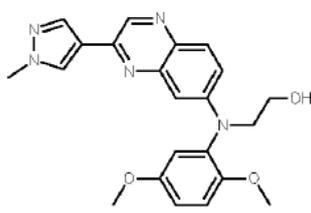
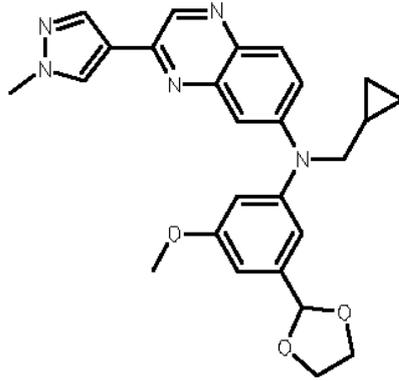
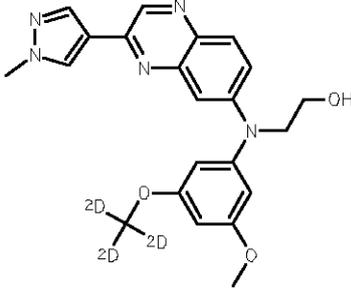
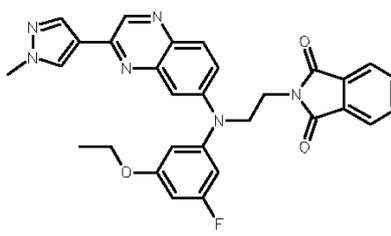
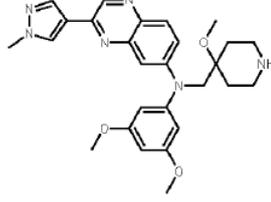
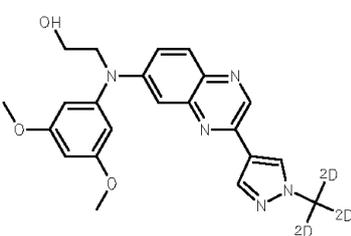
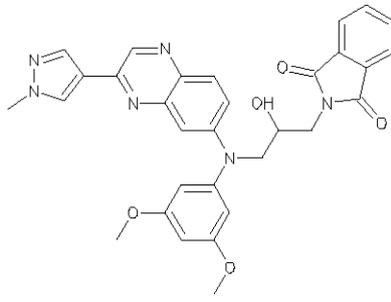
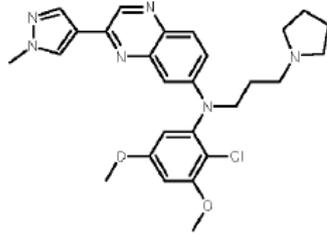
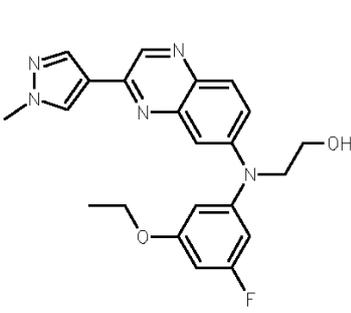
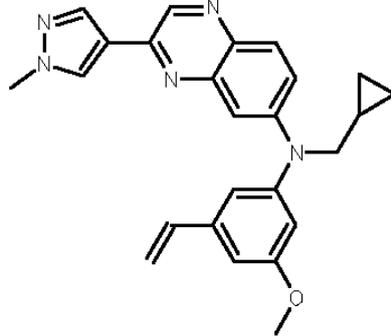
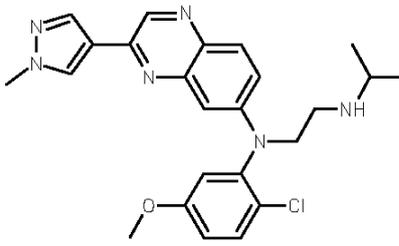
<p>350;~B3/B4a</p> 	<p>355;~B5</p> 	<p>359;~B5</p> 
<p>351;~B3/B4a</p> 	<p>356;~B5</p> 	<p>360;~B5</p>  <p>Como una sal de HCl</p>
<p>89;=Co24</p>	<p>53;=Co5c</p>	<p>361;~Co2</p>
		
<p>352;~B12</p>	<p>91;=Co25</p>	<p>362;~B3/B4a</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>87;=Co23</p>	<p>18;=B10</p>	<p>363;~Co3</p>

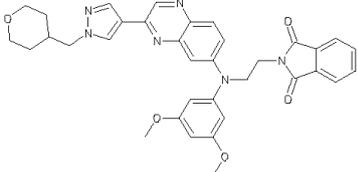
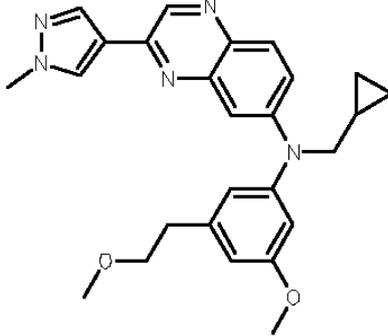
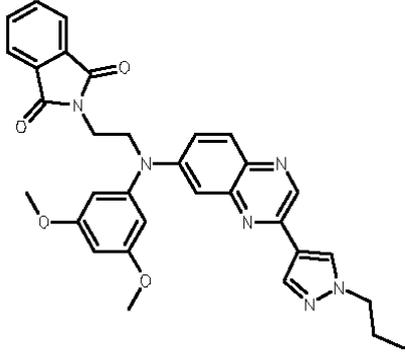
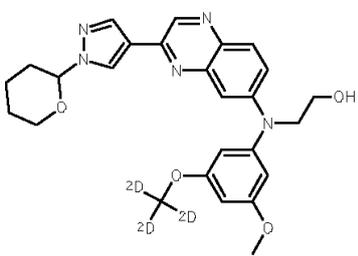
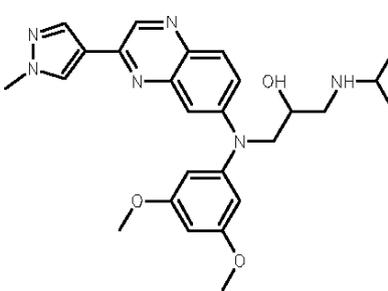
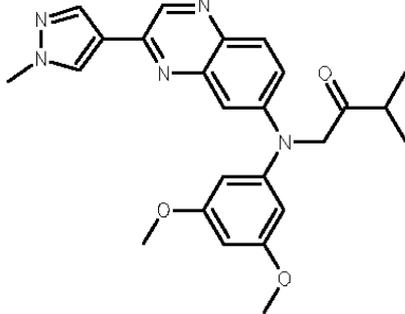
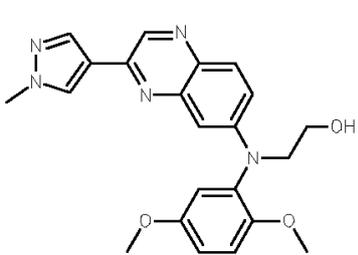
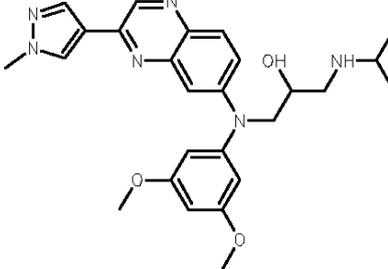
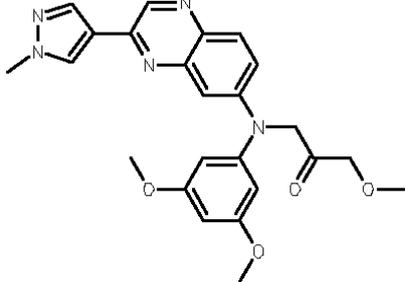
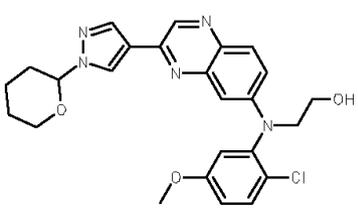
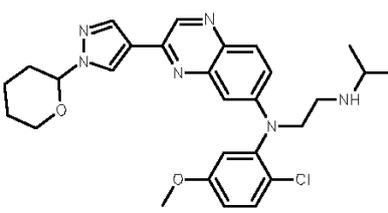
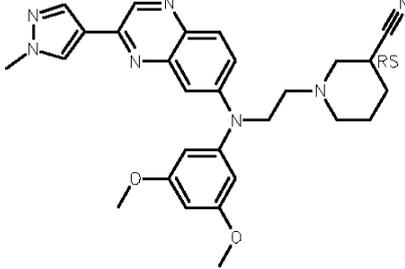
		
353;~B3/B4a	357;~B3/B4a	364;~B7
		 <p data-bbox="1114 1093 1348 1124">Como una sal de HCl</p>
365;~Co3	371;~B3/B4a	376;~B3/B4a
 <p data-bbox="255 1568 486 1599">Como una sal de HCl</p>	 <p data-bbox="670 1630 901 1662">Como una sal de HCl</p>	
366;~B3/B4a	372;~B3/B4a	377;~B3a

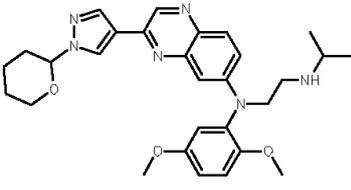
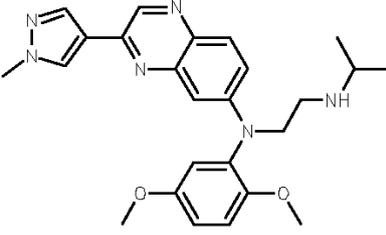
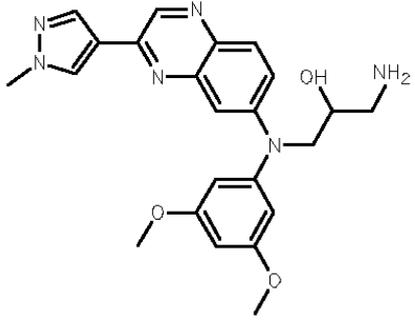
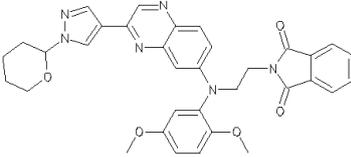
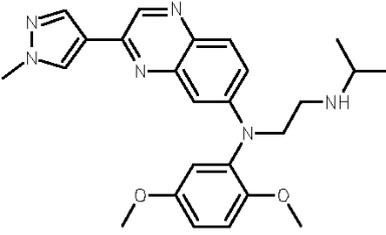
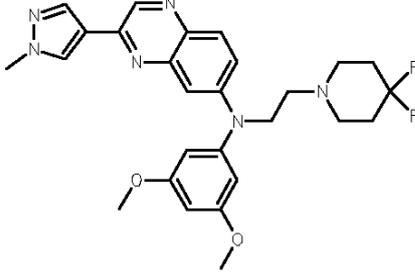
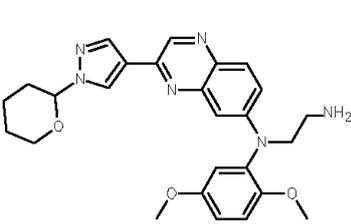
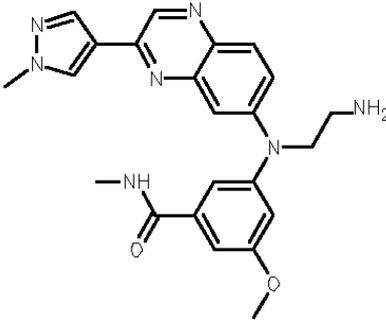
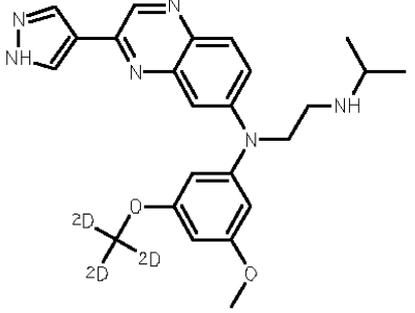
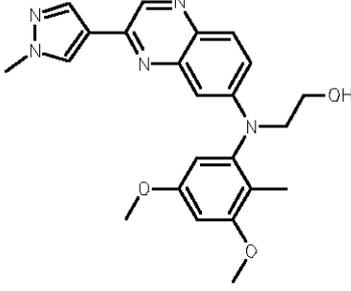
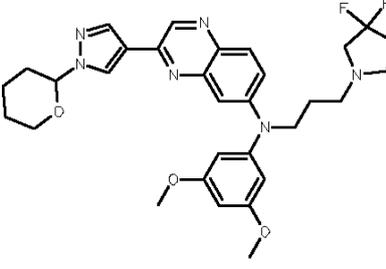
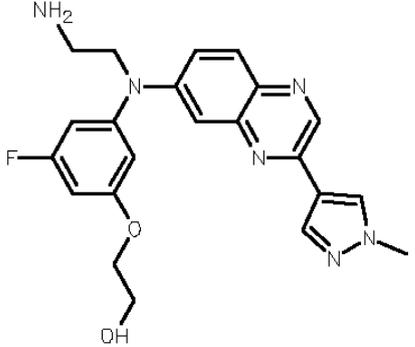
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>367;~B3/B4a</p>	<p>92;=Co26</p>	<p>378;~B3/B4a</p>
		
<p>300;=Co27</p>	<p>115;~B6</p>	<p>379;~B7</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>368;~Co3</p>	<p>373;~B15</p>	<p>380;~Co3</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>369;~Co27</p>	<p>374;~Co18</p>	<p>381;~B3/B4a</p>

		
<p>370;~B9b</p>	<p>375;~Co26</p>	<p>382;~Co2/B3/B4a</p>
		
<p>132;~B3/B4a;RMN*</p>	<p>133;~B3a;RMN*</p>	<p>392;~B1/B2a/B3/B4a</p>
		 <p>como una sal de HCl</p>
<p>108;~B3/B4a</p>	<p>386;~B3/B4a</p>	<p>393;~B1/B2a/B3/B4a</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>383;~B3/B4a</p>	<p>387;~B8</p>	<p>394;~B1/B2a</p>

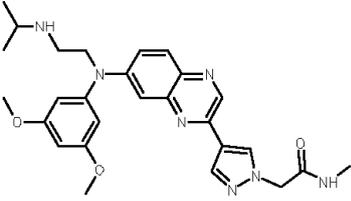
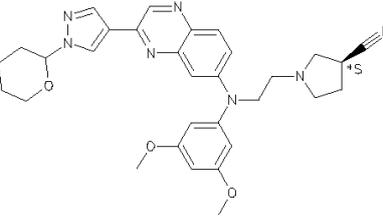
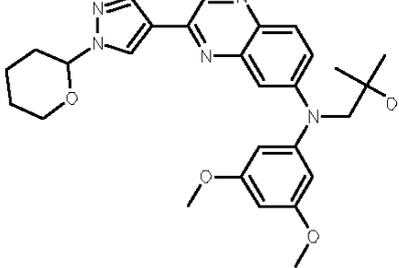
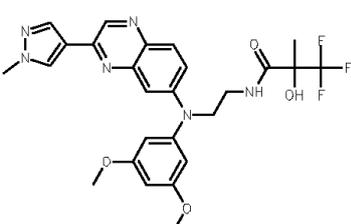
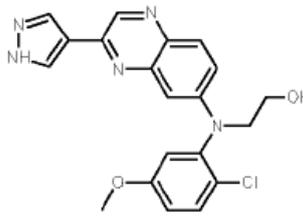
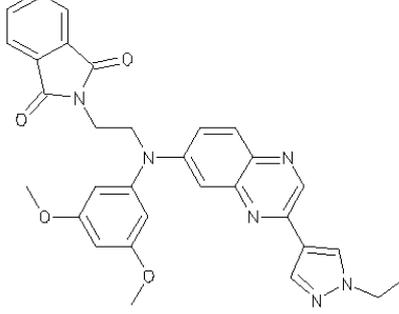
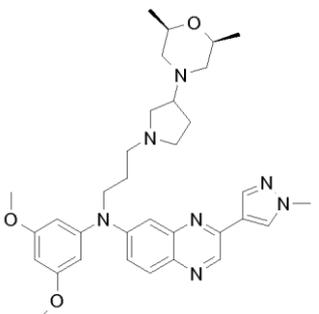
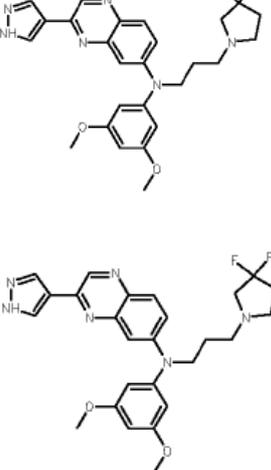
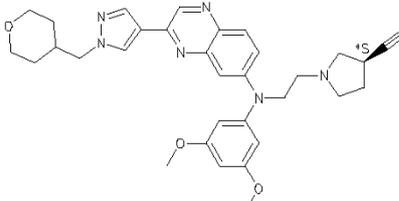
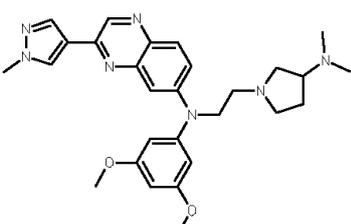
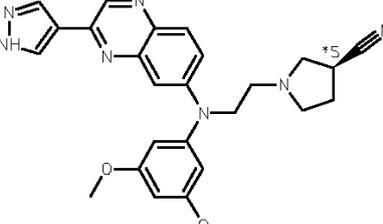
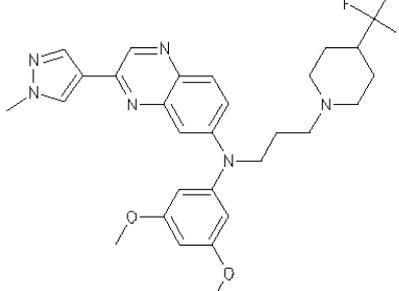
		
384;~B3/B4a	389;~B6	395;~B3a
		
385;~Co5c	390;~B3a Como una sal de HCl	94;=Co28
		
39;=B30	114;=Co39	396;~Co2 Como una sal de HCl
		
40;=B30 Como una sal de HCl	391;~Co12	397;~B6

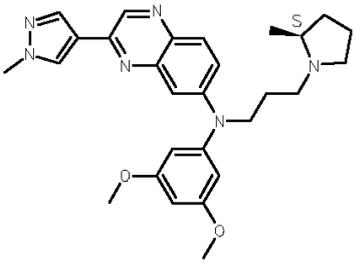
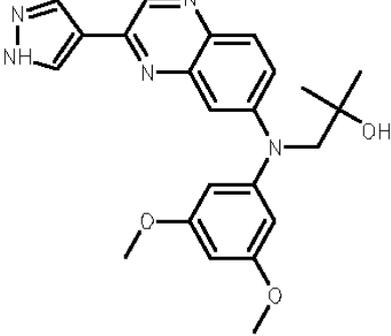
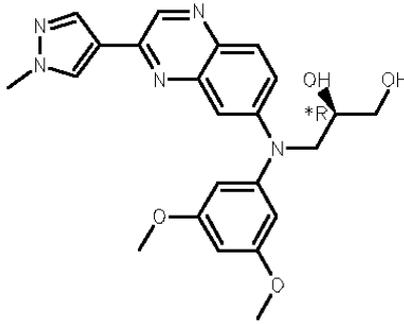
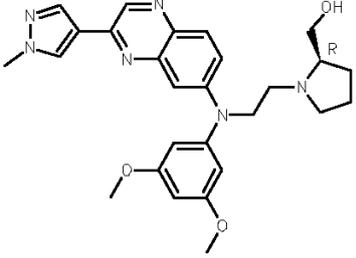
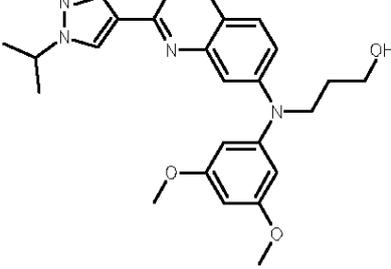
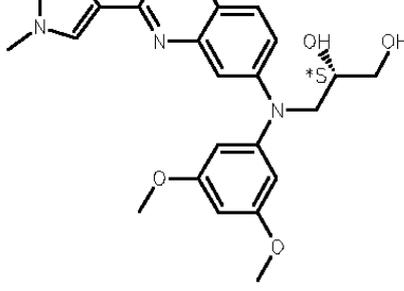
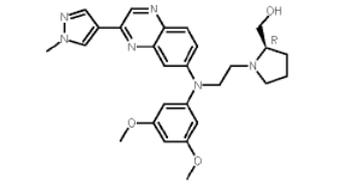
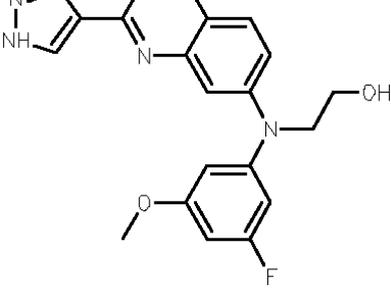
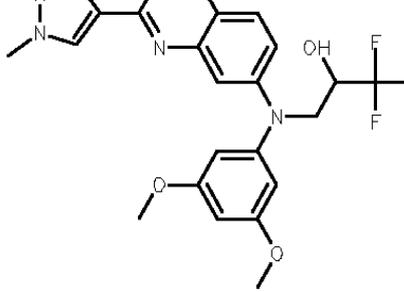
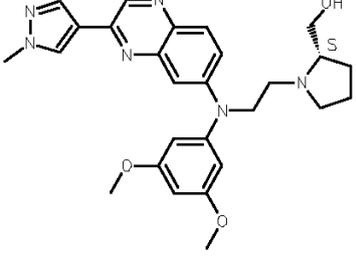
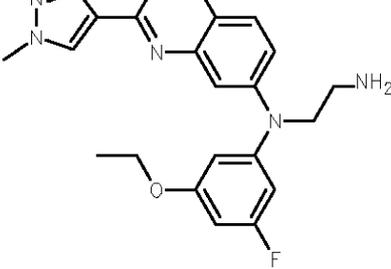
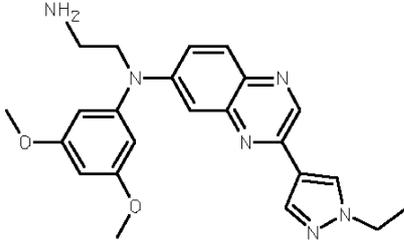
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>398;~Co12</p>	<p>405;~B1/B2a/B3/B4a</p>	<p>411;~B13</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>399;~B1/B2a</p>	<p>406;~B3/B4a</p>	<p>412;~Co12</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>400;~B1/B2a</p>	<p>124;~B6/Co18</p>	<p>413;~Co2</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>401;~B1/B2a</p>	<p>407;~B5</p>	<p>414;~B3/B4a</p>

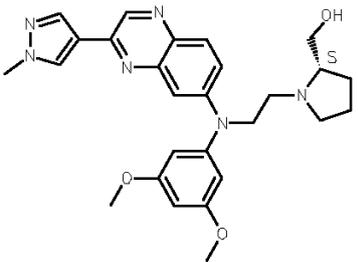
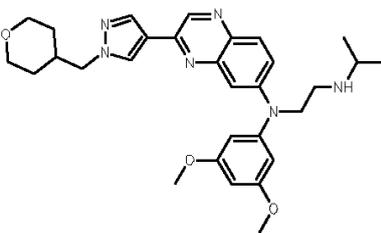
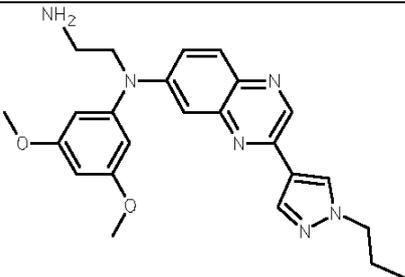
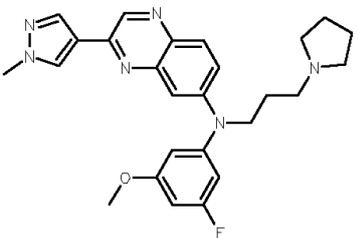
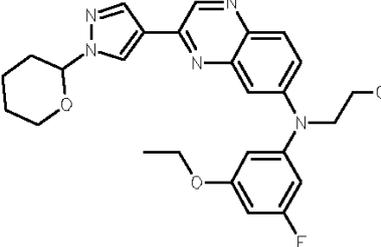
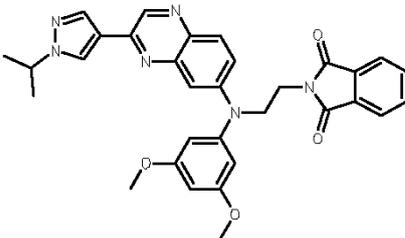
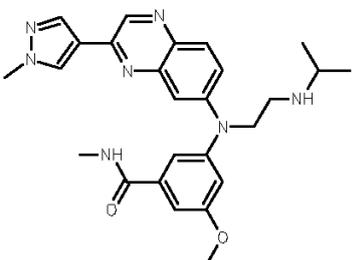
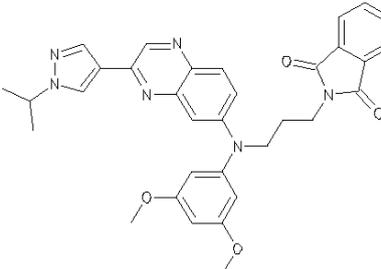
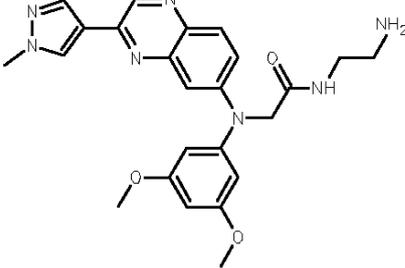
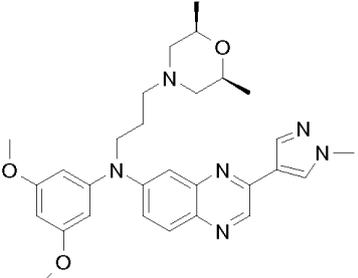
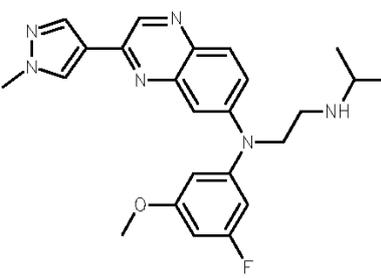
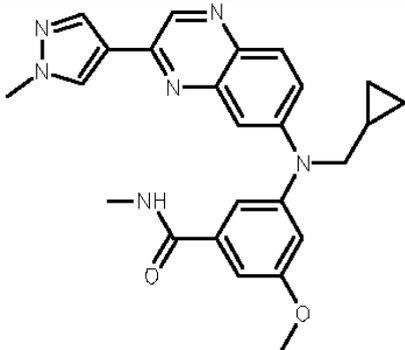
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>402;~Co5a</p>	<p>408;~B5</p>	<p>415;~Co5a</p>
		
<p>403;~B1/B2a</p>	<p>409;~Co18</p>	<p>416;~Co38</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>404;~B1/B2a/B3/B4a</p>	<p>410;~Co18</p>	<p>417;~Co38</p>
		
<p>418;~B1/B2a</p>	<p>425;~B3/B4a</p>	<p>430;~B3/B4a</p>

		
419;~B3/B4a	426;~B3/B4a	125;~Co3
	 <p data-bbox="670 940 901 974">Como una sal de HCl</p>	
420;~□B3/B4a	427;~□B3/B4a	431;~B3a/B3/B4a
		 <p data-bbox="1117 1411 1348 1444">Como una sal de HCl</p>
421;~Co3	428;~Co3	432;~Co1
		
422;~B1/B2a/B3/B4a	6;~B3a	433;~B15

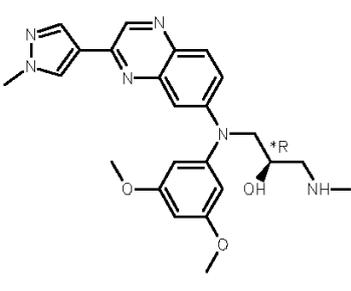
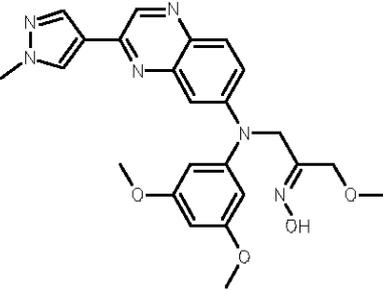
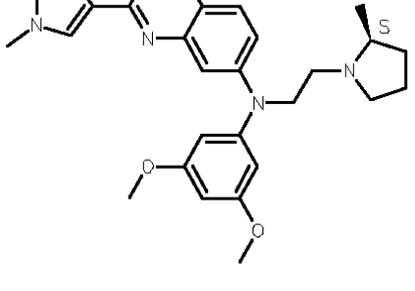
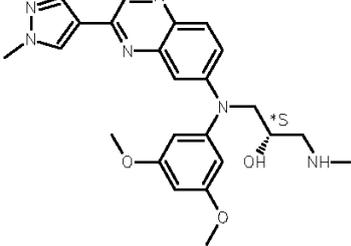
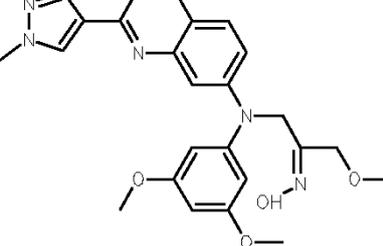
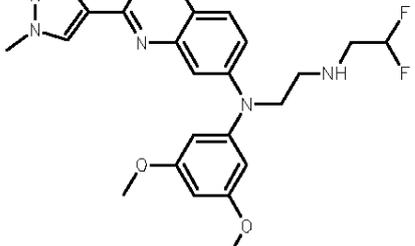
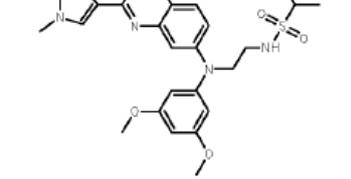
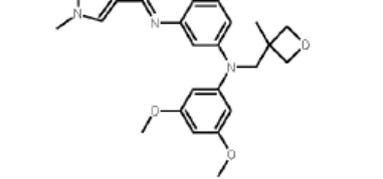
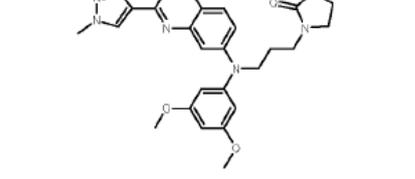
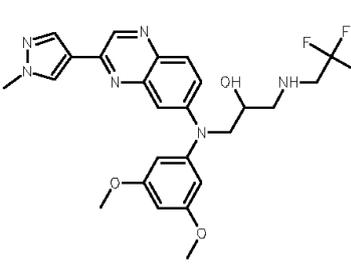
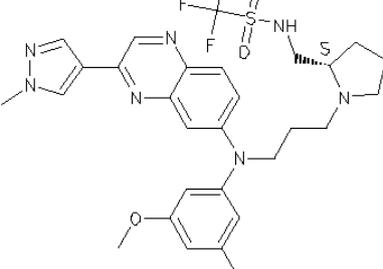
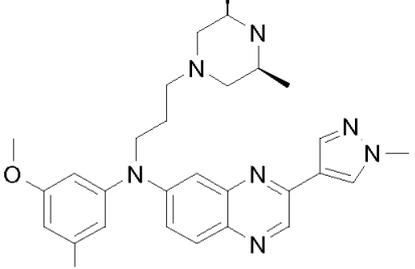
<p>423;~B1/B2a/B3/B4a</p>	<p>34;=B25</p>	<p>434;~Co24</p>
<p>como una sal de HCl</p>		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>424;~B1/B2a/B3/B4a</p>	<p>429;~B5</p>	<p>435;~Co1</p>
	<p>Como una sal de HCl</p>	
<p>5;=B1a/B4a/b; RMN*</p>	<p>440;~Co1</p>	<p>447;~Co4</p>
<p>Como una sal de HCl</p>	<p>Como una sal de HCl</p>	<p>Como una sal de HCl</p>
<p>436;~Co3</p>	<p>441;~B3/B4a</p>	<p>448;~B3/B4a</p>

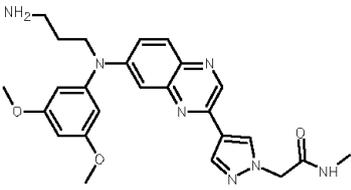
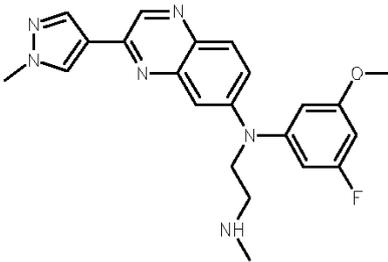
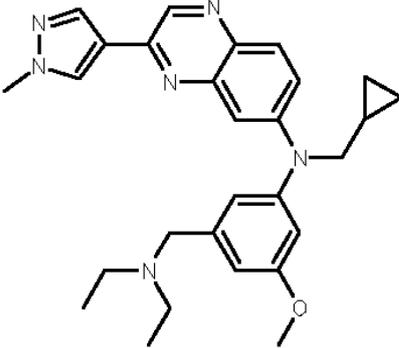
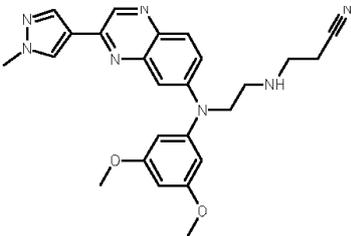
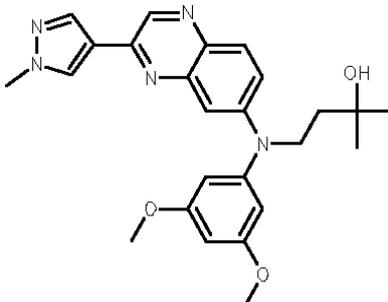
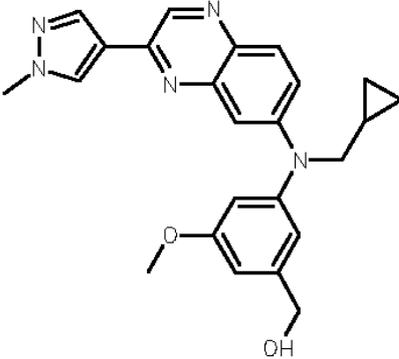
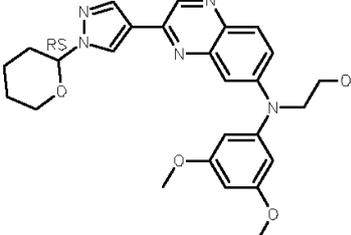
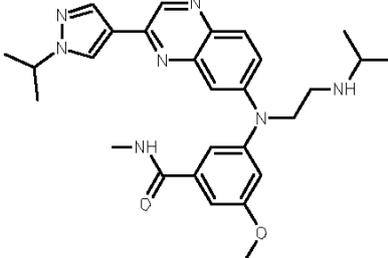
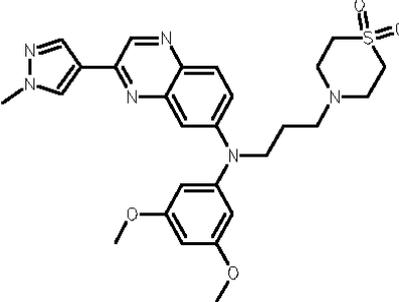
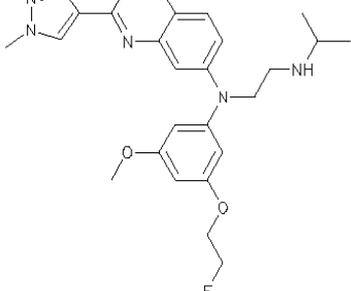
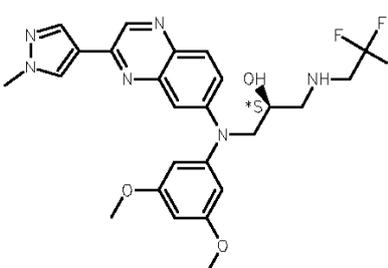
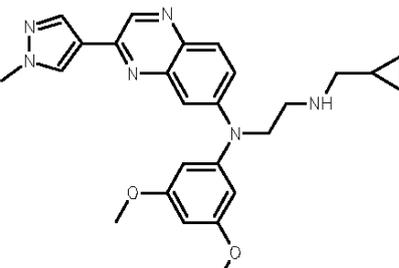
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>134;~B3/B4a;RMN*</p>	<p>446;~B3/B4a</p>	<p>461;~B6</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>454;~Co29</p>	<p>453;~Co1</p>	<p>462;~Co5c</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>y</p> <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>455;~B3/B4a</p>	<p>44a and 44 ;=Co1</p>	<p>463;~Co5a</p>
		

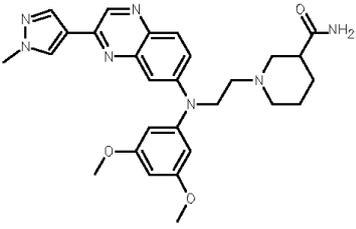
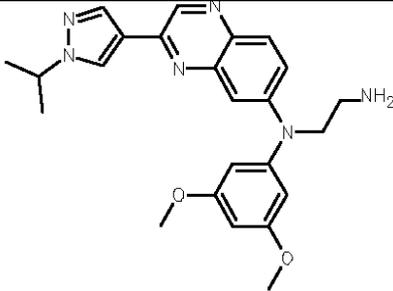
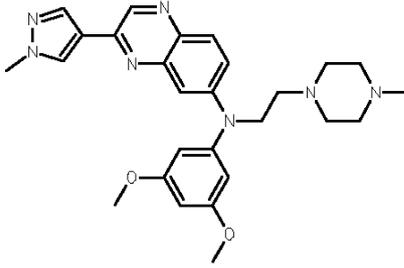
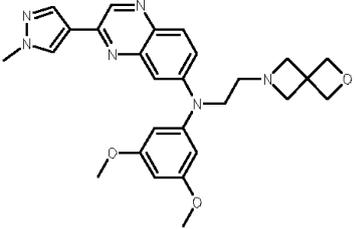
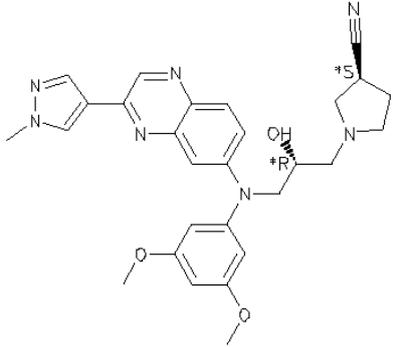
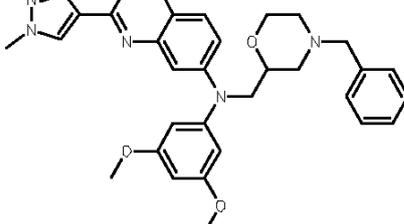
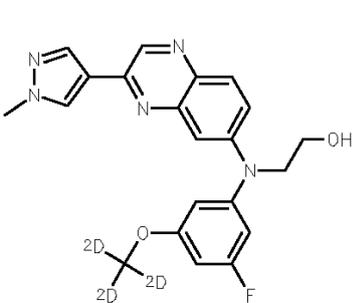
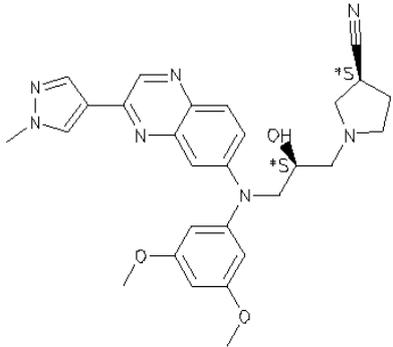
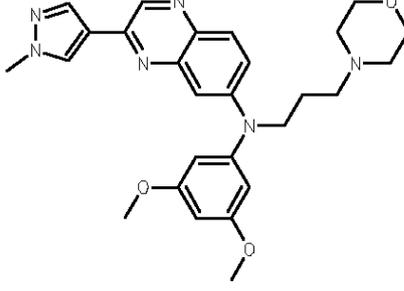
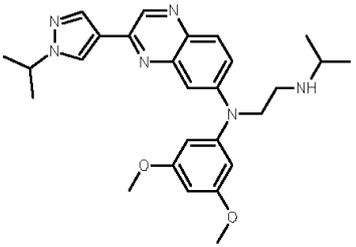
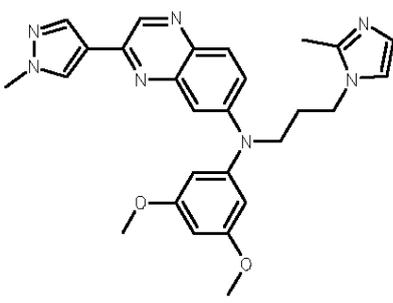
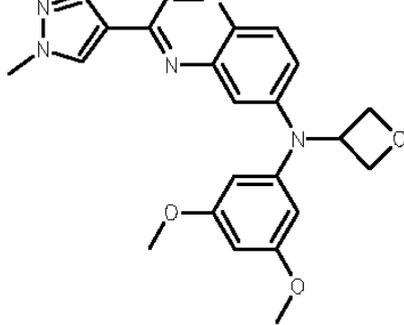
 <p>Como una sal de HCl</p>		
469; ~B3/B4a	475; ~Co1	97; =Co31/~Co15
		
470; ~B3/B4a	476; ~B1/B2a	98; =Co31/~Co15; RMN*
 <p>Como una sal de HCl</p>		
471; ~B3/B4a	477; ~Co1	481; ~B6
		
472; ~B3/B4a	478; ~Co3	482; ~Co3

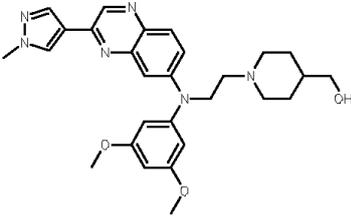
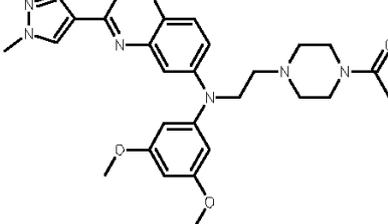
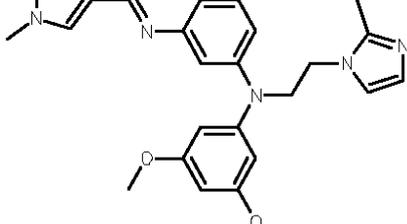
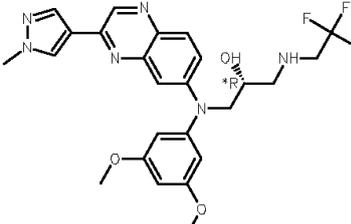
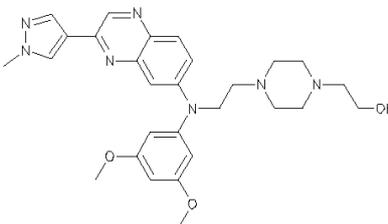
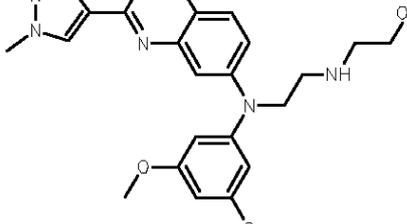
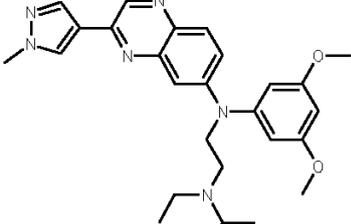
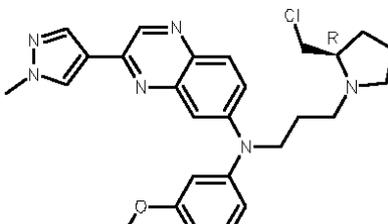
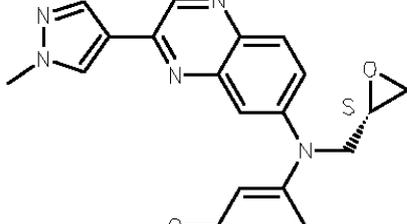
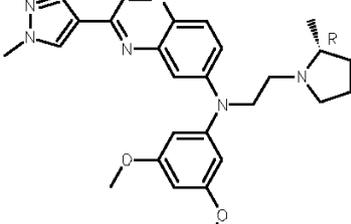
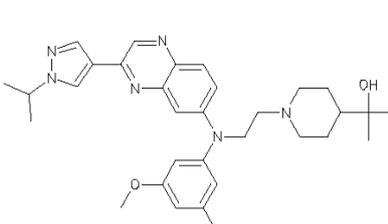
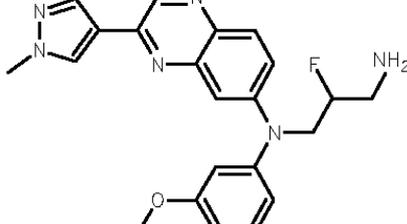
 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>473;~B3/B4a</p>	<p>136;~B3/B4a;RMN*</p>	<p>483;~Co3</p>
 <p>484;~B5</p>	 <p>491;~B1/B2a</p>	 <p>497;~B3/B4a</p>
 <p>485;~B3/B4a</p>	 <p>492;~B3/B4a</p>	 <p>Como una sal de HCl</p> <p>119;=Co41b</p>
 <p>486;~B5</p>	 <p>493;~B3/B4a</p>	 <p>498;~B5b-1</p>

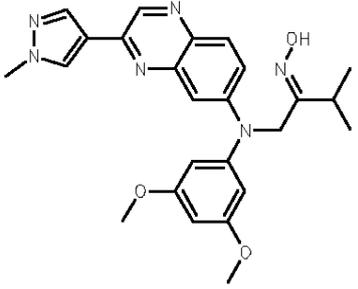
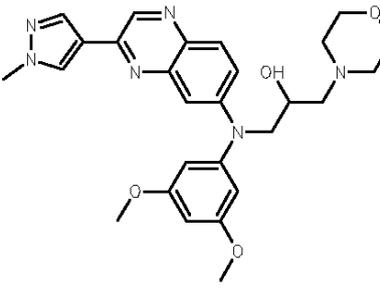
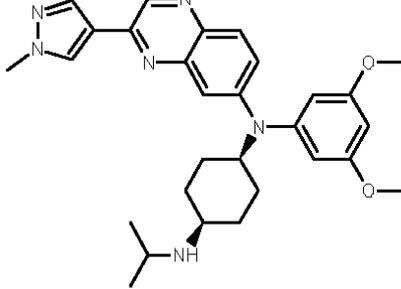
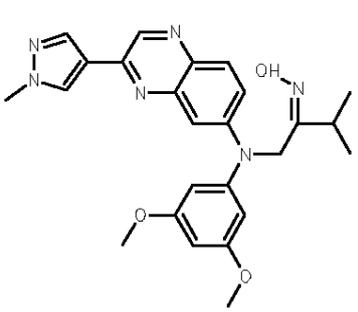
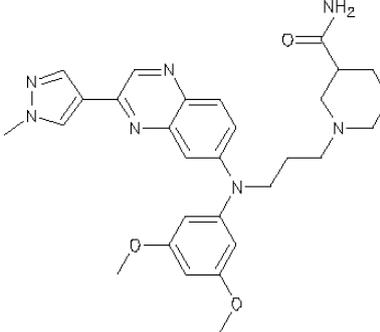
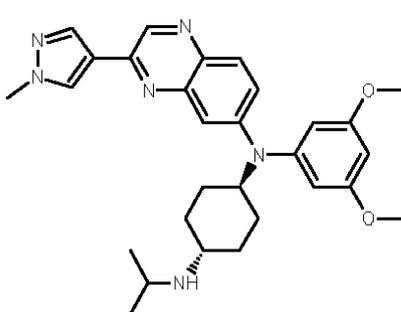
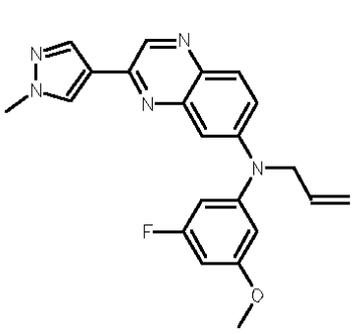
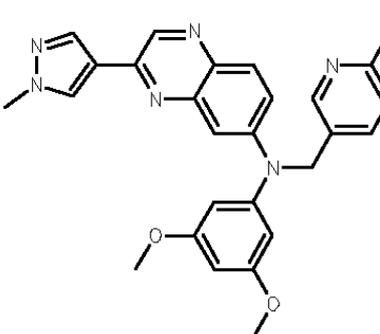
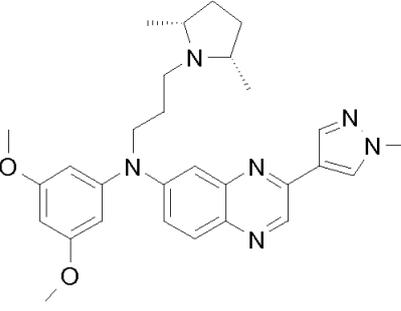
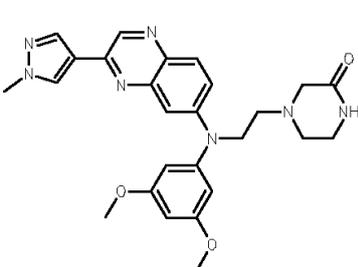
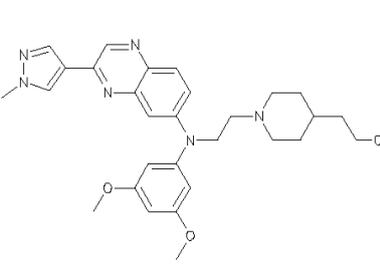
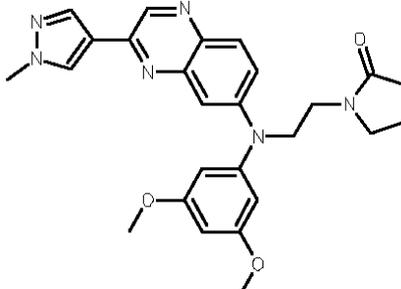
487;~B3/B4a	494;~Co3	99;=Co32;RMN*
488;~Co3	495;~B5	138;~B5b-1;RMN*
489;~B3a	137;~Co1;RMN*;=B49 Como una sal de HCl	499;~Co5 Como una sal de HCl
490;~Co18 Como una sal de HCl	496;~B3/B4a	500;~B1/B2a

		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>501;~Co18</p>	<p>506;~Co19</p>	<p>512;~B3/B4a</p>
		
<p>502;~Co18</p>	<p>507;~Co19</p>	<p>513;~B3/B4a</p>
		
<p>503;~Co4</p>	<p>508;~B5</p>	<p>514;~B3/B4a</p>
		
<p>139;~Co18;;RMN*</p>	<p>509;~B3a</p>	<p>515;~B3/B4a</p>

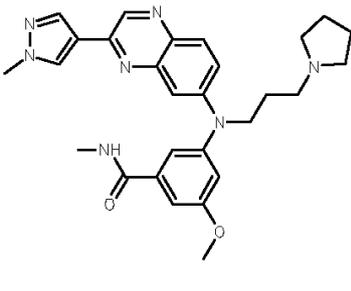
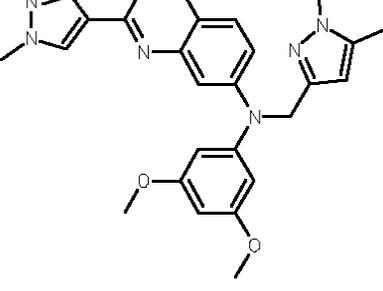
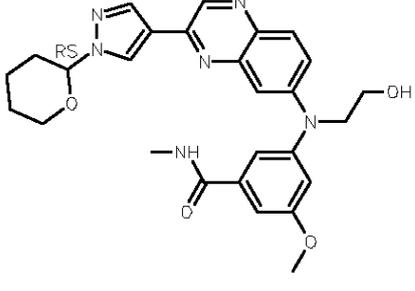
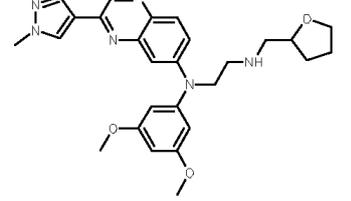
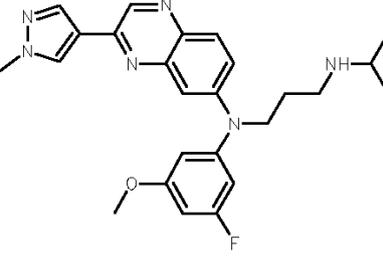
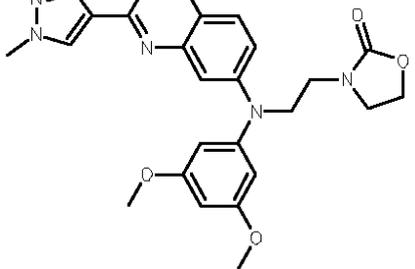
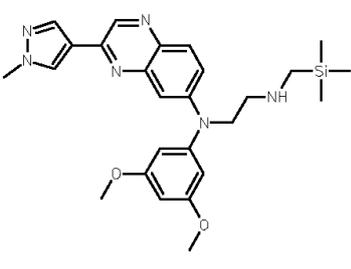
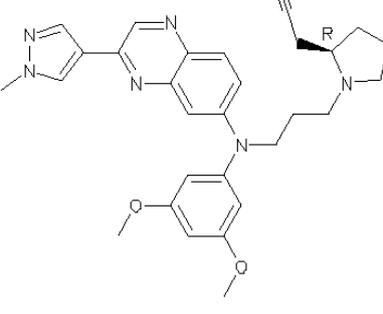
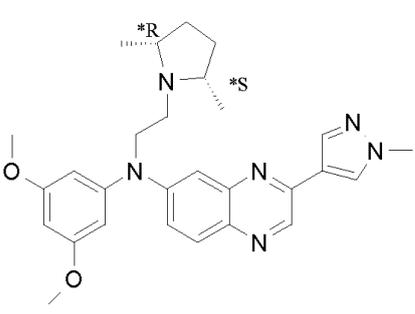
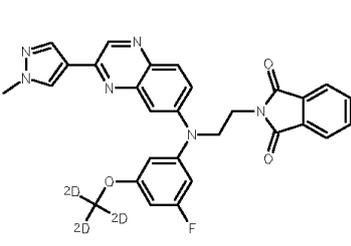
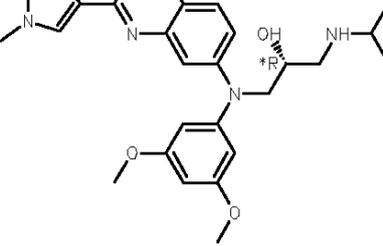
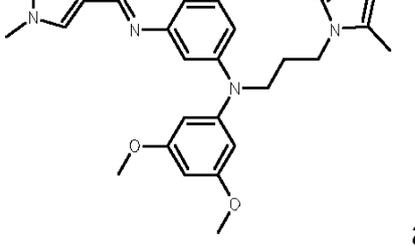
		
504;~B25	510;~B3/B4a	516;~B5
		
140;~B3/B4a;RMN*	141;~B5/B1/B2a;RMN*	35;=B26
		
505;~B1/B2a	511;~B3/B4a;	517;~B3/B4a
 <p data-bbox="255 1926 494 1960">Como una sal de HCl</p>		
518;~B3/B4a	142;~Co18;RMN*	529;~B3a

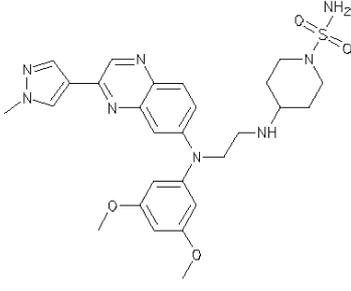
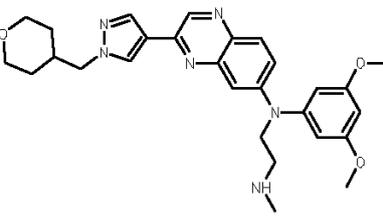
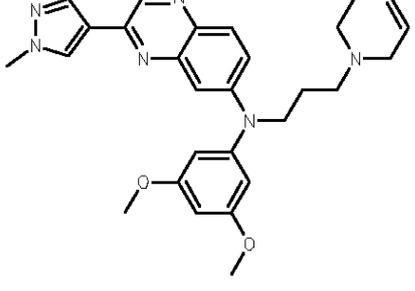
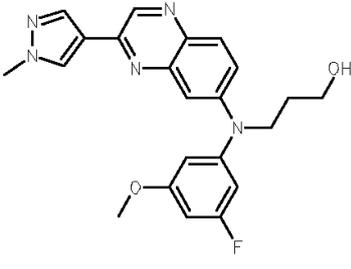
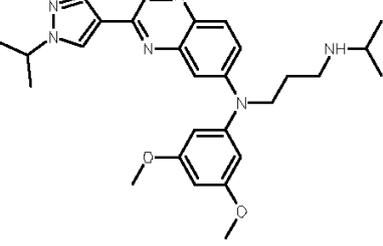
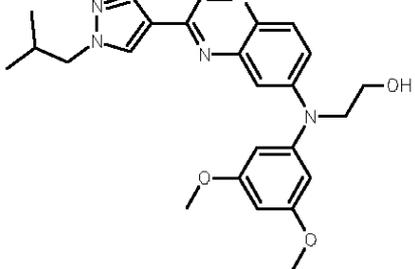
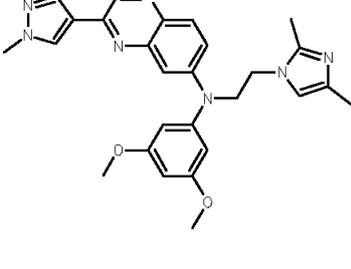
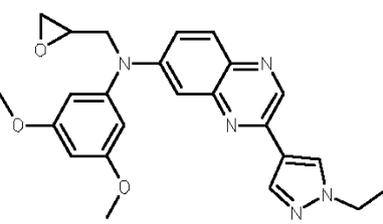
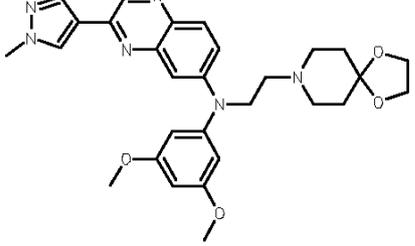
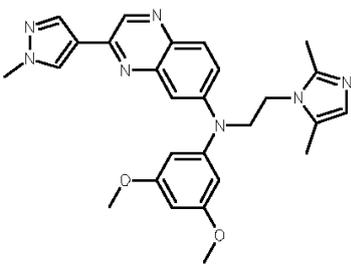
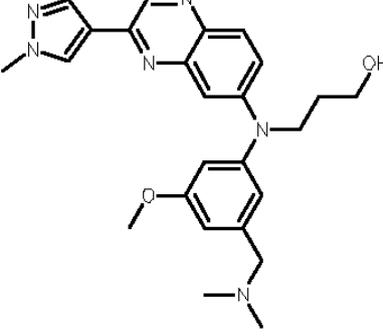
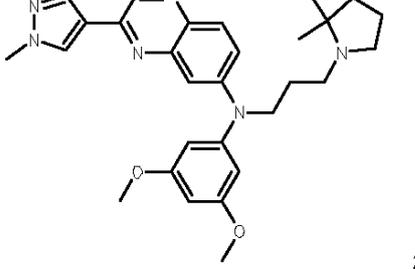
		
<p>519; ~B3/B4a</p>	<p>524; ~Co3</p>	<p>530; ~B3/B4a</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>102; ~Co34</p>	<p>525; ~Co18</p>	<p>10; ~B5a</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>520; ~B1/B2a</p>	<p>526; ~Co18</p>	<p>531; ~B3/B4a</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		

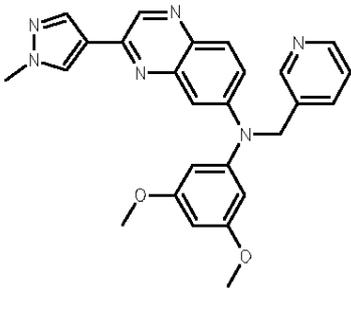
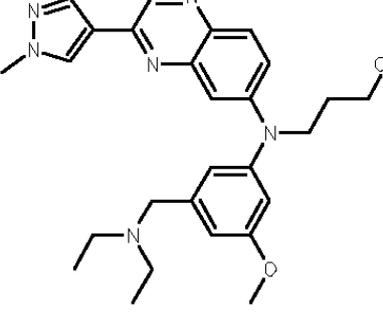
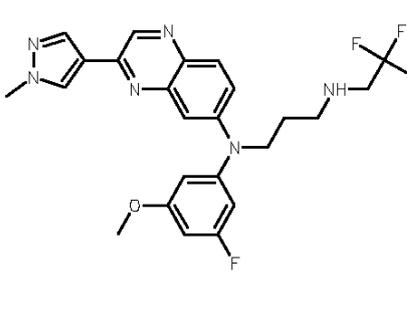
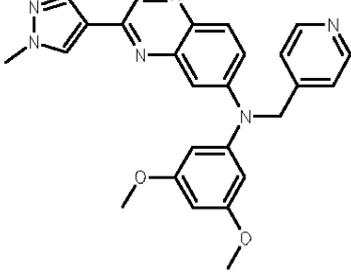
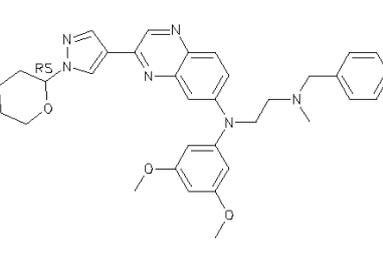
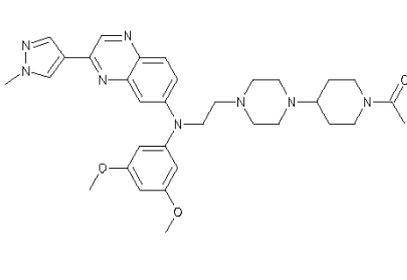
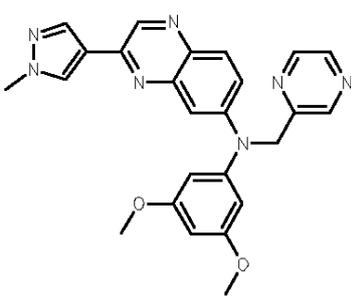
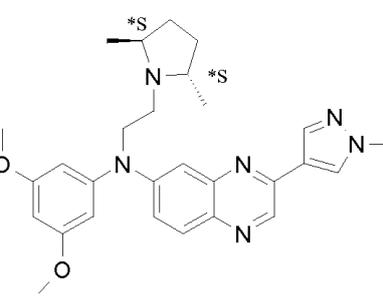
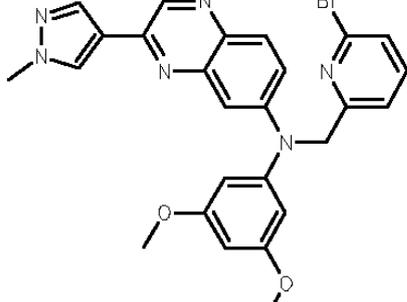
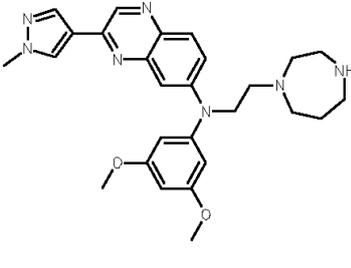
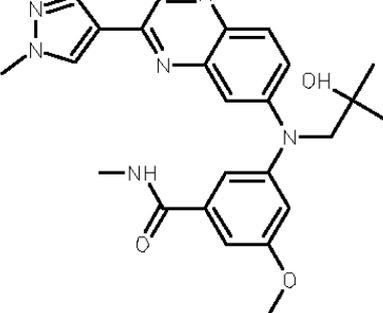
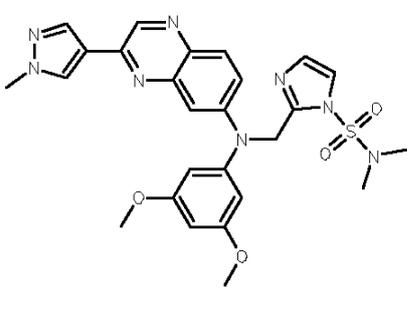
<p>521;~B3/B4a</p> 	<p>527;~Co2</p> 	<p>36;=B27</p> 
<p>522;~B3/B4a</p> 	<p>143;~B3/B4a;RMN*</p> 	<p>532;~B3/B4a</p> 
<p>523;~Co18</p>  <p>Como una sal de HCl</p>	<p>528;~B3/B4a</p> 	<p>533;~B3a</p> 
<p>534;~B3a</p>  <p>Como una sal de HCl</p>	<p>104;~A5</p> 	<p>545;~B5</p> 
<p>535;~B3/B4a</p>	<p>603;~B3/B4a</p>	<p>41;= B31</p>

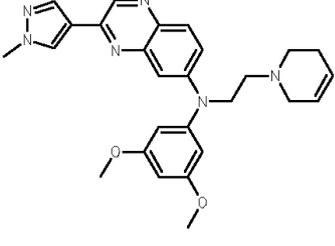
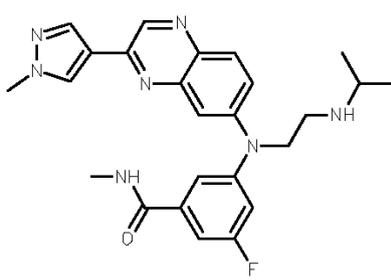
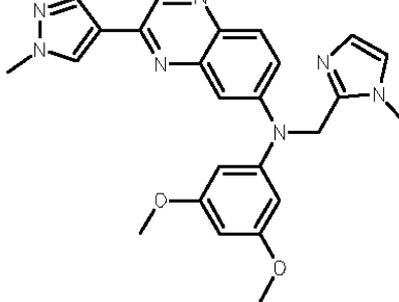
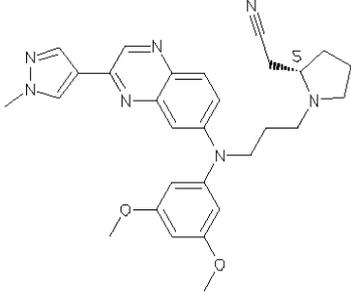
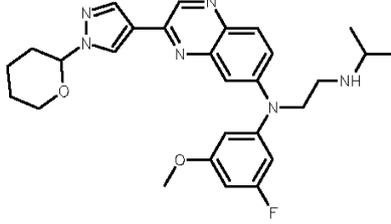
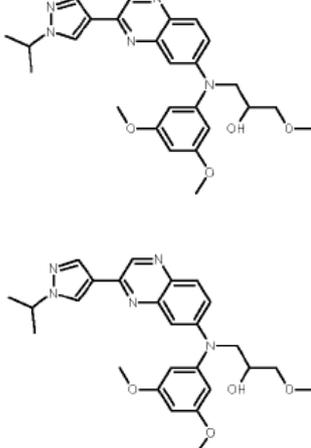
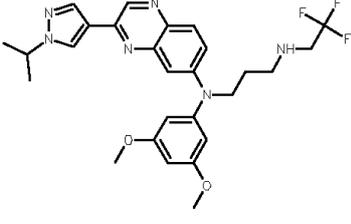
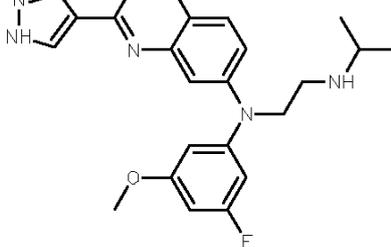
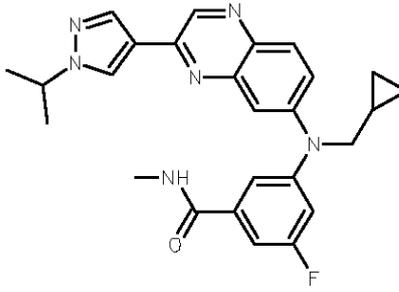
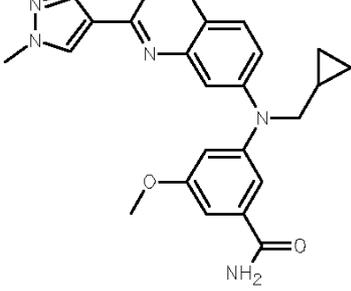
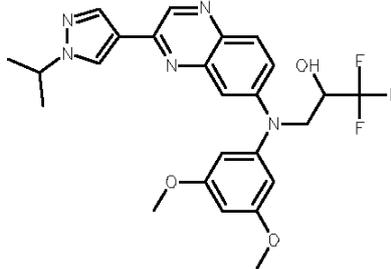
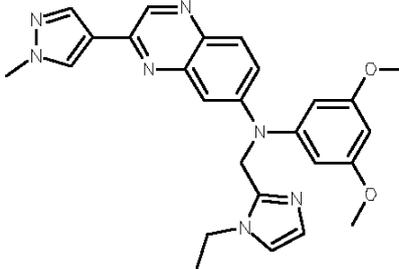
		
536;~Co19	540;~Co18	33;=B32
		
537;~Co19	541;~B3/B4a	43;=B32
		 <p data-bbox="1114 1429 1348 1458">Como una sal de HCl</p>
538;~B5	542;~B5	546;~B3/B4a
		
144;~B3/B4a;RMN*	543;~B3/B4a	547;~B3/B4a

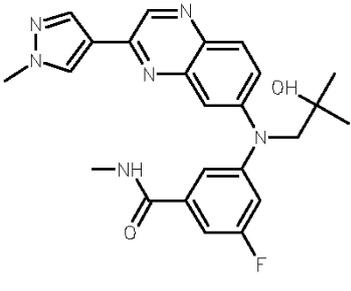
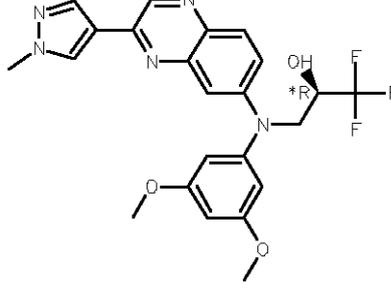
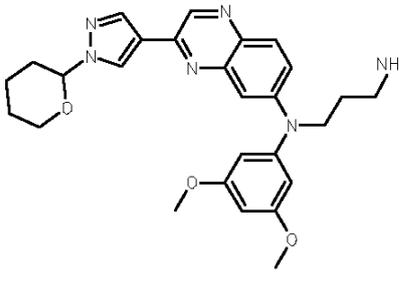
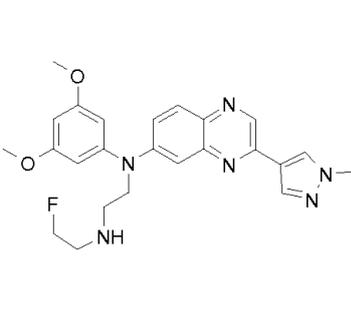
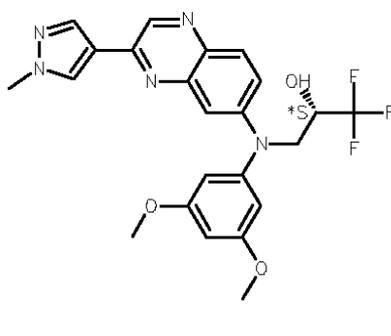
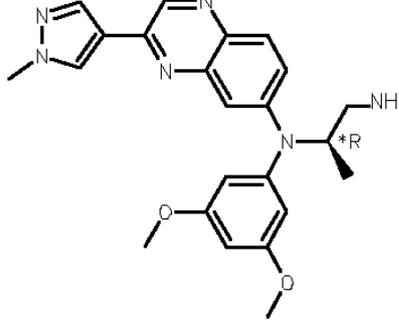
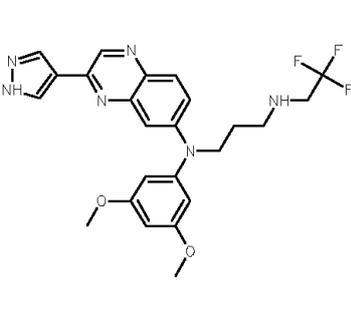
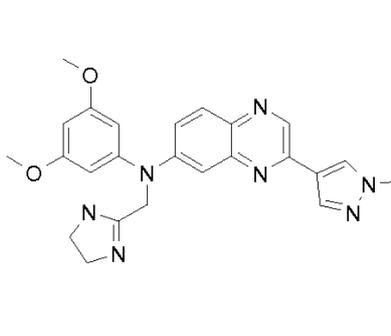
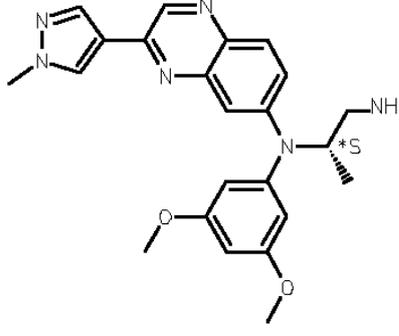
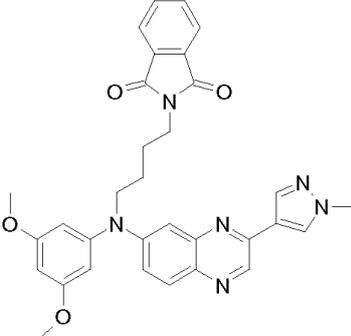
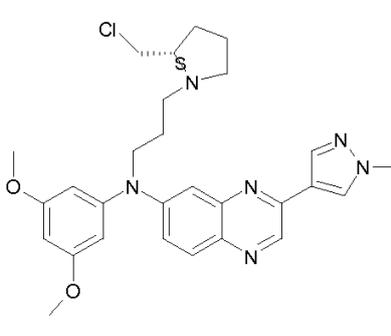
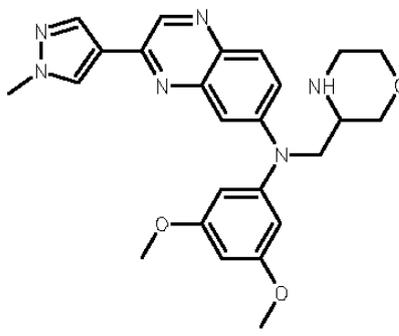
		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>539;~B5</p>	<p>544;~Co4</p>	<p>548;~B3/B4a</p>
		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>549;~B5</p>	<p>47;~B3/B4a</p>	<p>145;~Co18; RMN*</p>
<p>550;~B6</p>	<p>556;~Co3</p>	<p>129;~Co1</p>
<p>551;~B3/B4a</p>	<p>46;~Co3</p>	<p>111;~Co5a</p>

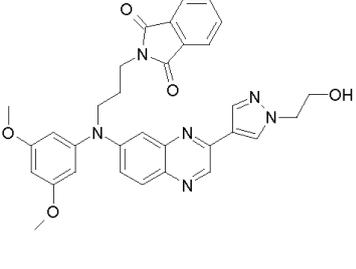
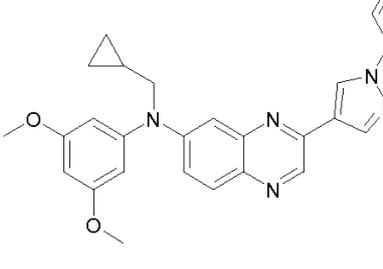
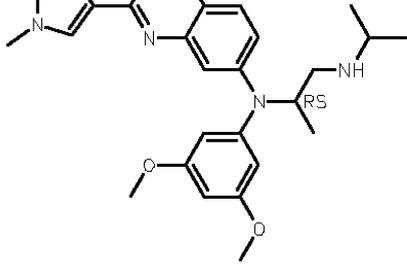
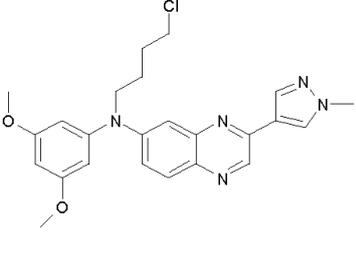
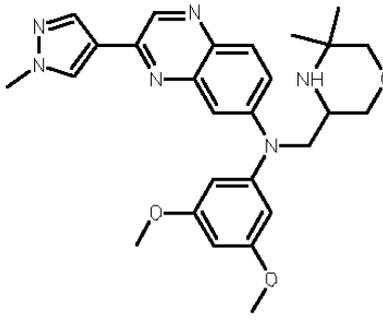
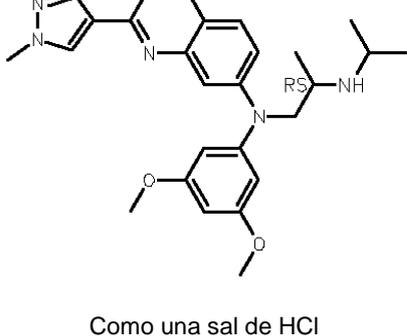
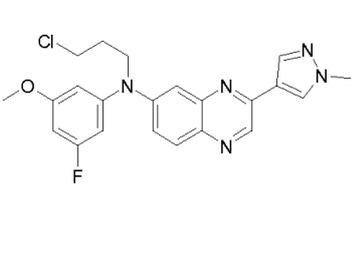
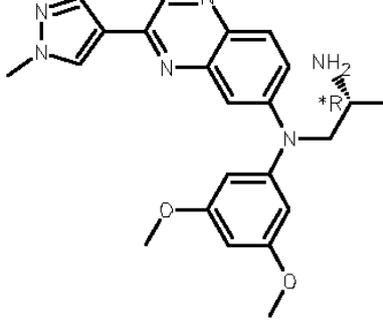
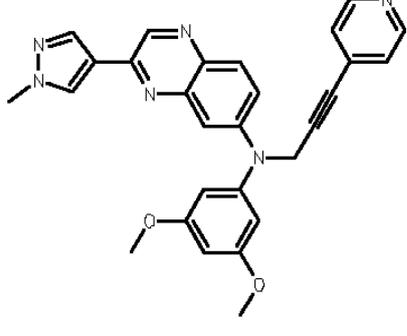
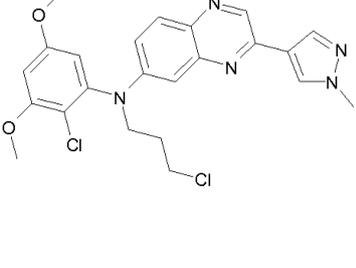
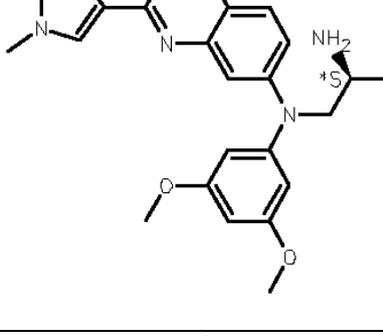
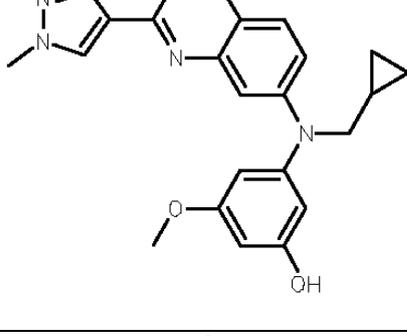
		
<p>552;~B5</p>	<p>557;~B5a</p>	<p>560;~B1/B2a</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>553;~B3a</p>	<p>558;~Co3</p>	<p>561;~B3/B4a</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>554;~B3/B4a</p>	<p>103 ;=Co35</p>	<p>562;~B3/B4a</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>555;~B3/B4a</p>	<p>559;~Co18</p>	<p>563;=Co2B</p>

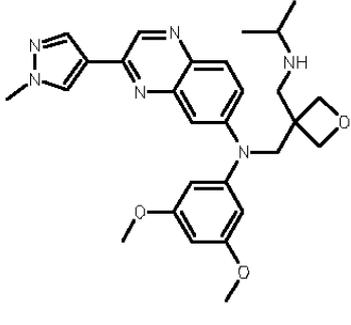
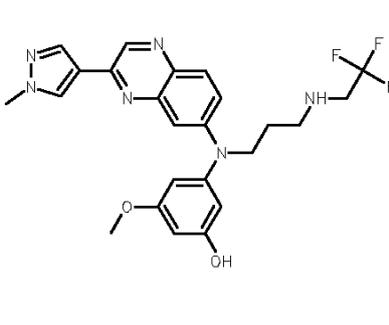
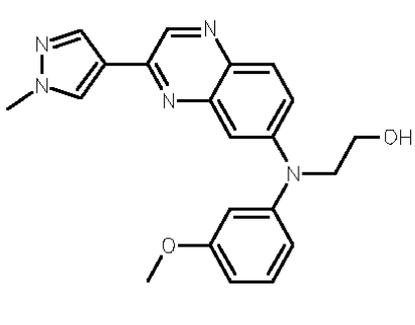
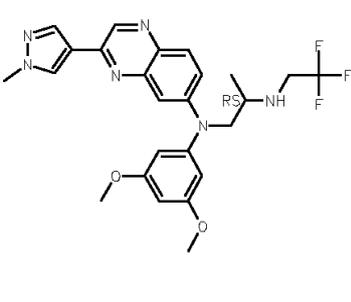
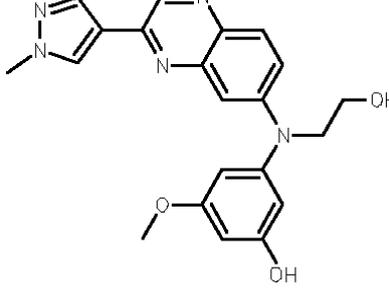
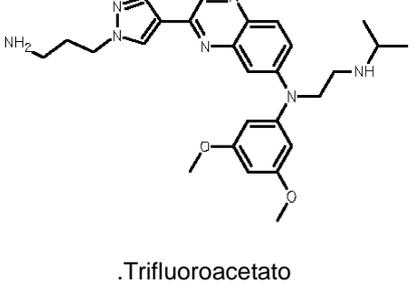
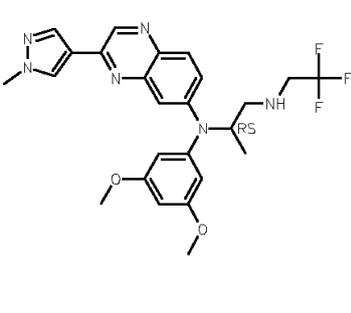
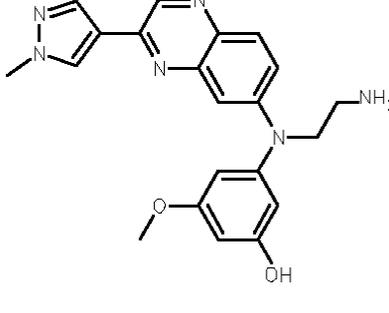
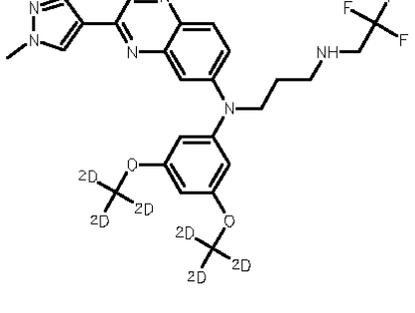
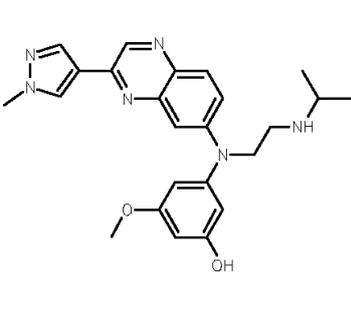
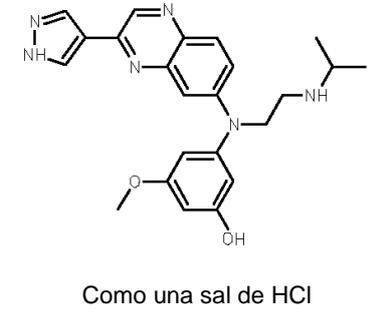
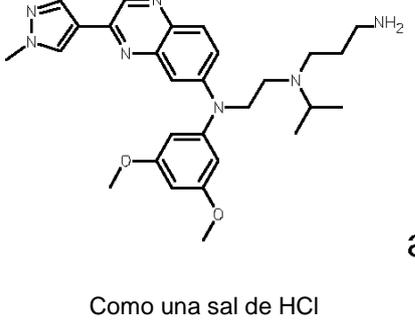
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
564;~B3/B4a	110;=Co37	578;~B3/B4a
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
565;~B1/B2a	570;~B3/B4a	579;~B1/B2a
 <p>Como una sal de HCl</p>		
566;~B3/B4a	571;~B5	580;=B3B
		 <p>Como una sal de HCl</p>
567;~B3/B4a	574;~B1/B2a	581;~B3a

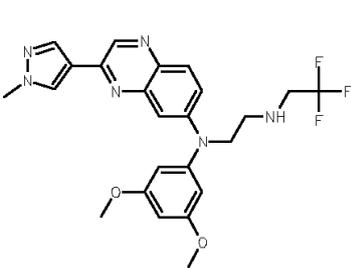
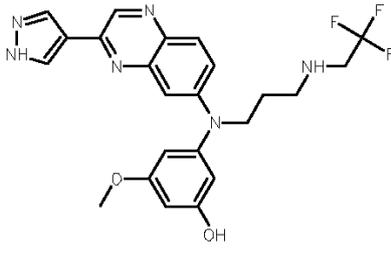
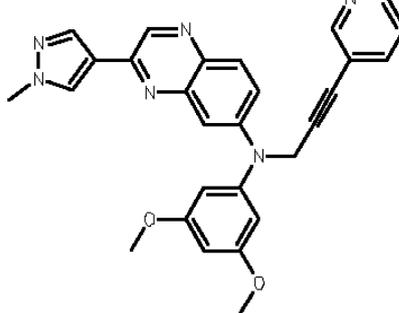
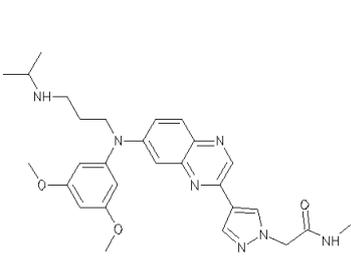
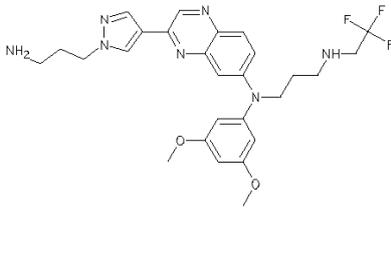
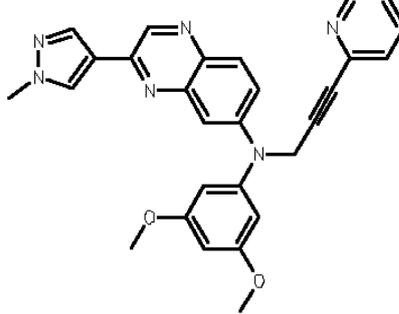
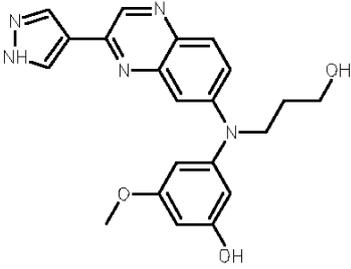
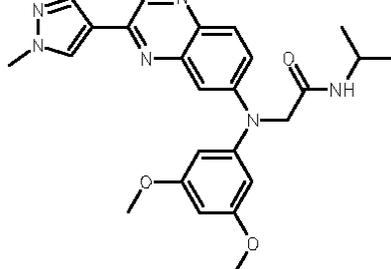
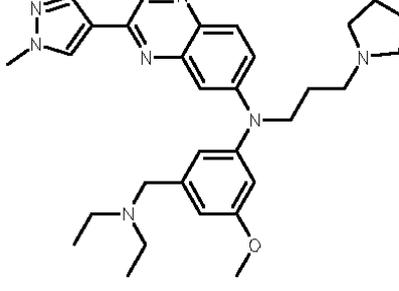
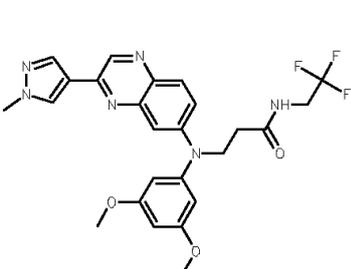
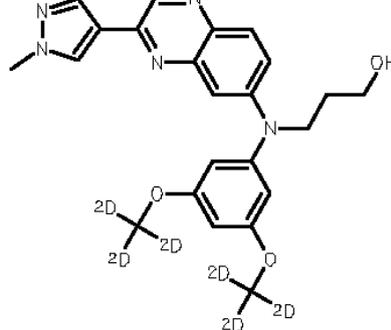
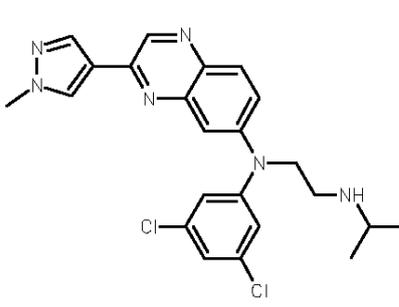
		
<p>568;~B5</p>	<p>575;~B1/B2a</p>	<p>582;~B3/B4a</p>
		
<p>569;~B5</p>	<p>576;~B5</p>	<p>583;~B3/B4a</p>
		
<p>146;~B5;RMN*</p>	<p>577;~B3/B4a</p>	<p>584;~B5a</p>
 <p>.oxalato</p>		
<p>585;~B3/B4a</p>	<p>589;~Co16</p>	<p>100;~B5 b-3</p>

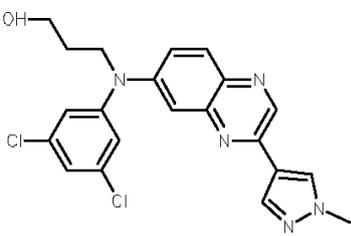
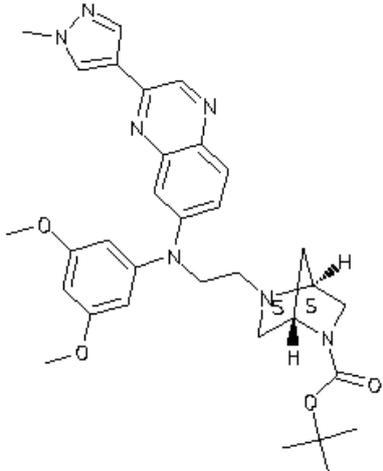
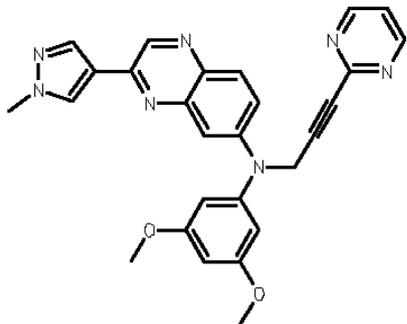
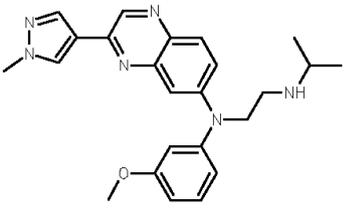
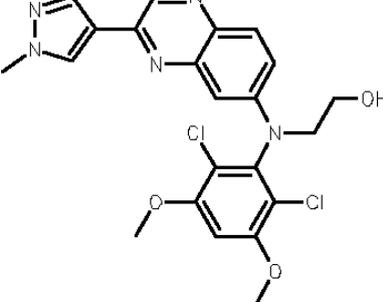
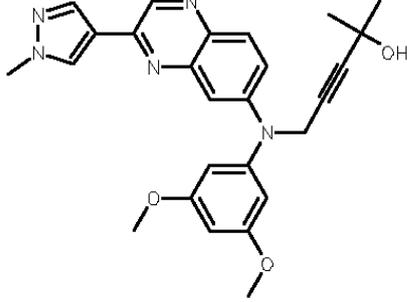
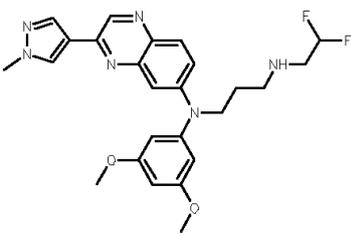
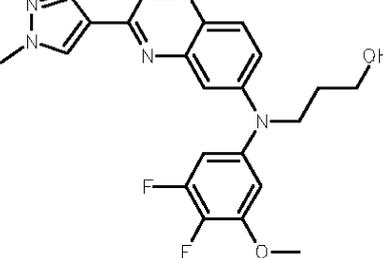
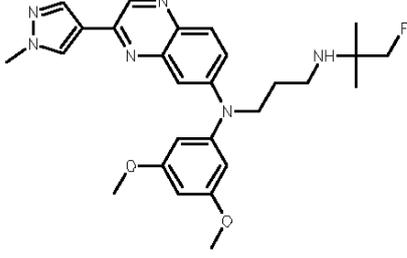
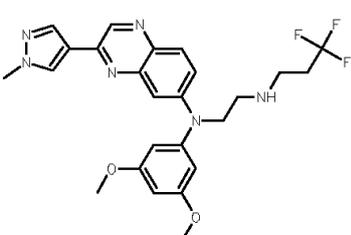
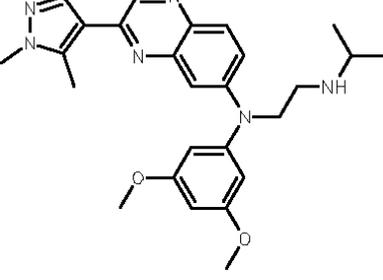
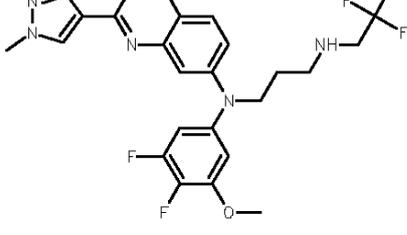
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>586; ~B3/B4a</p>	<p>590; ~B3</p>	<p>101; =Co33</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		 <p>y</p> <p>Como una sal de HCl</p>
<p>105; =Co35a</p>	<p>591; ~B3/B4a</p>	<p>14 y 14a; ~B6</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>147; ~B3/B4a; RMN*</p>	<p>592; ~Co1</p>	<p>594; ~B5</p>
		

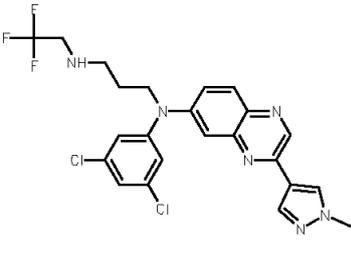
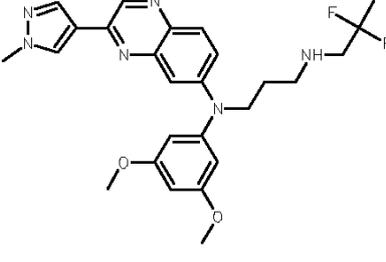
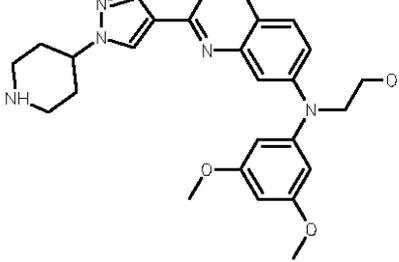
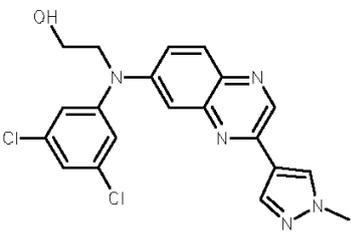
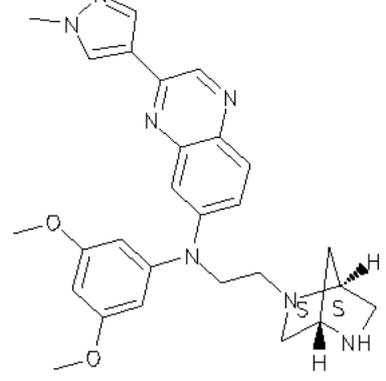
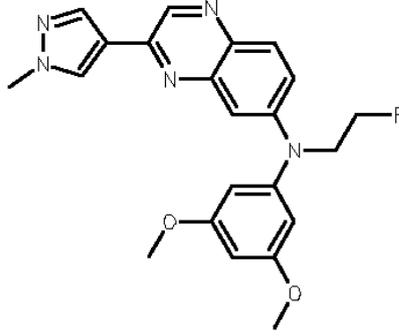
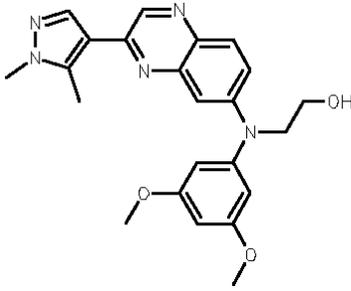
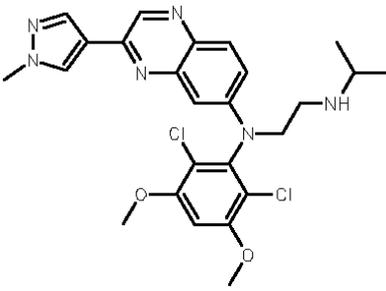
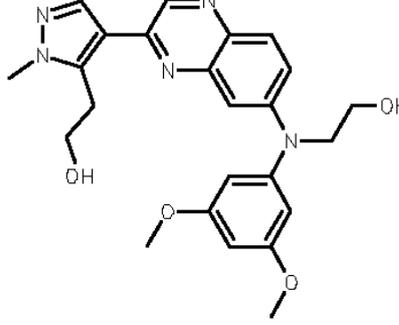
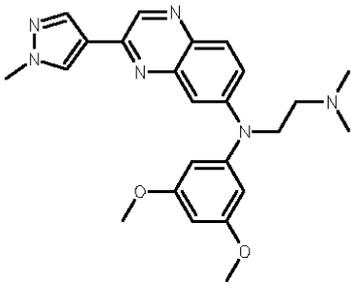
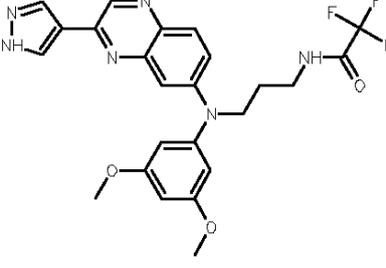
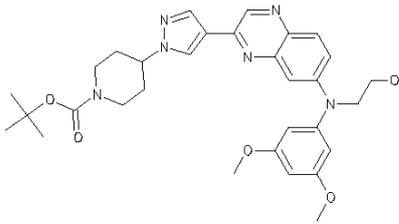
587;~B5b-1	593;~B6	595;~Co5
		
588;~Co16	148;~B6;RMN*	596;~Co3
		
120;=Co42	149;~B6;RMN*	610;=Co46
		
15;~B7	118;=Co41a	611=Co46
		
597;~Co2	126;~A5	697;~B33

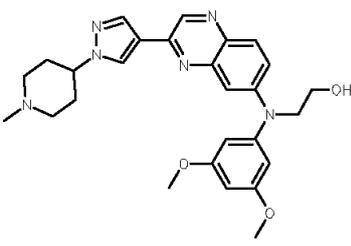
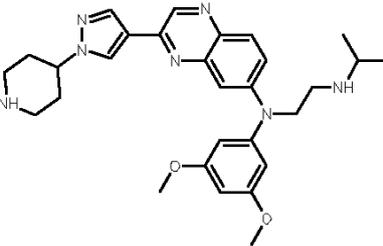
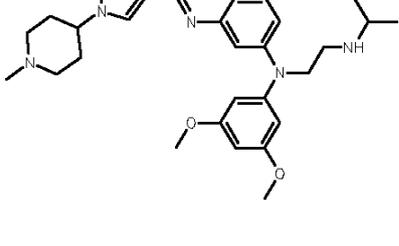
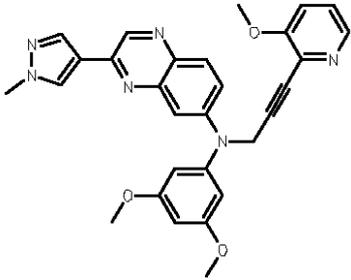
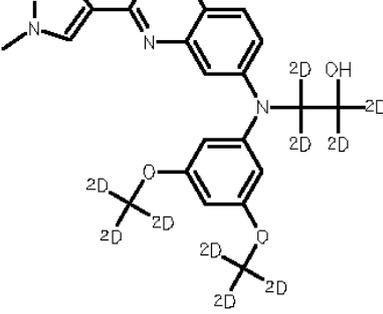
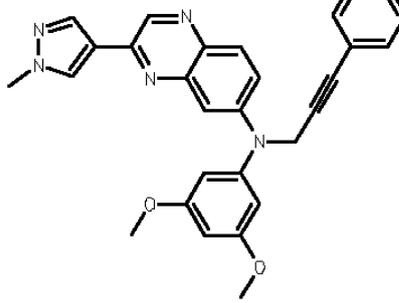
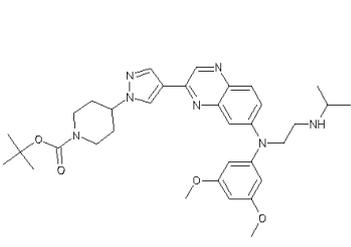
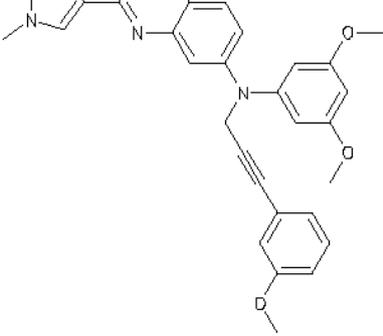
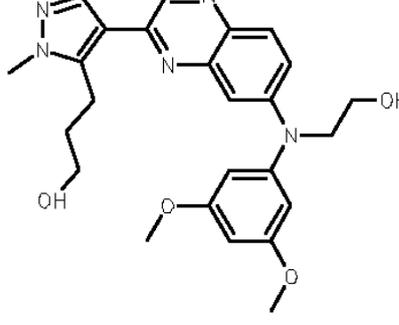
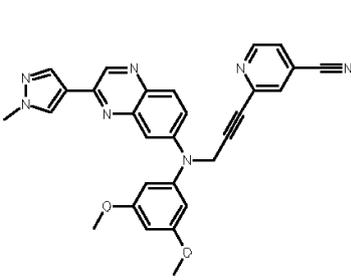
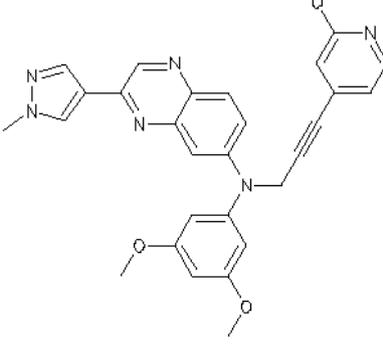
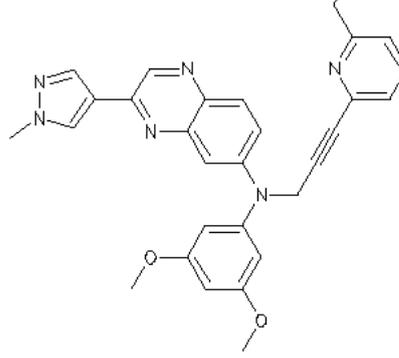
		
598;~B1	51;~Co5	698;~Co46
		 <p data-bbox="1114 996 1348 1025">Como una sal de HCl</p>
599;~B5	604;=B33	699;~Co46
		
600;~B5	608;=Co46	700;~Co27
		
601;~B5	609;=Co46	613;=Co47b

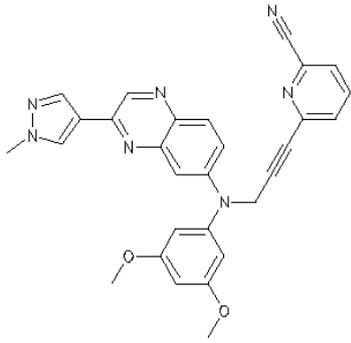
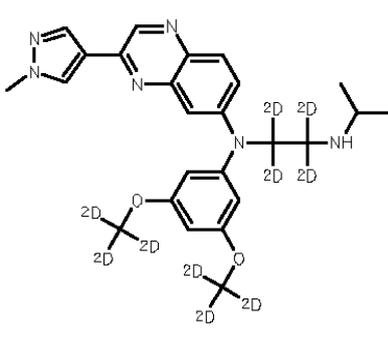
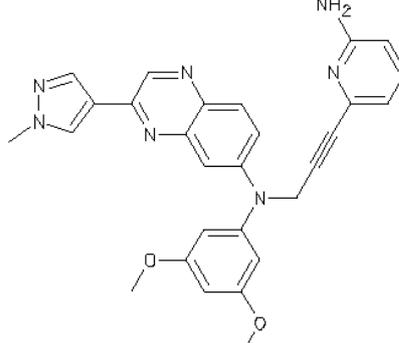
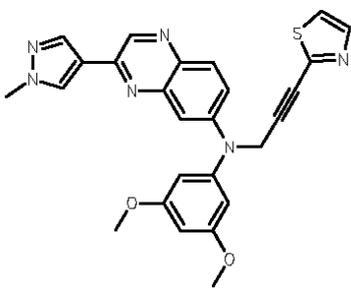
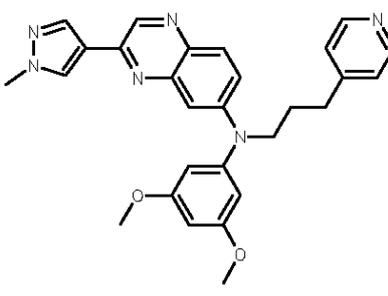
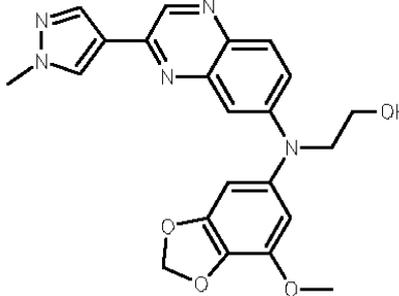
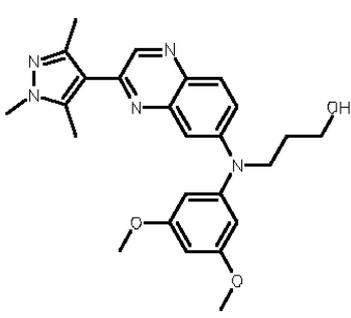
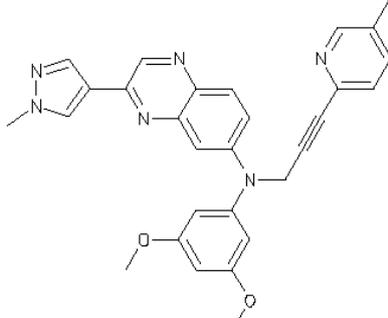
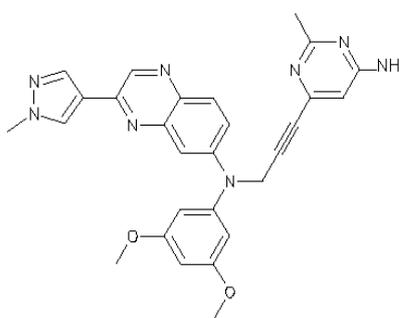
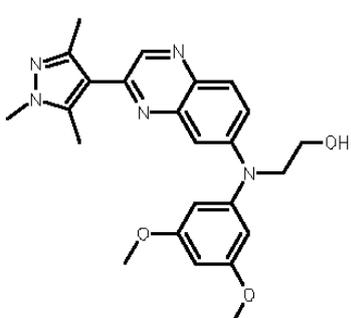
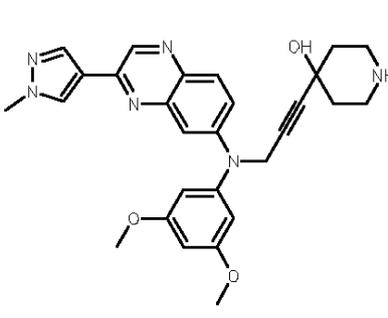
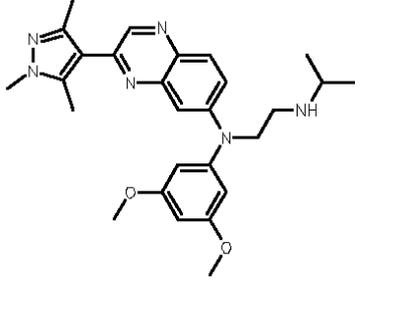
		
<p>701;~B3</p>	<p>705;~B53</p>	<p>712;~B1</p>
		 <p>.Trifluoroacetato</p>
<p>702;~Co46</p>	<p>706;~B53</p>	<p>616;=B38</p>
		
<p>703;~Co46</p>	<p>707;~B53</p>	<p>713;~B4</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>645;=B53</p>	<p>647;B55</p>	<p>619;=B41</p>

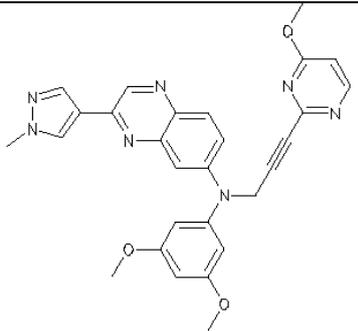
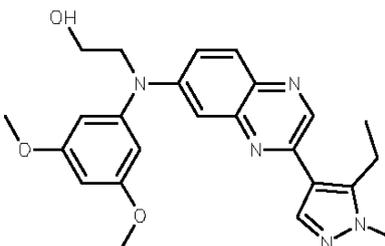
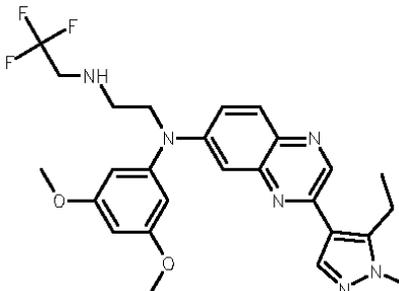
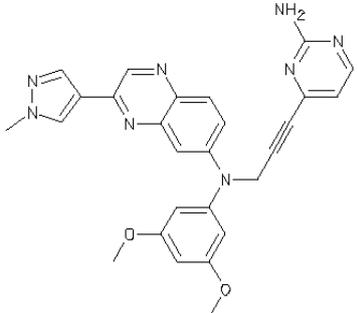
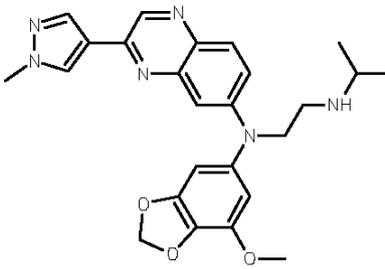
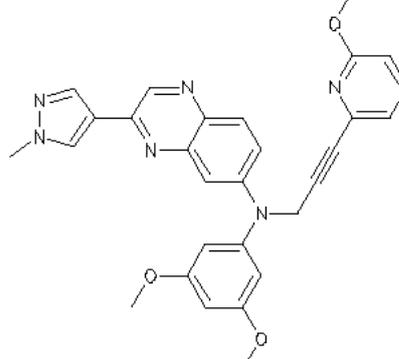
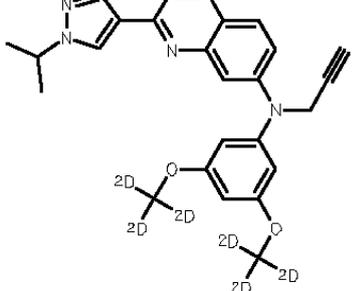
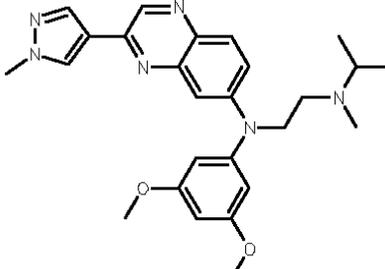
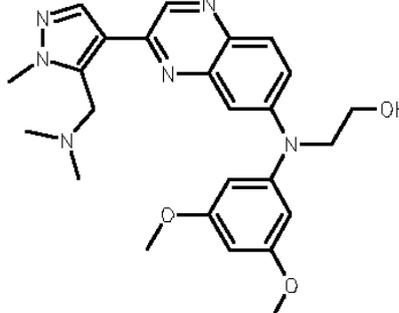
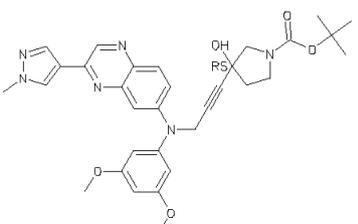
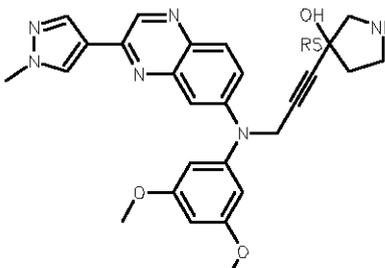
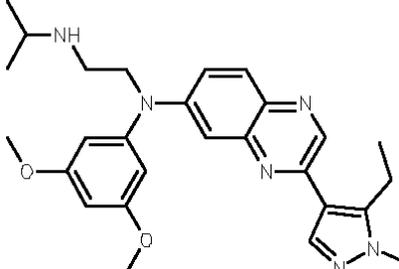
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>704;~B4b</p>	<p>708;~B55</p>	<p>714;~Co27</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>615;=B37</p>	<p>709;~B38</p>	<p>690;~Co27</p>
		
<p>646; B54</p>	<p>710;~Co14</p>	<p>721;~B4</p>
		
<p>648;=Co58</p>	<p>7111;~B39</p>	<p>722;~B3</p>

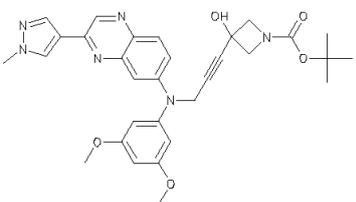
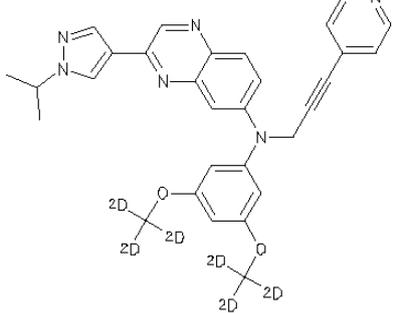
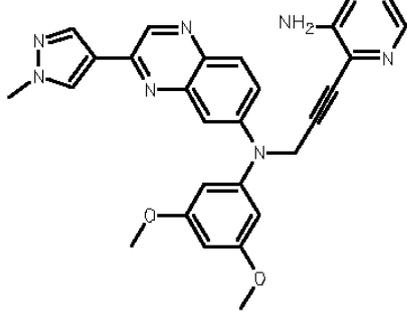
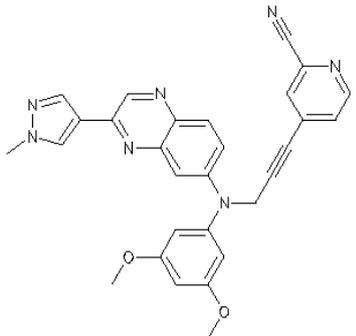
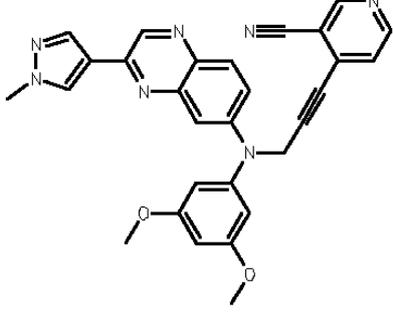
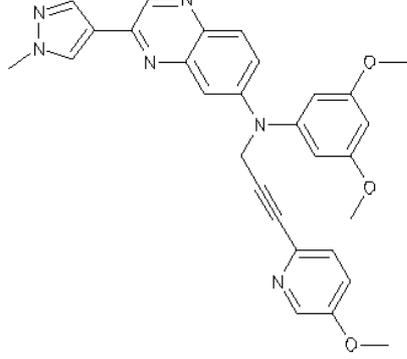
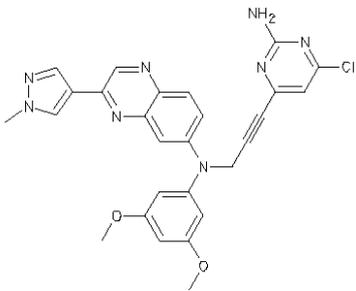
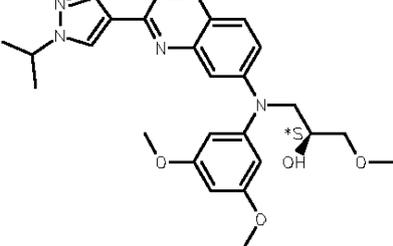
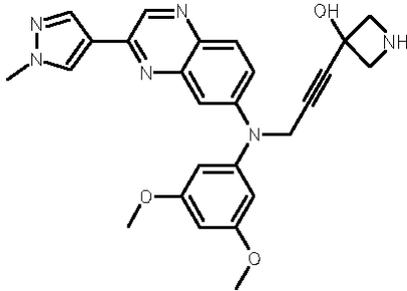
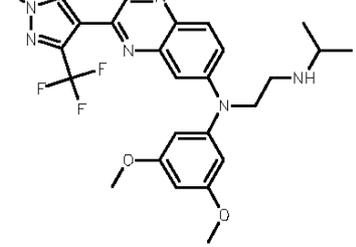
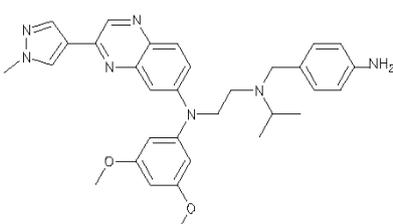
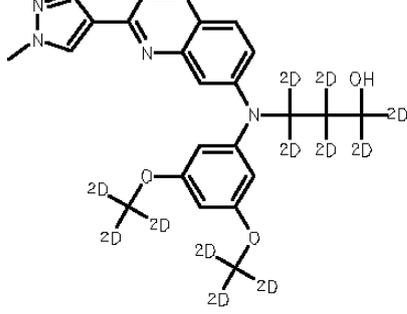
		
<p>715;~B2</p>	<p>620;=B42a</p>	<p>731;~Co27</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>716;~B3</p>	<p>725;~B1</p>	<p>732;~Co49</p>
		
<p>717;~B4a</p>	<p>726;~B2</p>	<p>733;~B4b</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>718;~B4a</p>	<p>727;~B44</p>	<p>734;~B4b</p>

		
<p>719;~B4a</p>	<p>728;~B4b</p>	<p>624;~B11</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>720;~B1</p>	<p>621;=B42b</p>	<p>735;~B5</p>
		
<p>723;~B43</p>	<p>729;~B3</p>	<p>736;~B43</p>
	 <p>Como una sal de trifluoroacetato</p>	
<p>724;~B3</p>	<p>730;~Co1</p>	<p>625;~B1</p>

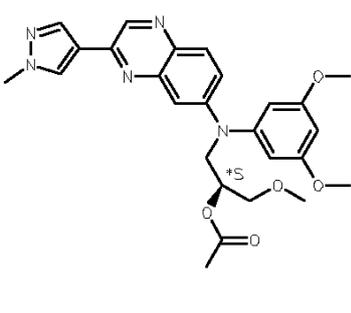
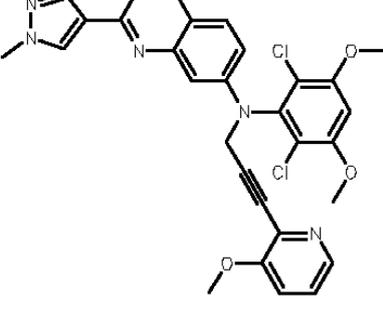
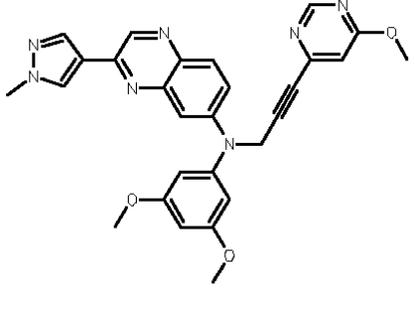
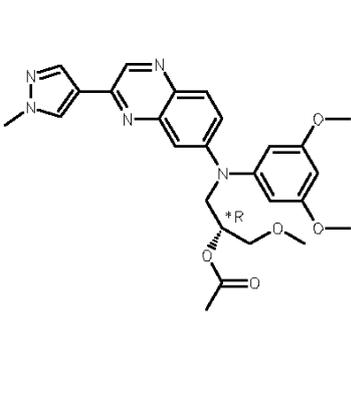
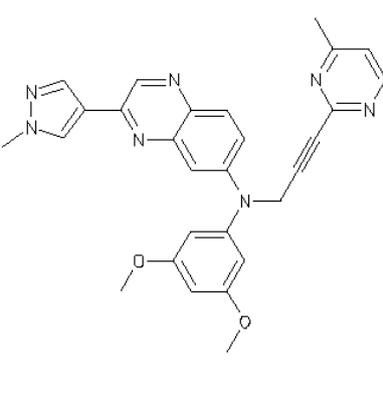
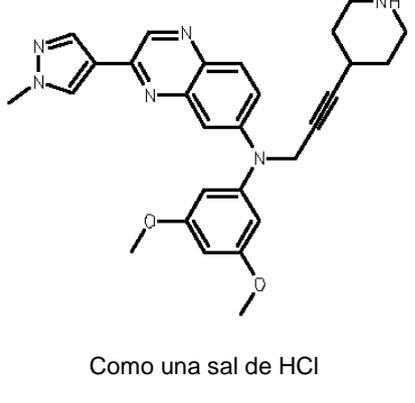
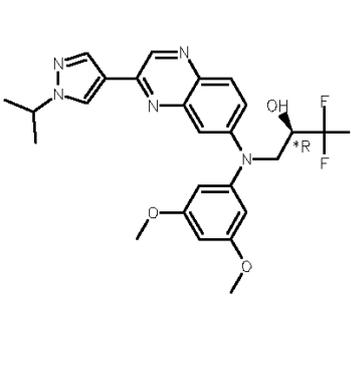
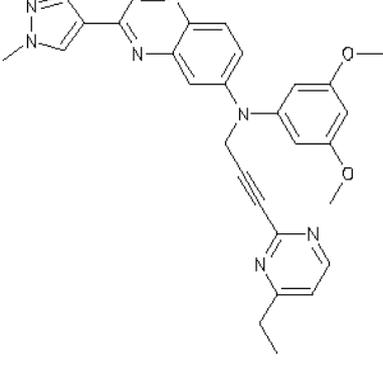
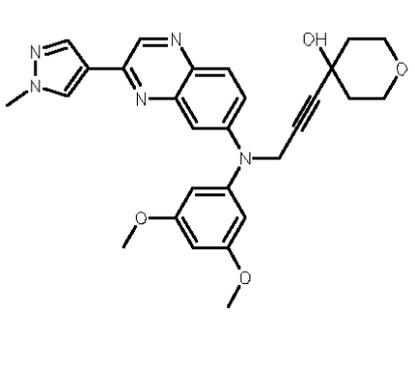
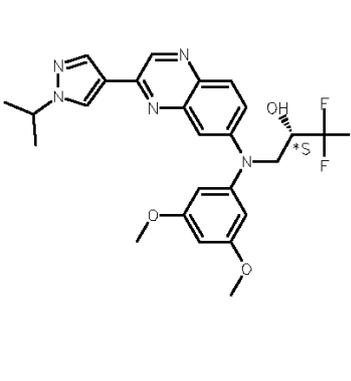
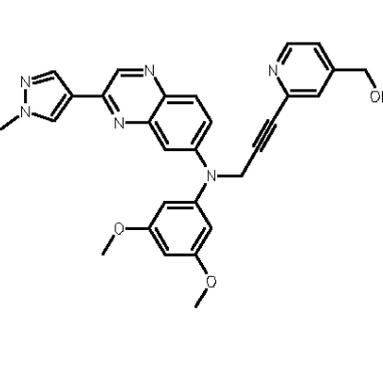
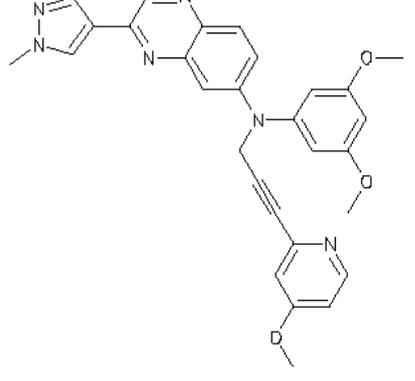
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>737;=Co48</p>	<p>651;=Co59</p>	<p>744;~B3</p>
		
<p>652;=Co60</p>	<p>617;=B39</p>	<p>745;~Co27</p>
		
<p>650;~B3(1er protocolo altern.)</p>	<p>741;~Co27</p>	<p>746;~B1</p>
		
<p>738;~Co27</p>	<p>742;~Co27</p>	<p>747;~Co27</p>

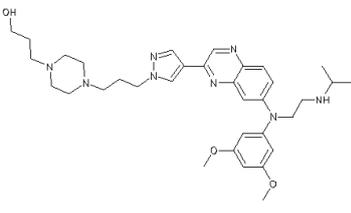
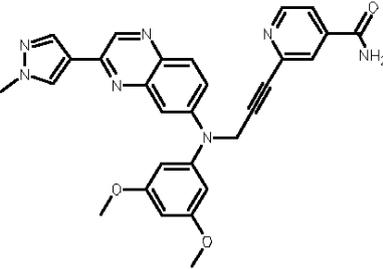
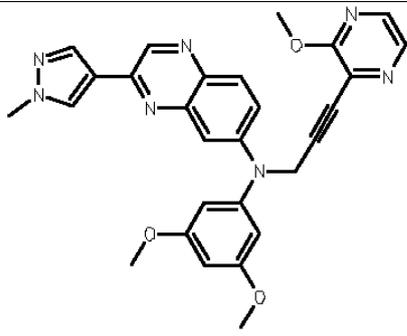
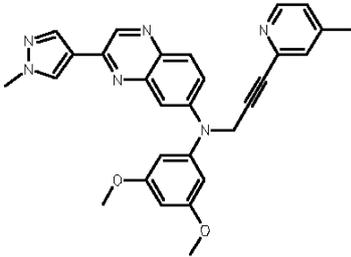
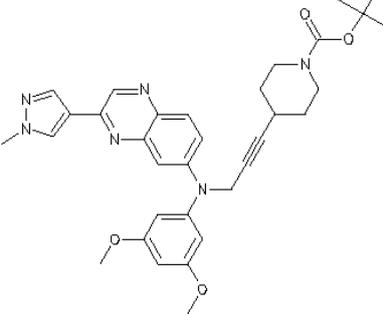
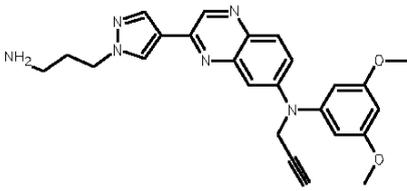
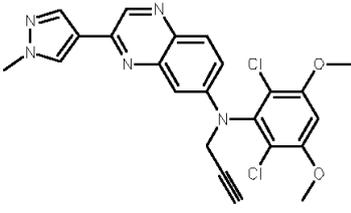
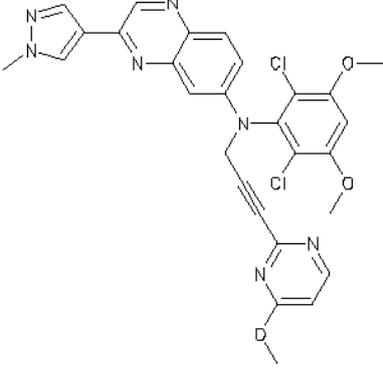
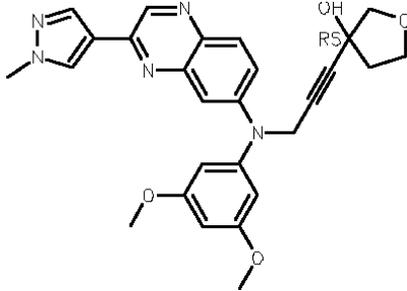
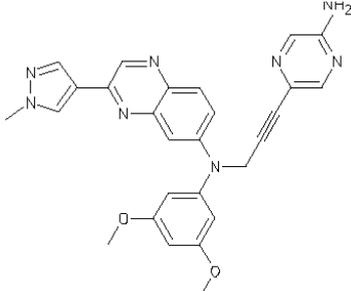
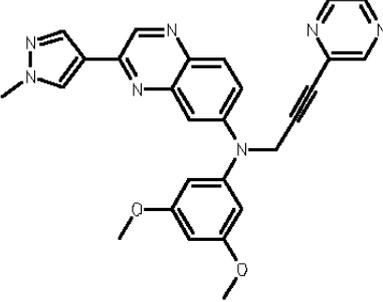
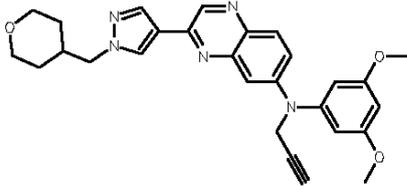
		
<p>739;~Co27</p>	<p>618;=B40</p>	<p>689;~Co27</p>
		
<p>740;~Co27</p>	<p>743;~B5</p>	<p>748;~B1</p>
		
<p>749;~B43</p>	<p>753;~Co27</p>	<p>760;~Co27</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>622;=B43</p>	<p>754;~Co49b</p>	<p>623;=B44</p>

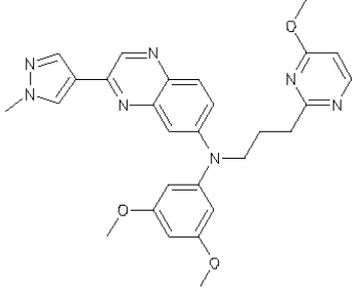
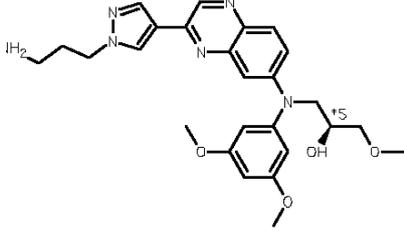
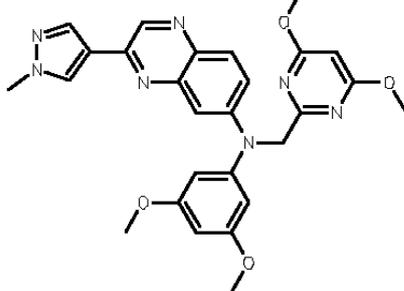
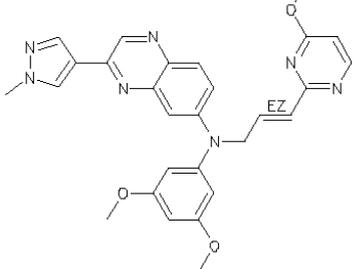
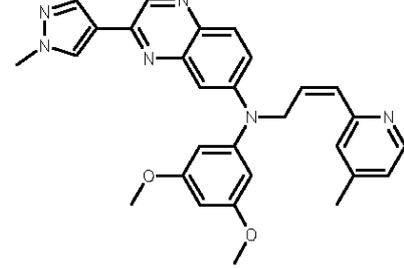
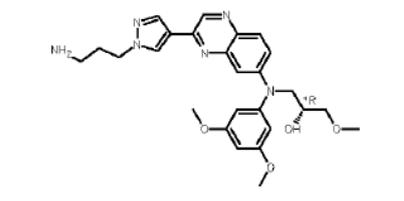
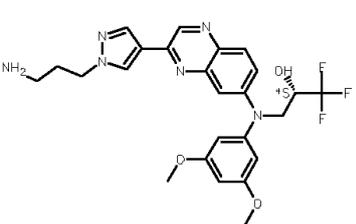
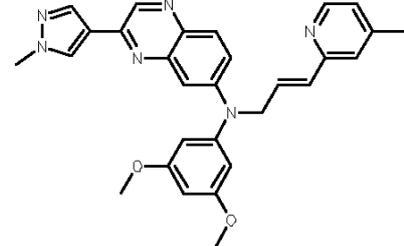
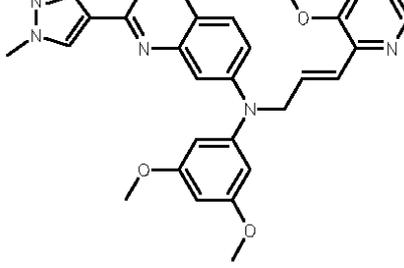
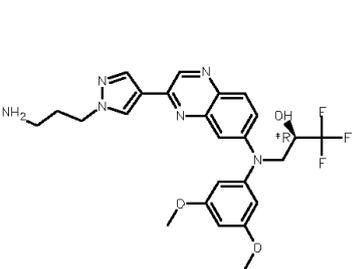
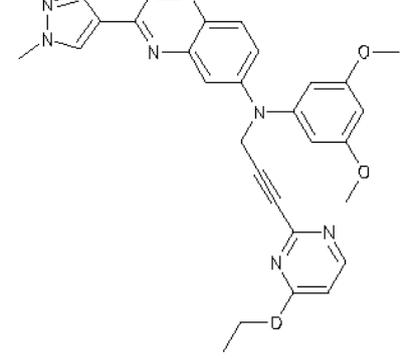
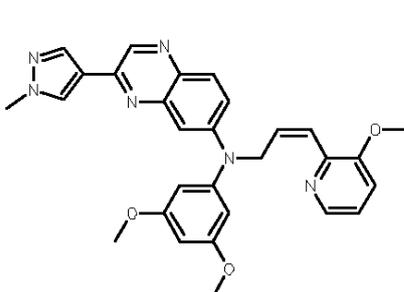
		
<p>688;~Co60</p>	<p>755;~B1</p>	<p>761;~B4</p>
		
<p>750;~Co27</p>	<p>756;~B3</p>	<p>762;~Co27</p>
		
<p>655;=B56</p>	<p>757;=co76</p>	<p>763;~B65</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>751;~Co49a</p>	<p>758;~Co49b</p>	<p>764;~B44</p>

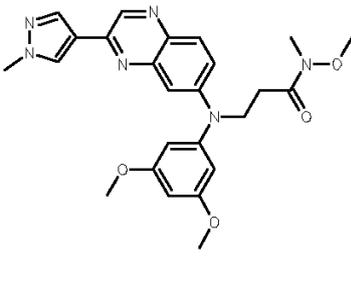
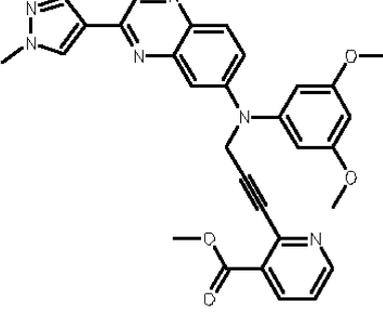
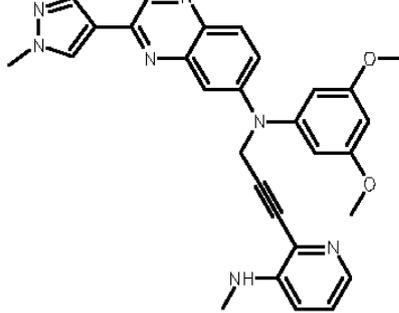
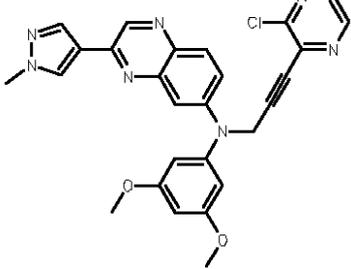
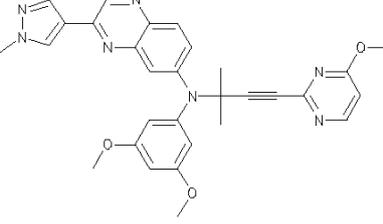
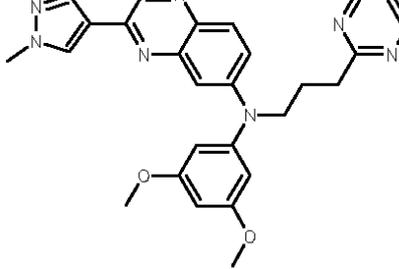
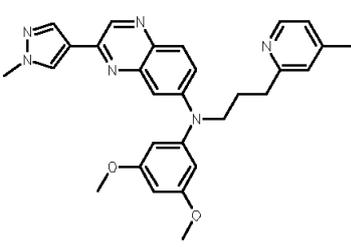
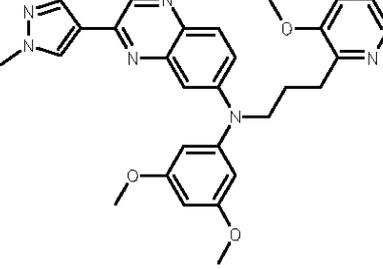
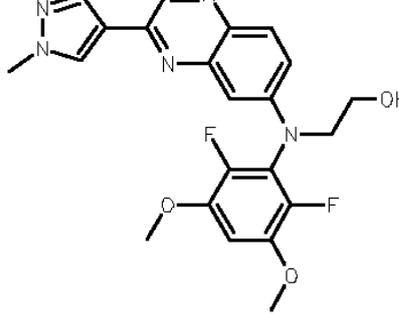
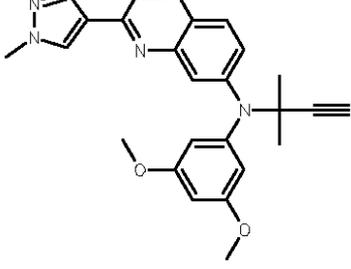
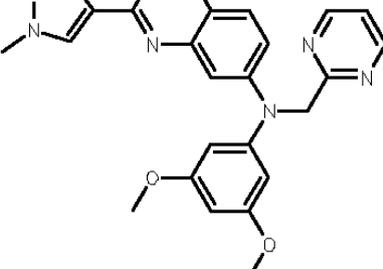
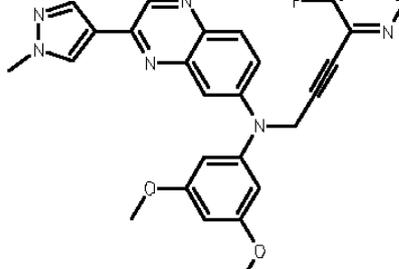
		
<p>626;=Co49a</p>	<p>653;~Co60</p>	<p>765;~Co27</p>
		
<p>752;~Co27</p>	<p>759;~Co27</p>	<p>766;~Co27</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>767;~Co27</p>	<p>657;=Co61</p>	<p>627;=Co49b</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>768;~B3</p>	<p>658;=B57</p>	<p>775;~B2</p>

<p>769;~B9/B29</p>	<p>771;~Co27</p>	<p>776;~B29</p>
<p>770;~B44</p>	<p>772;~Co27</p>	<p>777;~Co27</p>
<p>Como una sal de HCl</p>		
<p>644;=B51</p>	<p>773;~B44</p>	<p>778;~Co50</p>
<p>Como una sal de HCl</p>		
<p>656;=Co61</p>	<p>774;~B4</p>	<p>779;~Co50</p>

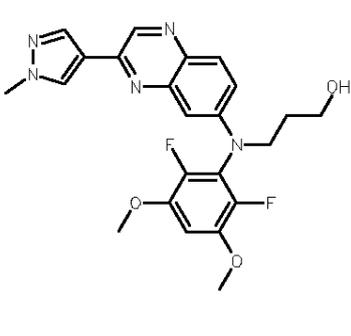
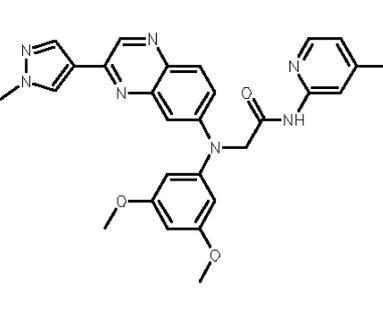
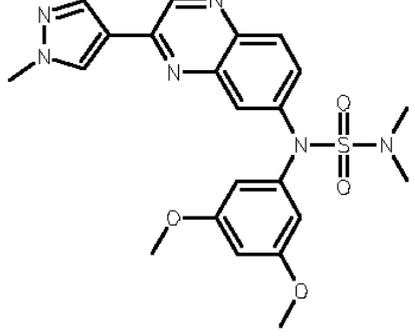
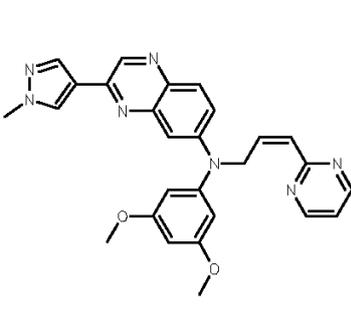
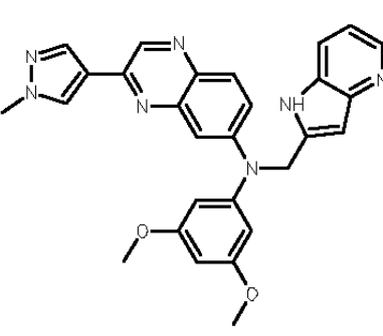
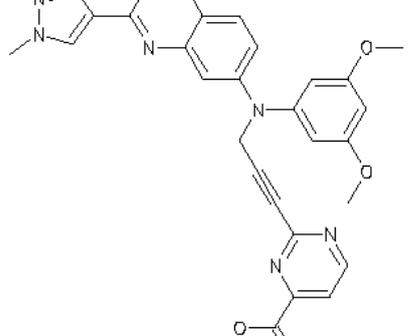
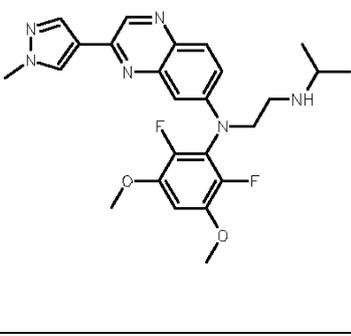
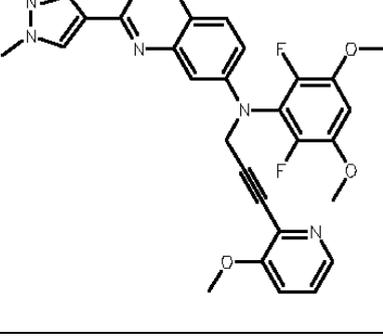
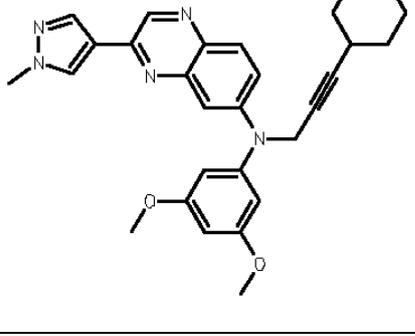
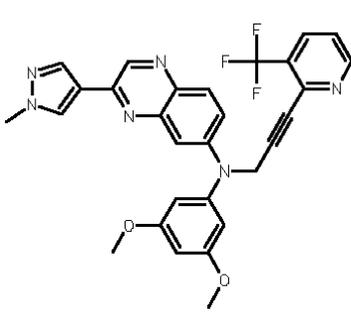
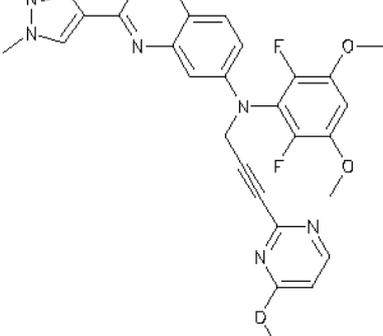
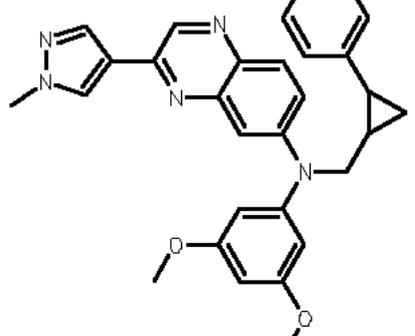
		
<p>628;=Co50</p>	<p>785;~Co27</p>	<p>793;~Co27</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>629;=Co50</p>	<p>786;~Co27</p>	<p>631;=Co51</p>
		
<p>780;~Co31</p>	<p>787;~Co27</p>	<p>794;~Co49a</p>
		

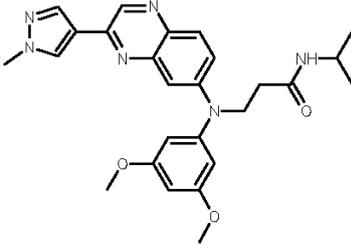
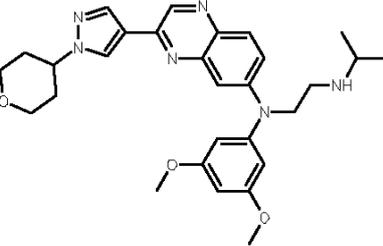
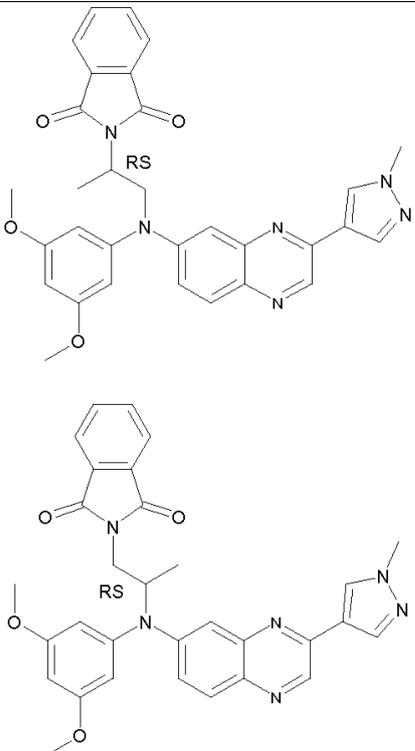
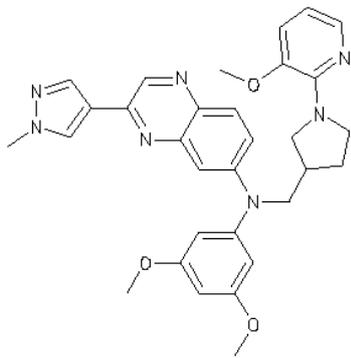
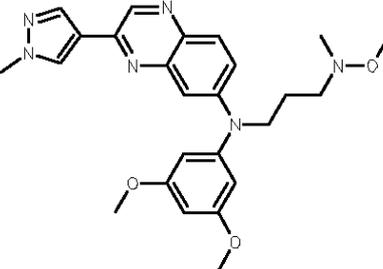
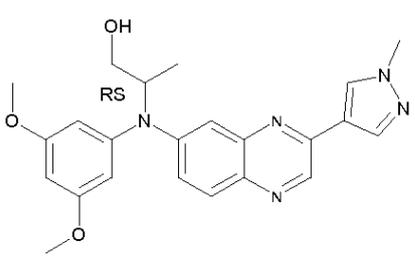
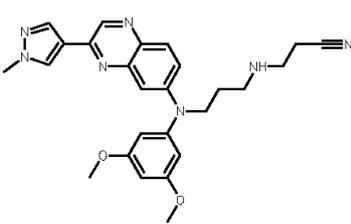
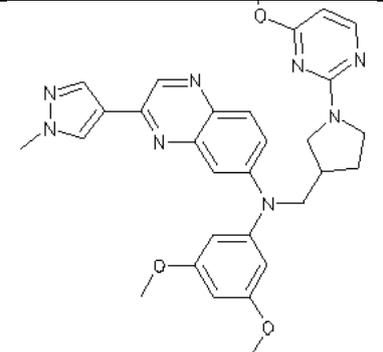
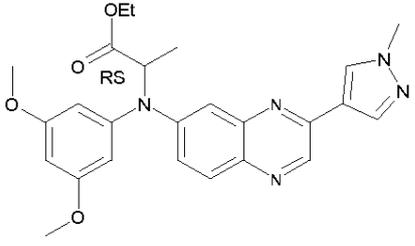
<p>781;~Co31</p>  <p>Como una sal de HCl</p>	<p>788;~Co27</p> 	<p>795;~Co27</p> 
<p>782;~B51</p> 	<p>789;~Co27</p> 	<p>796;~Co27</p> 
<p>634;~Co27</p>	<p>790;=B45</p>	<p>797;~A4</p>
		
<p>783;~B29</p>	<p>791;~Co27</p>	<p>798;~Co49a</p>
		
<p>784;~Co27</p>	<p>792;~Co27</p>	<p>659;=B58</p>

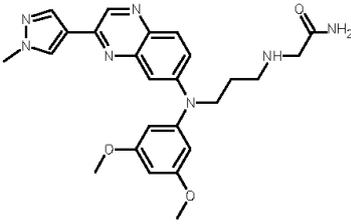
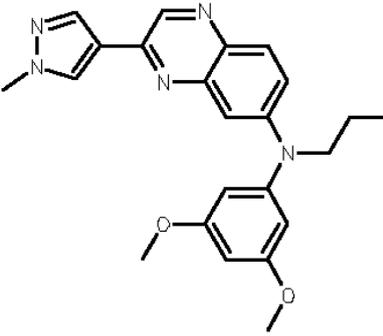
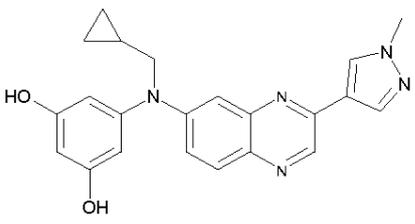
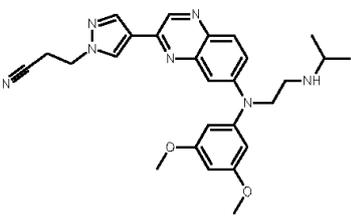
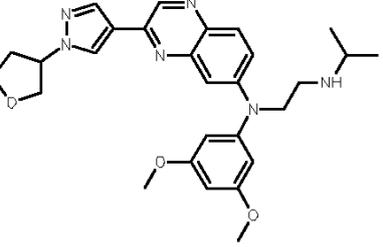
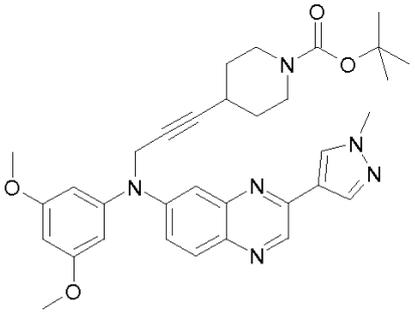
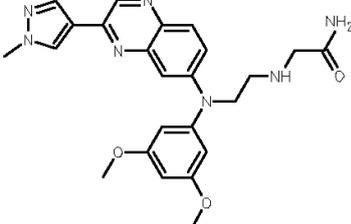
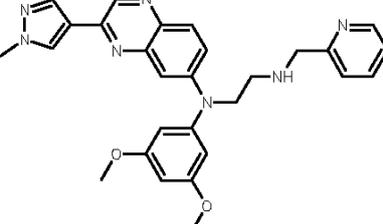
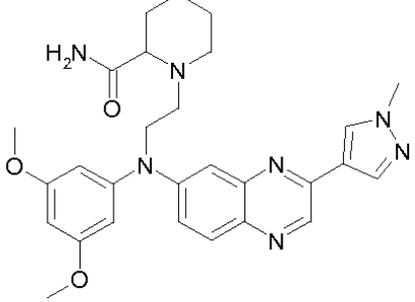
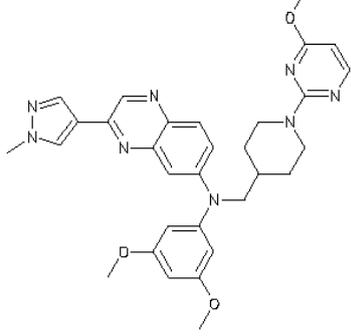
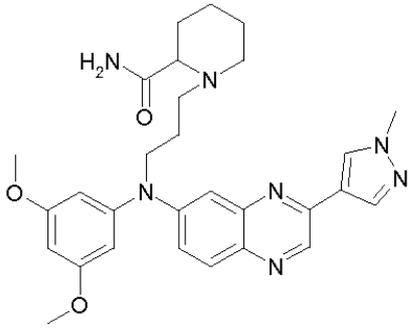
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>662;~Co53</p>	<p>803;~B6</p>	<p>801;~B5b</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>799;~Co54</p>	<p>636;=Co54</p>	<p>802;~B6</p>
		
<p>661;=B59</p>	<p>637;=Co54</p>	<p>807;~Co54</p>
		
<p>660;=B59</p>	<p>804;~Co27</p>	<p>808;~Co54</p>

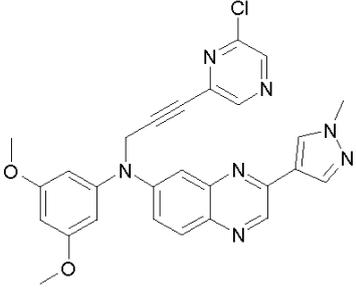
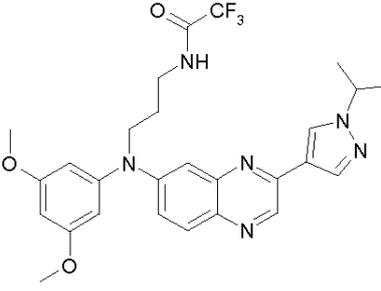
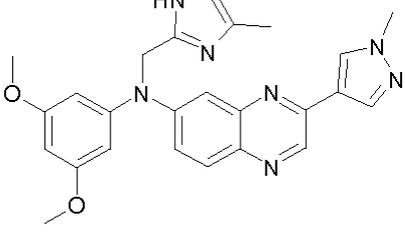
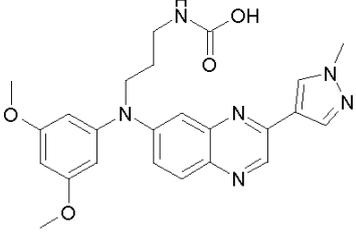
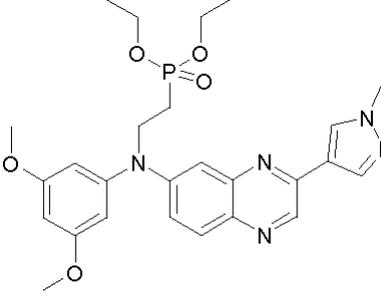
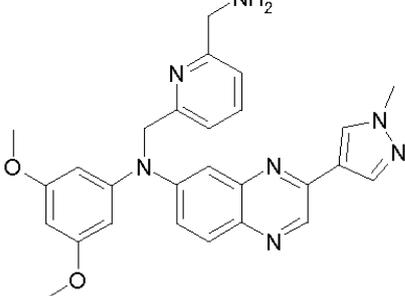
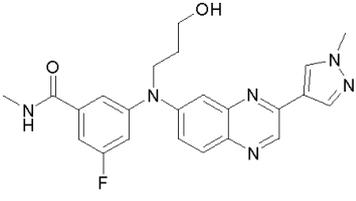
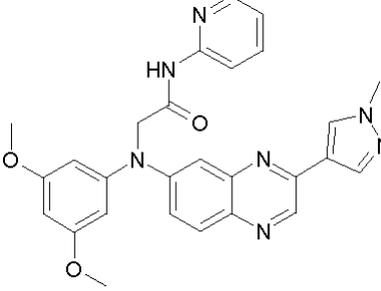
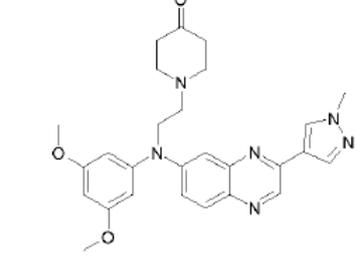
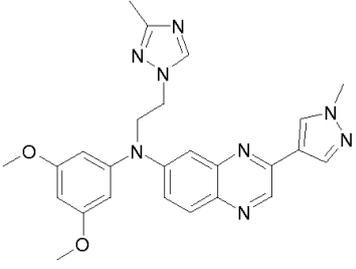
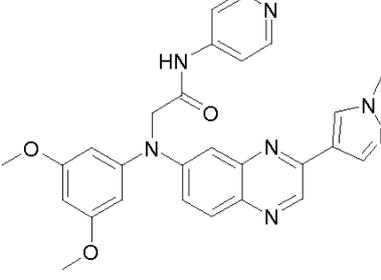
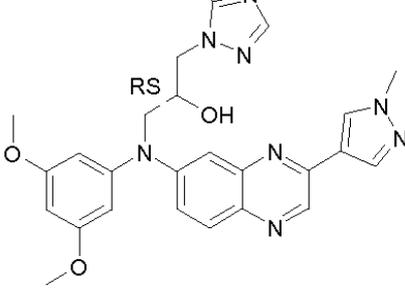
		
633;=Co52	805;~Co27	809;~Co27
		
800;~Co27	806;~Co27	810;~Co53
		
635;=Co53	811;~Co53	813;~B1
		
638;=B47	812;~B5	814;~Co27

815;~B5	632;=B46	828;~B5b
816;~Co27	821;~B4a	829;~Co27
817~Co27	822;~B29	830;~Co14
640;=Co55	823;~Co14	663;=Co62

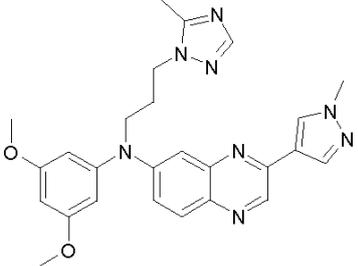
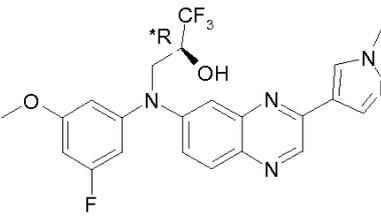
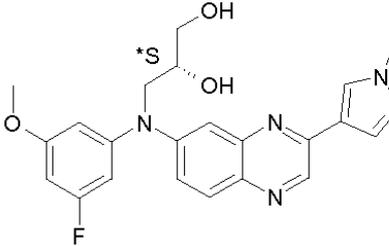
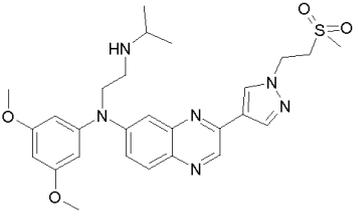
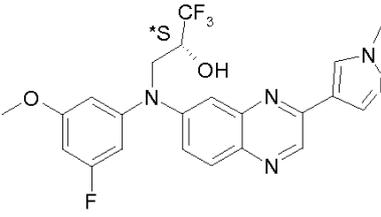
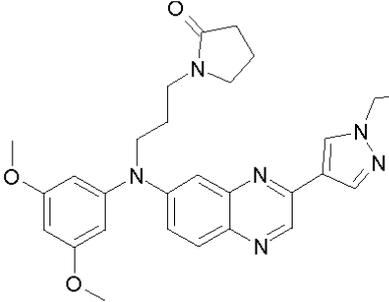
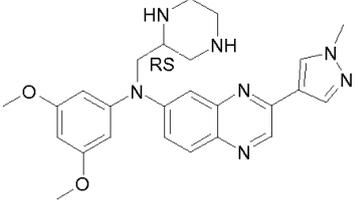
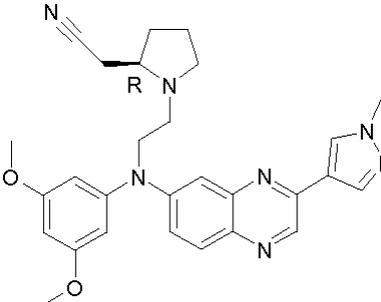
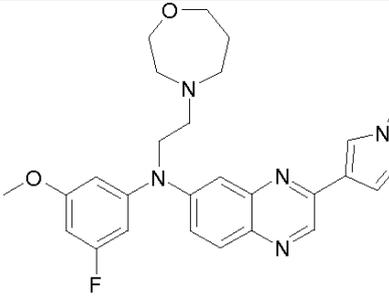
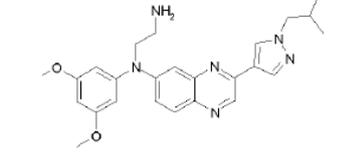
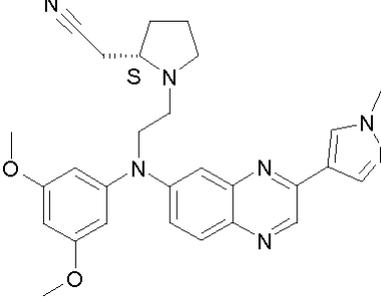
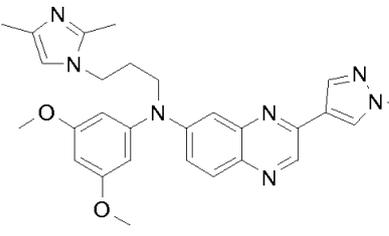
		
818;~B2	824;~Co14	664;=B60
		
819;~Co54	825;~Co55	831;~Co27
		
687;~B3	826;~Co27	832;~Co27
		

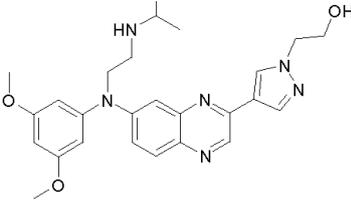
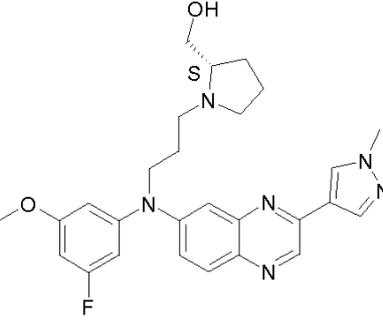
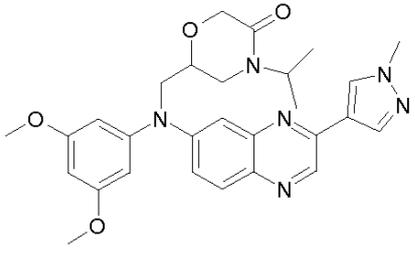
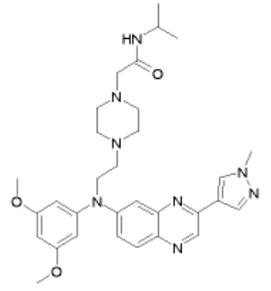
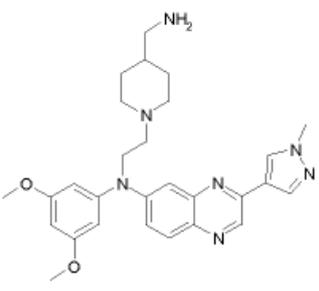
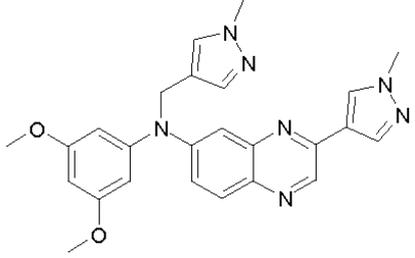
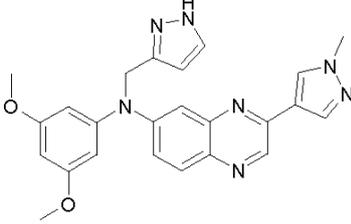
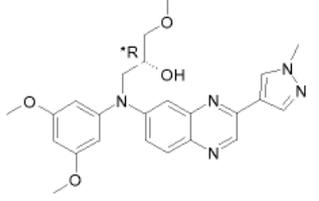
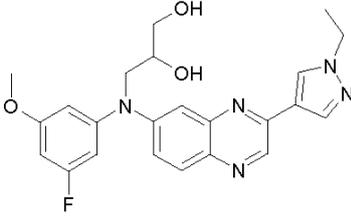
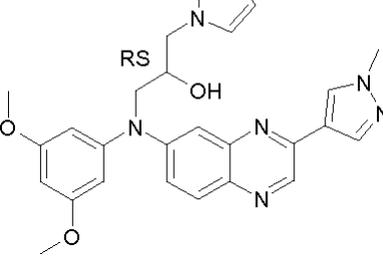
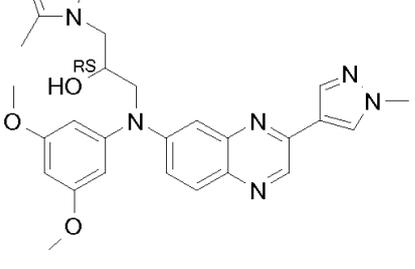
820;~Co27	827;~Co27	833;~B5a
		
834;~Co14	840;~Co57	607;=B35
		
835;~B5a	841;~B48	606;=Co45
		
837;~B48	842~B5a	605;=B34

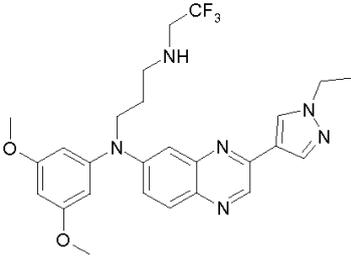
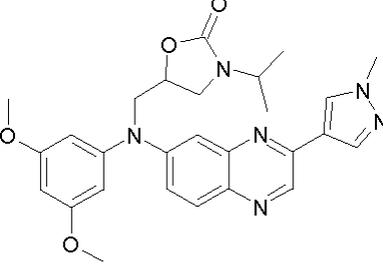
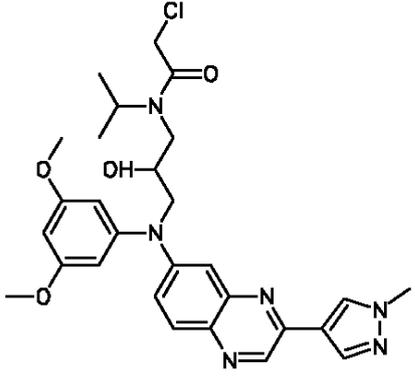
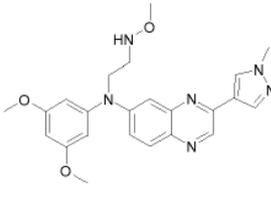
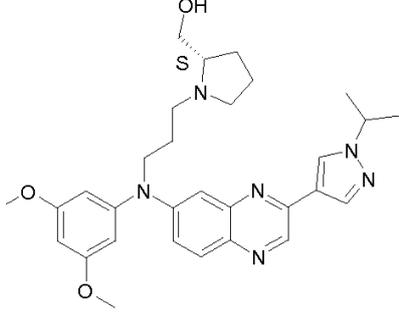
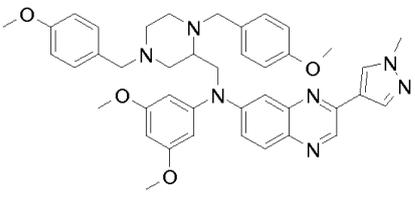
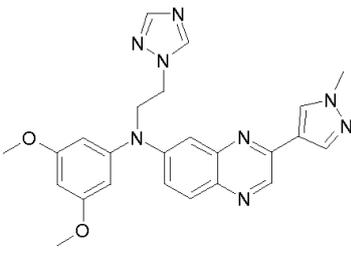
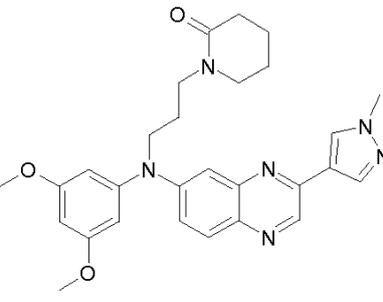
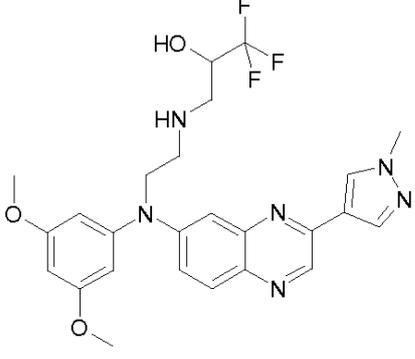
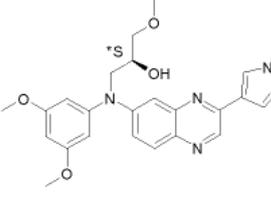
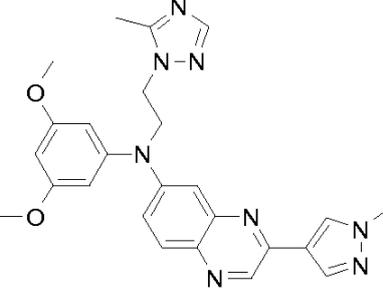
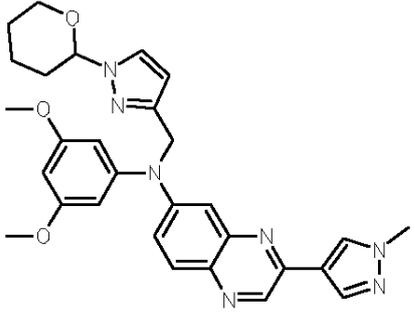
		
<p>641;=B48</p>	<p>665;=B3C</p>	<p>612;=Co47a</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>642;=Co56</p>	<p>643;=Co57</p>	<p>630;=B45</p>
		
<p>838;~B48</p>	<p>836;~B48</p>	<p>666;=B3C</p>
		
<p>839;~B5a</p>		<p>844;~B3C</p>

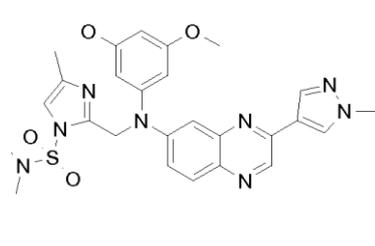
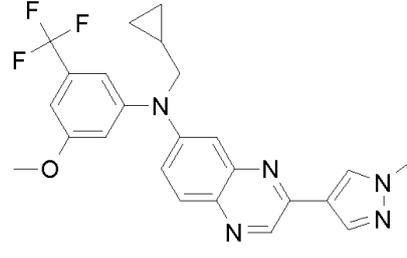
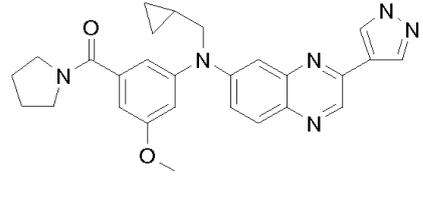
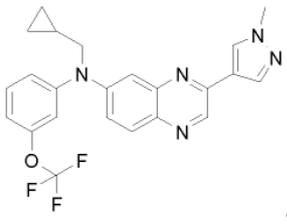
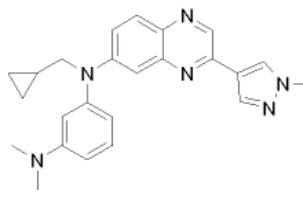
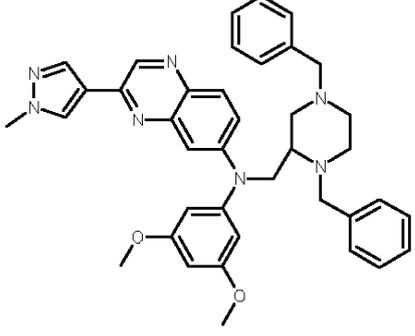
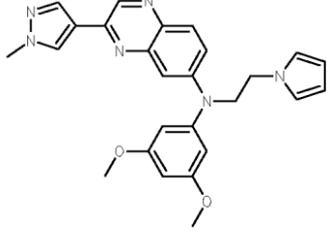
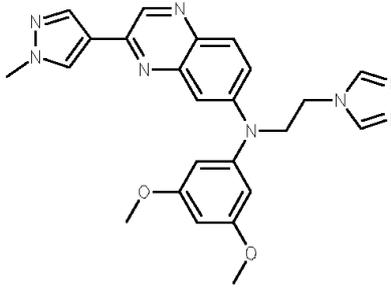
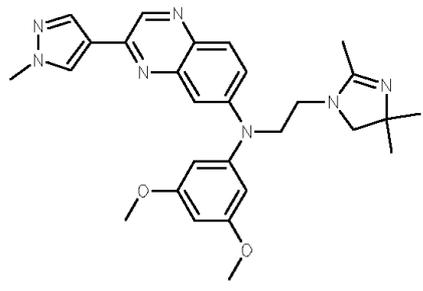
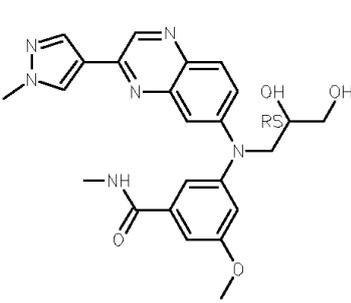
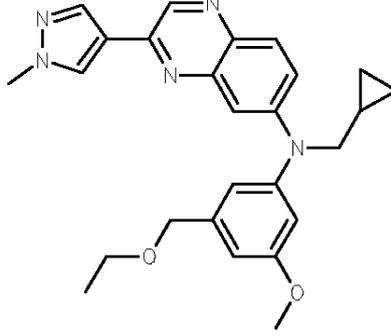
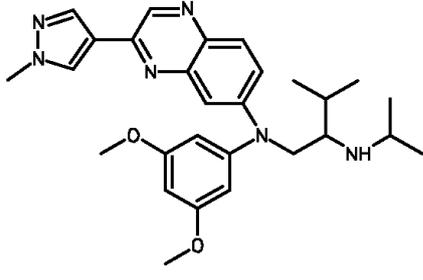
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>845;~Co27</p>	<p>851;~Co26</p>	<p>696;=Co 72</p>
 <p>. Litio (+1)</p>		
<p>846;=B64</p>	<p>669;=B62</p>	<p>856;~B41</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>847;~B2</p>	<p>852;~Co58</p>	<p>857;~A15</p>
		
<p>667;=B61</p>	<p>853;~Co58</p>	<p>671;=Co 64</p>

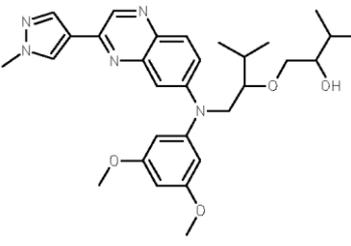
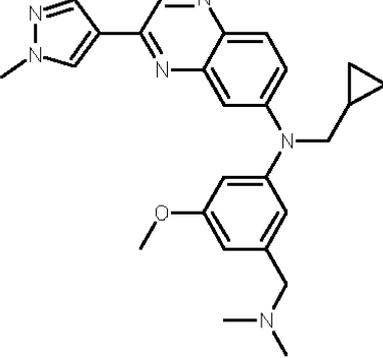
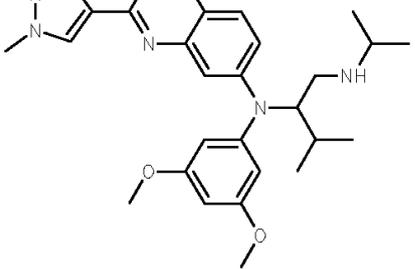
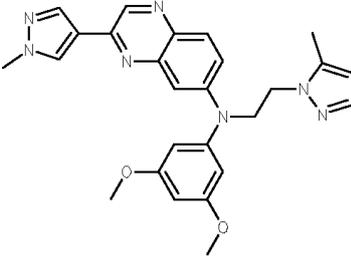
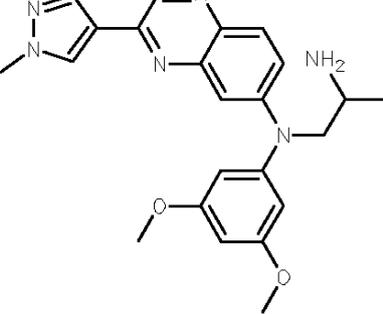
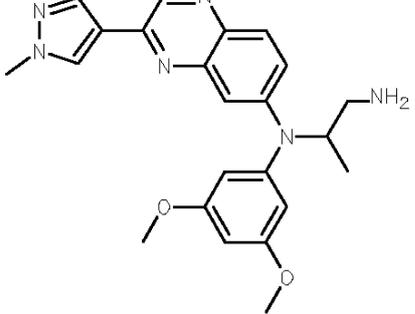
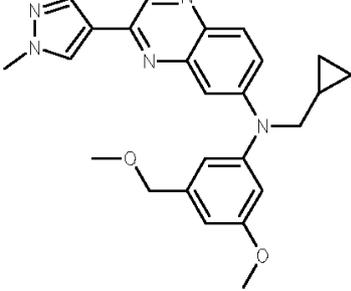
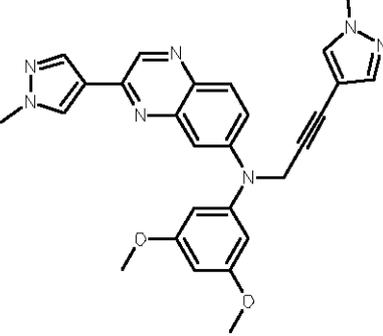
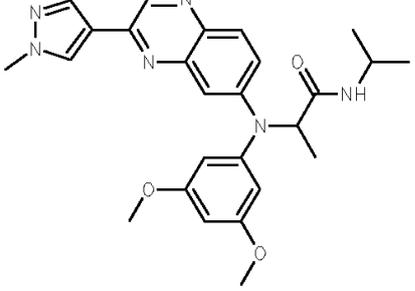
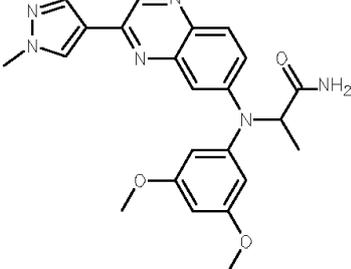
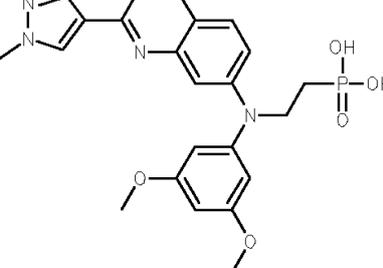
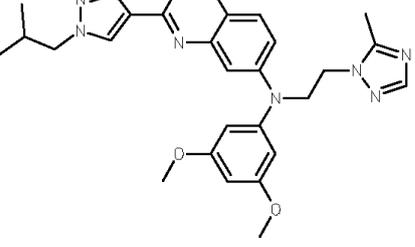
848;~Co58	670;=Co 63	858;~B3
849;~B3	854;~B5	673;=Co 65
850;~B61	855;~B5	676;=Co 66c)
859;~B61	682;=Co 69	867;~Co61

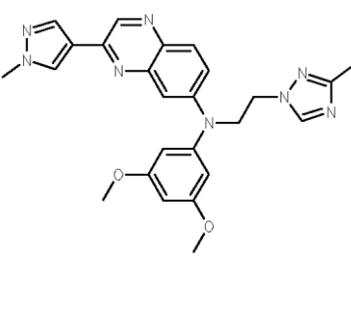
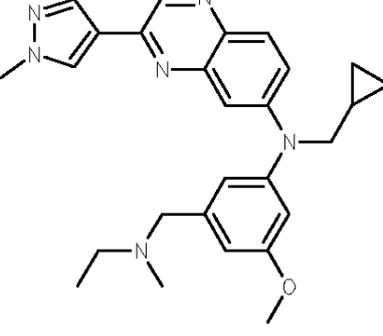
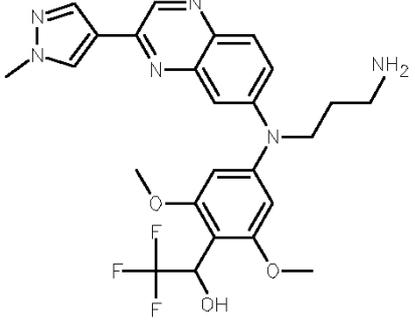
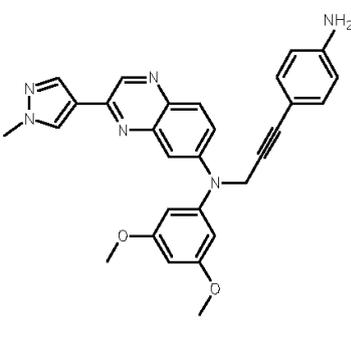
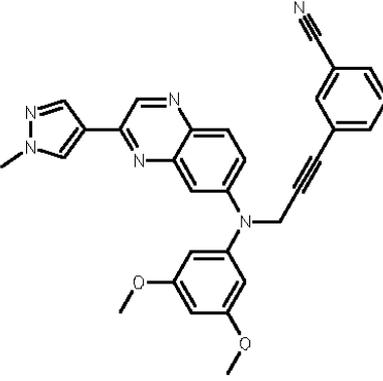
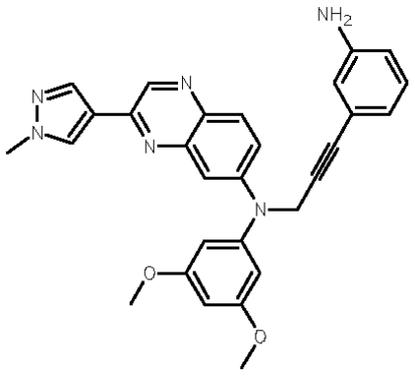
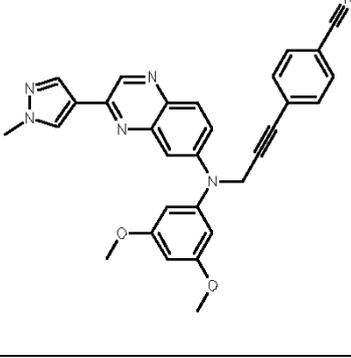
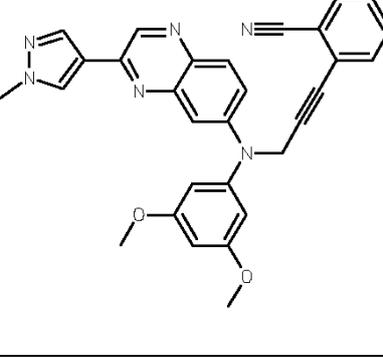
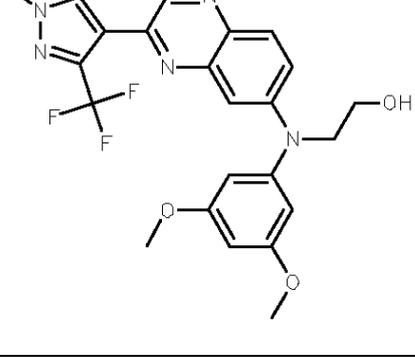
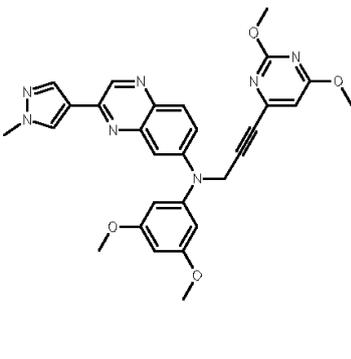
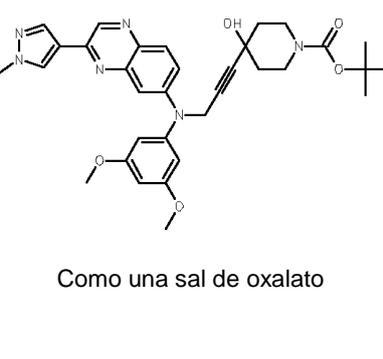
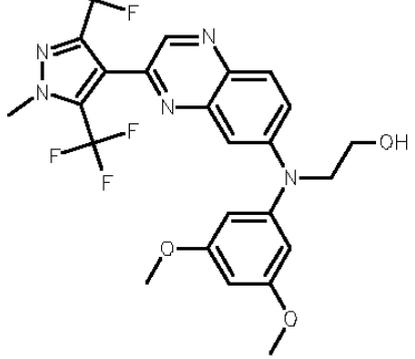
		
<p>860;~B61</p>	<p>863;~B59</p>	<p>868;~Co61</p>
		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>678;=Co 67</p>	<p>864;~B59</p>	<p>694=B4C</p>
		 <p>.oxalato</p>
<p>680;=Co 68</p>	<p>865;=Co35</p>	<p>869;~B3</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>861;~Co3</p>	<p>866;~Co35</p>	<p>692;=Co2B</p>

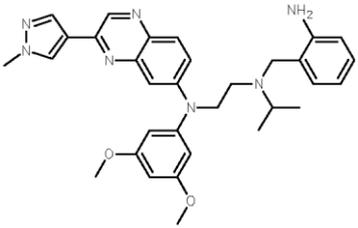
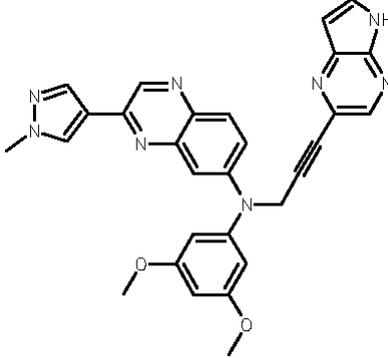
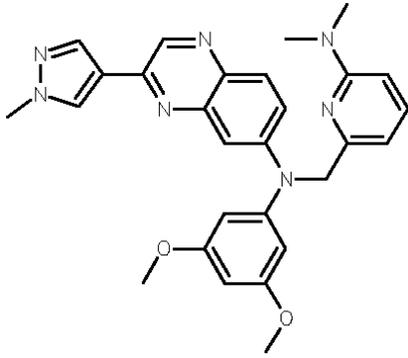
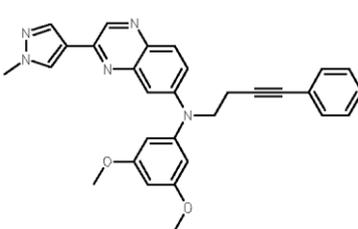
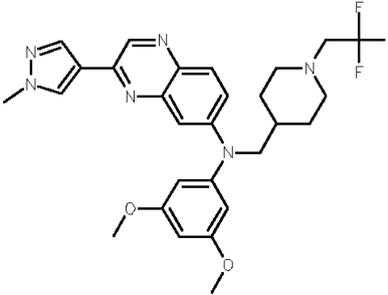
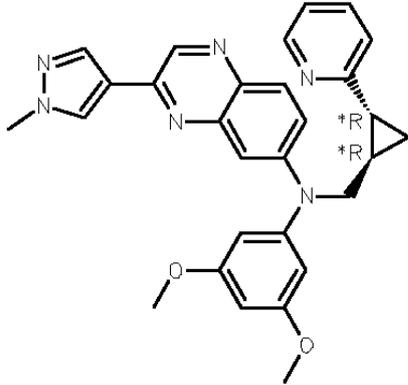
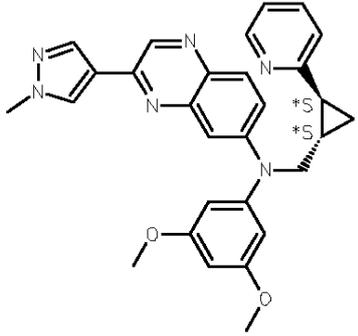
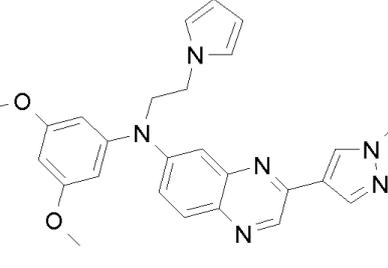
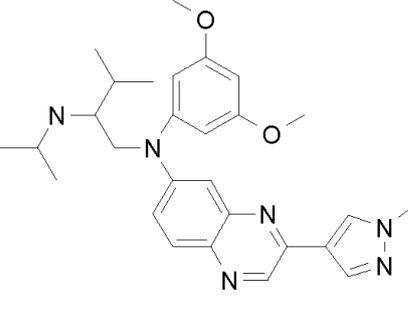
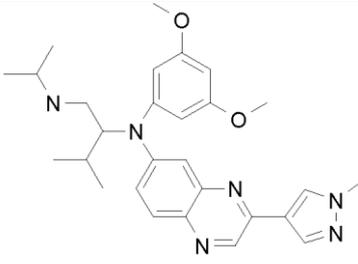
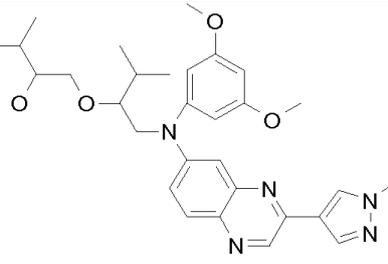
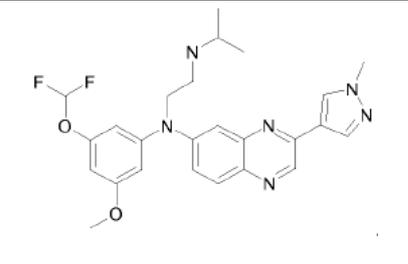
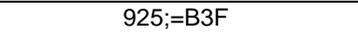
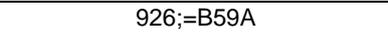
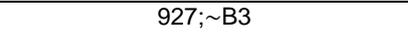
		
<p>691;=B14A</p>	<p>679;=B4B</p>	<p>675;=Co 66b)</p>
		
<p>Como una sal de HCl</p>	<p>Como una sal de HCl</p>	
<p>862;~B3</p>	<p>693;=B63</p>	<p>870;~B5</p>
		
<p>Como una sal de HCl</p>		<p>Como una sal de HCl</p>
<p>685;=Co 71</p>		<p>875;~Co61</p>
		
<p>871;~B6</p>	<p>877;~Co64</p>	<p>672;=Co 64</p>

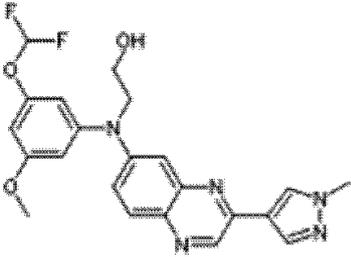
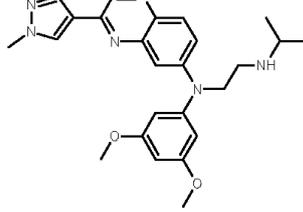
		
<p>872;~B4a</p>	<p>878;~Co63</p>	<p>674;=Co 66a)</p>
	 <p>Como una sal de HCl</p>	
<p>677;=B3D</p>	<p>879;~B4B</p>	<p>681;=B5a</p>
		
<p>873;~B3</p>	<p>880;~A2</p>	<p>683;=Co 70</p>
 <p>Como una sal de HCl</p>		
<p>874;~Co61</p>	<p>668;=B61</p>	<p>686;=B5a</p>

		
695;~B6	882;~B5	884;~B5
 <p data-bbox="247 884 502 929">Como una sal de HCl</p>	 <p data-bbox="662 884 901 929">Como una sal de HCl</p>	
881;~B5	883;~B5	885;~B5a
 <p data-bbox="247 1299 502 1344">Como una sal de HCl</p>		
886;~B3E	887;~B3	888;~B3C
		 <p data-bbox="1109 1724 1364 1769">Como una sal de HCl</p>
889;~Co15	890;~B5b1	891;~B3F

 <p>Como una sal de HCl</p>		 <p>Como una sal de HCl</p>
<p>892;~B59A</p>	<p>893;~B5b1</p>	<p>894;~B3F</p>
		
<p>895;~B3</p>	<p>896;=Co46</p>	<p>897;=Co46</p>
		
<p>898;~B5b1</p>	<p>899;~Co47</p>	<p>900;~Co11</p>
	 <p>.HBr</p>	
<p>901;~Co11</p>	<p>902;~Co73</p>	<p>903;~B4A</p>

		
<p>904;~B4A</p>	<p>905;~B5b1</p>	<p>906;~Co74</p>
		
<p>907;~Co47</p>	<p>908;~Co47</p>	<p>909;~Co47</p>
		
<p>910;~Co47</p>	<p>911;~Co47</p>	<p>912;~B1</p>
	 <p>Como una sal de oxalato</p>	

913;~Co47	914;~Co49a	915;~B1
		
916;~B57	917;=Co47	918;~Co75
		
919;~B47A	920;~B27A	921;~B5a
		
922;~B5a	923;=B3E	924;=B3F
		
925;=B3F	926;=B59A	927;~B3
		

	 <p>Como una sal de HCl</p>	
928;~B1	4a;=B3	

Parte Analítica

LC/GC/RMN

Procedimiento general A

- 5 La medición por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS.

- 10 El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0.1 segundo. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

- 15 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una rata de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + acetonitrilo al 5%, fase móvil B: acetonitrilo, fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100% A a 1% A, 49% de B y 50% de C en 6.5 minutos, 1% de A y 99% de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrar con 100% de A durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µL. El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

- 25 Además del procedimiento general A: El calentador de columna se ajustó a 45°C. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Atlantis C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una rata de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: metanol al 70% + H₂O al 30%, fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar un estado de gradiente de 100% B a 5% B + 95% A en 9 minutos y mantener estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µL.

La tensión del cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 3

- 30 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una rata de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + acetonitrilo al 5%, fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100% A a 50% B y 50% C en 6.5 minutos, hasta 100% de B en 1 minuto, 100% de B durante 1 minuto y reequilibrar con 100% de A durante 1.5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µL.

El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

- 35 Método 9

- 40 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters Xterra-RP C18 (3.5 mm, 4.6 x 100 mm) con una rata de flujo de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM, fase móvil B: 100% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 80% A y 20% B (mantener durante 0.5 minuto) a 90% B en 4.5 minutos, 90% de B durante 4 minutos y se reequilibraron con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 mL. El voltaje de cono fue

de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.4 segundos utilizando un retardo de interbarrido de 0.3 segundos.

Método 10

5 Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra-MS C18 (3.5 μm , 4.6 x 100 mm) con una rata de flujo de 0.8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM, fase móvil B: acetonitrilo al 100%, para ejecutar una condición de gradiente desde 80% A, 20% B (mantener durante 0.5 minuto) a 10% A 90% B en 4.5 minutos, mantenida a 10% A y 90% B durante 4 minutos y reequilibrada con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 mL. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.4 segundos usando un retardo de tiempo interbarrido de 0.3 segundos

Procedimiento general B

15 La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3.5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

20 Método 4

Además del procedimiento general B: La fase inversa para UPLC (Cromatografía Líquida de Ultrarrendimiento) se llevó a cabo en una columna puenteada etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm, Waters Acquity) con una rata de flujo de 0.8 mL/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en H₂O/metanol 95/5, fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 95% A y 5% B a 5% A y 95% B en 1.3 minutos y mantenimiento durante 0.2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.5 μL . El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 5

30 Además del procedimiento general B: La fase inversa UPLC (Cromatografía Líquida de Ultrarrendimiento) se llevó a cabo en una columna puenteada etilsiloxano/sílice híbrida (BEH) C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm, Waters Acquity) con un flujo de 0.8 mL/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5, fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95% A y 5% B a 5% A y 95% B en 1.3 minutos y mantenimiento durante 0.3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.5 μL . El voltaje de cono fue de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Procedimiento general C

35 La medición por LC se realizó utilizando un sistema de adquisición (Waters) de UPLC (Cromatografía Líquida de Ultrarrendimiento) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación, y la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 6

45 Además del procedimiento general C: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 de Waters Acquity BEH (puenteada etilsiloxano/sílice híbrida) (1.7 μm , 2.1 x 100 mm) con una rata de flujo de 0.35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 7 mM/acetonitrilo al 5%, fase móvil B: acetonitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente desde 90% A y 10% B (mantenerse durante 0.5 minutos) hasta 8 % A y 92% B en 3.5 minutos, mantener durante 2 min y volver a las condiciones iniciales en 0.5 min, mantener durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μL . El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un retardo de interbarrido de 0.1 segundos.

Método 7

Además del procedimiento general C: La fase inversa UPLC se llevó a cabo en una columna C18 de Waters Acquity BEH (puenteada de etilsiloxano/sílice) (1.7 μm , 2.1 x 100 mm) con una rata de flujo de 0.343 ml/min. Se emplearon

5 dos fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 7 mM/acetoneitrilo al 5%, fase móvil B: acetoneitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente de 84.2% A y 15.8% B (mantener durante 0.49 minutos) a 10.5 % A y 89.5% B en 2.18 minutos, se mantiene durante 1.94 min y se vuelve a las condiciones iniciales en 0.73 min, y se mantiene durante 0.73 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 mL. El voltaje de cono fue de 20V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron explorando de 100 a 1000 en 0.2 segundos usando un retardo de interbarrido de 0.1 segundos.

Procedimiento general D

10 La medición de HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación, y se mantiene la columna a una temperatura de 30°C. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en el espectrómetro de masas LCT (Time of Flight Zspray de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 Método 8

20 Además del procedimiento general D: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Supelco Ascentis Express C18 (2.7 µm, 3,0 x 50 mm) con una rata de flujo de 0,7 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% acetato de amonio 7 mM, fase móvil B: acetoneitrilo al 100%) para ejecutar una condición de gradiente desde 80% A y 20% B (mantener durante 0.5 minutos) a 5% A y 95 % de B en 2.5 minutos, se mantiene durante 4.5 minutos y se vuelve a las condiciones iniciales en 1.5 minutos y se mantiene durante 1 min. Se utilizó un volumen de inyección de 5 l. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 1000 en 0.4 segundos utilizando un retardo de interbarrido de 0.3 segundos.

Tabla A1: datos físico-químicos

25 Si se generaron datos fisicoquímicos varias veces para un compuesto, entonces se listan todos los datos

Comp No.	Punto de fusión (°C)	Kofler (K) o DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/ GC/ MS Método
202			1.39	416	4
			1.25	416	5
17	159	K	3.83	402	6
203	110	K	4.66	458	6
206	101.91	DSC	4.15	460	6
207	126	K	3.41	459	6

Comp No.	Punto de fusión (°C)	Kofler (K) o DSC	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/ GC/ MS Método
538			4.04	390	6
144	225.35	DSC	2.96	488	6
	222	K			
539			0.64	473	5
603			1.01		5
540	130.63	DSC	3.19	505	6

ES 2 621 461 T3

	126	K			
	126	K			
56	147.56	DSC	3.73	446	6
	141.67	DSC	3.73	446	6
	144	K			
208	158	K	4.57	444	6
209	166.2	DSC	4.14	422	6
210	176.79	DSC	3.89	434	6
	176	K			
211	187.05	DSC	3.79	446	6
1	152.97	DSC	3.12	406	6
	152.4	DSC	3.12	406	6
	154	K			
212	145.81	DSC	3.8	487	6
213	170.82	DSC	3.7	473	6
214	207.88	DSC	4.29	480	6
	209	K			
215	190	K	3.8	416	6
216	162.91	DSC	3.54	556	6
22	108.61	DSC	4.52	414	6
60	90	K	3.55	485	6
122	202.94	DSC	3.42	415	6
58	165	K	4.53	509	6
	163.09	DSC			
3	168	K	3.22	420	6
	145	K	3.23	420	6
218	204.29	DSC	3.59	448	6
219	215.88	DSC	3.77	535	6
220	94.96	DSC	3.67	390	6
221	123.95	DSC	4.02	416	6
222	142	K	4.23	404	6
223			3.69	501	6

541	162.74	DSC	2.99	530	6
542	147.16	DSC	3.85	487	6
	155	K			
543	149.47	DSC	3.04	517	6
544			3.43	542	6
41	168	K	2.86	437	6
	169.24	DSC			
33	83	K	3.02	501	6
43	107	K	3.08	501	6
546	135	K	3.13	501	6
547	217	K	3.22	473	6
548	135	K	3.13	501	6
551			1.02	515	5
552			0.87	500	4
			0.63	500	5
553			3.22	489	6
554			3.48	491	6
556			2.72	396	6
557	189	K	3.42	470	6
558	94	K	3	449	6
103	140	K	3.94	512	6
559	98.59	DSC	2.79	477	6
145	94.44	DSC	2.8	477	6
129			1.1	495	4
			1.13	495	5
111			1.27	593	5
			1.33	593	4

ES 2 621 461 T3

224	128.96	DSC	3.6	427	6
62	220.78	DSC	3.64	513	6
23	134	K	3.33	487	6
226	164.73	DSC	4.04	501	6
8	181	K	2.7	419	6
	185	K	2.75	419	6
	179.61	DSC			
84	de: 133.17 a 139.07	DSC	de 2.65 a 2.67	405	6
227	165.51	DSC	3.87	508	6
65			3.7	448	6
228	132	K	4.31	400	6
229	123.16	DSC	4.01	529	6
73			3.5	499	6
231	106.81	DSC	3.72	565	6
59	200	K	4.08	563	6
52	159.08	DSC	3.99	474	6
232			3.84	381	6
64			2.31	420	6
233	183.6	DSC	2.87	436	6
234	130	K	3.44	445	6
130	218	K	3.54	586	6
		DSC	2.76	586	7
235	154.8 154	DSC K	3.37	515	6
69	260.14	DSC	2.8	419	6
	>260	K	2.84	419	6
	263.87	DSC			

			1.27	593	5
			1.27	593	5
			1.28	593	5
560			0.74	547	5
561	219	K	3.19	475	6
562			3.8	487	6
563	193 200.75	K DSC	3.2	498	6
564			2.99	567	6
565	152	K	3.34	408	6
566	183	K	3.09	484	6
567			3.1	484	6
568	164.5 167	DSC K	3.4	453	6
569	139 139.45	K DSC	3.38	453	6
146	163 158.48	K DSC	3.36	454	6
110			0.78	503	5
570			0.88	489	5
575			0.71	475	5
576			1.36	579	5
577			3.57	487	6
578			3.5	485	6
581			3.17	501	6
582	127	K	4.03	489	6
583	136.49	DSC	3	599	6
584	140	K	4.07	531	6

ES 2 621 461 T3

236			1.28	438	5
			1.28	438	5
237	80	K	4.44	420	6
238	133.66	DSC	2.68	449	6
66			3.95	411	6
2	169.26	DSC	2.94	392	6
	169.13	DSC	2.94	392	6
113	177	K	3.27	420	6
68	165	K	2.86	415	6
239	160	K	3.48	514	6
240	132	K	3.55	529	6
	132.96	DSC			
241	167.79	DSC	2.97	473	6
	149.64	DSC	2.96	473	6
55			3.9	543	6
242	196.25	DSC	3.53	429	6
243	146.13	DSC	3.52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3.37	487	6
246	149.27	DSC	3.78	531	6
24	80	K	3.44	446	6
249			2.63	477	6
250	104.64	DSC	4.13	545	6
251	127.97	DSC	3.7	556	6
21	204.45	DSC	2.86	463	6
	205.05	DSC	2.86	463	6
72	120	K	3.67	513	6
253	167.45	DSC	3.5	503	6
254	173.43	DSC	3.77	517	6
74	253	K	2.97	433	6
70a	163.31	DSC	2.86	459	6
256	171	K	3.69	457	6
	173.42	DSC			
26	202.6	DSC	3.04	406	6
257	140.28	DSC	4.37	492	6
75	186.76	DSC	2.87	436	6

585			2.87	488	6
586			3.82	471	6
105	135	K	3.94	512	6
147			4.25	529	6
592	194	K	2.89	421	6
593	168	K	4.01	502	6
148	149.13	DSC	3.67	474	6
149	146.61	DSC	3.67	474	6
100	73	K	3.63	549	6
			3.63	549	6
101	186	K	3.16	456	6
14 + 14a	110	K	3.62	478	6
594	214.83	DSC			
595	105	K	3.13	470	8
15	114.76	DSC	3.62	487	6
604	157	DSC	3.16	489	
608	159	DSC	2.66	419	8
609	155	DSC	2.65	419	8
610	150	DSC	2.66	419	8
611	148	DSC	2.68	419	8
697	171	DSC	2.97	461	6
698	111	DSC	3.03	461	6
699	150	DSC	2.99	461	6
700	133	DSC	2.85	477	7
613			1.26	402	4
701	68	DSC	3.18	503	6
702	129	DSC	3.89	501	6
703	80	K	3.92	501	6
645	188	DSC	2.44	433	6
704	151	DSC	3.74	487	6
615	134	DSC	2.62	519	6

ES 2 621 461 T3

	186.1	DSC	2.87	436	6
			2.87	436	6
7			3.31	463	6
259	163.47 156	DSC K	3.14	445	6
260	188.74	DSC	3.03	498	6
27	176.76	DSC	3.94	385	6
78	162.1	DSC	3.38	434	6
	161.7	DSC	3.38	434	6
	165.99	DSC	3.17	434	8
261	180.29 183	DSC K	2.79	445	6
262	130.64	DSC	3.21	483	6
25	245.28	DSC	2.96	445	6
	259.39	DSC	2.96	445	6
263	168.45	DSC	3.74	473	6
264			3.14	459	6
265	190 186.88 186.88	K DSC DSC	2.51	476	6
266	157.15	DSC	2.52	476	6
76	158.57	DSC	3.5	418	6
267	160.27	DSC	4.02	552	6
268	158.2	DSC	3.45	512	6
	177.91	DSC	3.46	512	6
269	155.79	DSC	4.46	444	6
271	181.91	DSC	3.82	523	6
272	178.46	DSC	2.77	433	6
	176.95	DSC	2.78	433	6
	180	K			
273			2.73	540	6
274	176.3	DSC	4.45	456	6
4	de 134 a 142	DSC o K	de 2.95 a 2.99	447	6
276	188.62	DSC	3.12	512	6

646	125	K	2.51	392	6
648	196	DSC	3.42	515	6
705	135	DSC	3.3	487	6
706	182	K	2.58	392	6
707	186	K	2.23	391	6
647	133	K	2.3	419	6
708	152	K	3.1	473	6
709	175	K	3.25	544	6
710	206	DSC	3.24	461	6
711	166	DSC	3.15	426	6
712	124	DSC	3.02	376	6
616	170	K	2.42	246	6
713	127	K	3.83	507	6
619	210	K	3.07	505	6
714	128	K	3.62	477	6
690	138	K	3.63	477	6
716	247	DSC	2.81	417	6
717	125	DSC	3.59	483	6
718	103	DSC	3.66	501	6
719	119	DSC	4.59	509	6
720	175	DSC			
721			0.67	528	4

ES 2 621 461 T3

28	142.35	DSC	2.98	450	6
37	154.05	DSC	3.55	476	6
278			2.66	511	6
279	193.59	DSC	2.58	405	6
	199	K			
281			2.55	503	6
283	128.64	DSC	2.87	487	6
79a			2.81	489	6
+ 79					
602	158.84	DSC	4.07	509	6
80	144	K	3.33	433	6
81	199	K	3.32	433	6
285	183.33	DSC	2.8	459	6
			2.83	459	6
286	114.64	DSC	3.24	473	6
	114	K			
287	156	K	3.49	445	6
	156.77	DSC			
29	80	K	3.03	459	6
288	142	K	2.37	449	6
291			2.85	489	6
293			3.96	390	6
294	184	K	2.52	391	6
			2.54	391	6
16	80	K	3.21	432	6
20	203.41	DSC	3.53	529	6
295	155.31	DSC	2.91	565	6
296	126.47	DSC	3.03	503	6
54	138	K	3.93	342	6
297	140	K	2.45	434	6
298			2.41	489	6
299	201	DSC	3.41	475	6
49	168.25	DSC	2.85	490	7
93	175.51	DSC	2.72	419	6
	176.71	DSC	2.62	419	6
302	222.79	DSC	2.77	503	6
303	194.82	DSC	2.8	474	6

722	138	K	3.57	455	6
724	176	DSC	3.07	433	6
620	114	K	3.89	587	6
725	227	DSC	3.11	474	6
727	109	DSC	3.01	461	6
728	109	DSC	3.77	497	6
621	>260	K	2.7	486	6
729	183	DSC	2.99	515	6
730	139	K	3.4	501	6
731	237	DSC	3.39	478	6
732	160	K	3.46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3.97	507	6
624	147	K	2.65	475	6
735	143	DSC	3.56	408	6
736	68	K	2.39	450	7
625	104	K	3.06	575	7
737	156	DSC	2.28	489	7
652	142	DSC	2.84	507	7
650	66	K	2.98	616	7
738	197	DSC	2.99	502	7
739	179	DSC	2.99	502	7
740	167	DSC	2.97	483	7
651	122	K	2.05	516	7
617	149	DSC	2.44	416	7
741	85	K	3.34	506	7
742	115	K	3.2	507	7
618	139	DSC	2.3	457	7
743	135	DSC	2.83	481	7
744	200	K	2.23	530	7

ES 2 621 461 T3

304	131.93 130	DSC K	2.54	449	6
305	117.44	DSC	4.26	500	6
61	103.14	DSC	3.57	459	6
306	185 182.27	K DSC	3.07	477	6
307	132 168.8	K DSC	3.33	473	6
308	192	K	2.5	435	6
311	262.42	DSC	3.07	429	6
312	184.29	DSC	2.42	477	6
313	176.49 176.31	DSC DSC	2.95 2.96	477 477	6 6
314	201.43 201	DSC K	2.78	463	6
30	80	K	2.72	450	6
38	168	K	3.63	400	6
315	139	K	2.98	424	6
48	189.27	DSC	3.27	497	6
316	158.73	DSC	3.51	526	6
320	193.76	DSC			
321	265.41	DSC	2.8	474	6
57			3.29	538	6
323	166.37	DSC	4.19	478	6
85		DSC	4.16	448	6
324	144.1	DSC	3.6 3.6	473 473	6 6
325			2.76	516	6
86	195.95	DSC	2.52	458	6
326			3.07	438	6
83	141.79	DSC	2.89	530	6
327			3.86	434	6
329			2.87	488	6
330	139.15	DSC	2.96	502	6
332	141.98	DSC	2.92	475	6
333	150	K	2.56	503	6
334	125	K	2.75	513	6

745	110	K	3.36	476	7
746	62	K	2.44	464	7
747	68	K	2.67	507	7
689	203	DSC	2.77	492	7
749	86	K	2.64	448	7
622	190	K	2.57	434	7
688	175	DSC	6.04	508	7
750	148	DSC	2.61	493	7
655			8.11	506	10
751			2.99	585	7
752	169	K	3.01	502	7
753	155	DSC	3.01	491	7
754	167	K	2.19	499	7
755	152	K	2.72	434	7
756	118	K	2.23	461	7
757	126	K	2.64	461	7
758			2.22	485	7
653	146	DSC	3.11	511	7
759	180	K	2.85	502	7
760	221	K	2.51	507	7
623	133	K	2.43	475	7
761	119	K	3.2	515	7
762	137	K	3.18	507	7
763	176	K	2.27	463	7
764	126	K	2.56	475	7
765	199	DSC	2.65	492	7
766	125	DSC	2.93	507	7
767	220	K	2.9	527	7
768	158	DSC	2.79	515	7
770	130	K	2.27	477	7
644	96	K	2.06	603	7

ES 2 621 461 T3

335	122.79	DSC	3.34	497	6
336	60	K	3.9	442	6
			3.9	442	6
338	198.91	DSC	2.6	405	6
339	187.62	DSC	2.3	530	6
	80	K			
32			2.98	445	6
131	183.2	DSC	3.14	476	6
340	184.2	DSC	3.99	522	6
342	228.85	DSC	3.7	487	6
343	80	K	3.96	545	6
	(199)				(6)
344	161.91	DSC	3.06	477	6
					(6)
31	244	K	2.93	459	6
	250.38	DSC	2.93	459	6
	254	K			
345	115.62	DSC	3.65	501	6
346	131.39	DSC	4.99	608	6
347	135	K	3.1	487	6
348	169.44	DSC	3.8	503	6
350			0.83	562	5
351	110	K	2.89	516	6
89	126.66	DSC	3.33	446	6
352			2.75	530	6
87	125	K	3.63	491	6
353	168	K	3.46	456	6
354	70	K	4.05	458	6
355	184	K	4.44	486	6
	184.23	DSC			
356	154.94	DSC	3.71	460	6
53			4.19	356	6
91			3.44	529	6
18	132	K	3.8	386	6
357	129.47	DSC	3.53	503	6
358	114.12	DSC	4.37	486	6
	110	K			

656	95	K	2.83	478	7
657	110	K	2.83	478	7
658	152	DSC	3.19	552	7
771	93	K	2.56	492	7
772	154	DSC	2.84	493	7
773			2.3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2.2	471	7
775	133	K	2.51	432	7
776			6.62	428	9
777	119	DSC	3.11	535	7
778	148	K	3.13	516	7
779	148	K	3.13	516	7
628	122	K	2.84	492	7
629	124	K	2.84	492	7
780	188	K	3.12	502	7
781	186	K	3.12	502	7
782	170	K	4.31	617	7
634	80	K	6.21	491	7
783	220	K	6.05	468	7
784	163	DSC	2.61	493	7
785	190	K	2.83	575	7
786	125	DSC	2.79	492	7
787	181	DSC	2.95	503	7
788	146	K	2.57	507	7
789	204	K	2.49	520	7
790	67	K	3.47	583	7
791	130	K	2.94	576	7
792	153	DSC	2.82	478	7

ES 2 621 461 T3

359	114.97 126	DSC K	4.34	486	6
360	133.89 130	DSC K	4.15	452	6
361	188	K	2.87	473	6
362	80	K	3.77	501	6
363	172.65	DSC	2.69	511	6
	175.38	DSC	2.68	511	6
364			2.94	488	6
			2.91	488	6
365	164.92	DSC	2.83	433	6
366			3.21	501	6
367			3.17	487	6
300	193.25	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
	191.77	DSC	3.4	480	6
368			2.63	497	6
369			3.4	480	6
370	94	K	3.51	459	6
372	176.98	DSC	3.3	556	6
92	148.61	DSC	3.67	515	6
	138.58	DSC	3.6	515	6
	148.29	DSC	3.6	515	6
373	165	K	2.34	435	6
374	206.48	DSC	3.65	525	6
375	188.66	DSC	3.61	501	6
	229.66	DSC	3.61	501	6
376	214.67	DSC	3.5	586	6
377	112.31	DSC	3.89	495	6
378			3.25	531	6
			3.26	531	6
379	80	K	2.8	488	6
	146.1	DSC	2.83	488	6
380	70	K	2.54	449	6
381	132.63	DSC	3.98	512	6
382	118	K	2.91	461	6
	113	K	2.94	461	6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2.39	483	7
794			2.6	500	7
795	182	K	2.95	507	7
796	189	DSC	3.04	508	7
797			3.18	443	8
798			2.62	486	7
659	106	DSC	3.05	484	7
662	122	K	3.07	512	7
799	114	DSC	3.05	510	7
661	154	DSC	2.47	518	7
660	151	DSC	2.47	518	7
633	130	DSC	2.69	477	7
800	134	DSC	3.05	512	7
801	127	DSC	3.21	514	7
802	80	K	2.19	493	7
803	80	K	2.19	493	7
636	80	K	3.35	493	7
637	>260	K	3.07	493	7
804	195	DSC	3.1	522	7
805	156	DSC	2.91	535	7
806	182	K	3.19	536	7
807	96	K	3.01	509	7
808	162	DSC	3.25	509	7
809	150	DSC	2.93	506	7

ES 2 621 461 T3

	109.12	DSC	2.95	461	6
	112.07	DSC			
	104.44	DSC			
132	132.47	DSC	3.31	487	6
	130.95	DSC	3.31	487	6
	138	K			
383	120	DSC	2.92	503	6
			2.91	503	6
384	80	K	2.99	489	6
385	119.77	DSC	4.93	488	6
39			4.33	501	6
40			4.66	501	6
133	126.47	DSC	3.55	484	6
	125.21	DSC	3.55	484	6
386	80	K	2.98	544	6
387	162.58	DSC	2.45	466	6
389	156.45	DSC	3.75	448	6
	160	K			
390			3.7	498	6
391	190	K	2.63	475	6
393	193.78	DSC	3.22	410	6
395	118.99	DSC	2.83	475	6
94	115.24	DSC	3.1	443	6
			3.11	443	6
396	156	K	3.14	487	6
397	132.82	DSC	3.24	450	6
398			2.96	473	6
399			3.12	409	6
400			3.12	409	6
401	138	K	3.47	408	6
405	191.73	DSC	3.01	406	6
407	146	K	4.37	412	6
408	130	K	4.1	444	6
410			2.83	477	6
411			8.92	458	2
			5.93	458	1
412	180	K	2.85	489	6

810	131	DSC	2.76	482	7
635	111	DSC	3.11	495	7
811	127	DSC	3.08	511	7
812	170	DSC	2.65	454	7
813	166	K	2.4	442	7
814	160	DSC	2.98	495	7
815	123	DSC	3.24	483	7
816	176	DSC	3.12	555	7
817	155	DSC	3.01	491	7
640	241	DSC	2.71	506	7
819	80	K	2.96	480	7
687	162	DSC	2.23	483	7
820	161	DSC	3.11	545	7
632	157	DSC	2.59	430	7
821	127	K	2.96	537	7
822	135	K	2.78	436	7
823	218	DSC	2.53	526	7
824	212	DSC	2.82	510	7
825	237	DSC	2.55	492	7
826	202	DSC	2.74	543	7
827	187	DSC	2.82	544	7
828	209	DSC	2.56	468	7
829	154	DSC	3.24	536	7
830	241	DSC	2.65	527	7
663	200	DSC	2.38	498	7
664	80	K	2.77	469	7
831	178	DSC	2.84	536	7

ES 2 621 461 T3

413	146	K	3.03	507	6
414			3.1	451	6
422	234.9	DSC	3.28	420	6
424			3.16	440	6
426			2.82	447	6
428			0.56	432	5
34	173.67	DSC	2.46	462	6
430			3.78	498	6
125	99.31	DSC	2.58	435	6
431	147.77	DSC	3.99	509	6
432	251.77	DSC	2.79	436	6
433			2.39	423	6
434			2.96	487	6
435			2.89	447	6
5	de		3.63	501	8
	123.12	DSC	to		or
	a 128	o K	3.91		6
436			2.86	489	6
95a					
+ 95			3.49	559	6
437			2.66	433	6
438	140.67	DSC	2.44	391	6
440			2.9	437	6
441			3.04	481	6
442	120.06	DSC	3.39	461	6
443	138.47	DSC	2.94	450	6
444	137.16	DSC	2.95	450	6
445	182.81	DSC	3.31	473	6
	227.95	DSC			
	227.75	DSC			
447			3.05	447	6
448	80	K	3.6	470	6
449	118.96	DSC	3.05	447	6
450	224.87	DSC	3.6	470	6
452			3.13	461	6
453			3.04	396	6

832	111	DSC	3.67	482	7
833	153	DSC	2.79	493	7
834	198	DSC	2.63	475	7
835	144	DSC	3.24	552	7
837			2.63	472	7
641	155	K	2.27	476	7
642	127	DSC	2.36	486	7
838	171	DSC	2.28	462	7
839	126	DSC	3.49	567	7
840	158	DSC	2.44	517	7
841			3.08	463	7
842	154	DSC	3.24	553	7
665	206	K	3.3	516	7
643	160	K	2.4	503	7
836			2.57	496	7
606	142	K	3.25	420	6
666	163	K	2.68	516	7
844	125	K	2.68	530	7
845	167	DSC	3.18	512	7
846	170	K	2.49	477	6
847			0.79	435	5
667	181	DSC	3.07	471	7
848	223	K	3.13	496	7
849	80	K	3.11	453	7
850	142	DSC	3.67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3.55	526	7
852	233	K	3.43	496	7
853	254	K	3.12	496	7
670	157	K	3.03	461	6
855			1.01	501	4
			0.86	501	5

ES 2 621 461 T3

134	184	DSC	2.71	504	6
	194	K	2.72	504	6
454	244.06	DSC	3.25	545	8
455	155	K	3.13	586	8
456	143.58	DSC	2.9	502	8
96	168.08	DSC	2.94	501	8
457			3.2	571	6
458	171.31	DSC	3.34	470	6
44a					
+ 44	215.29	DSC	3.84	495	6
459	99.32	DSC	4.23	593	6
460			3.14	438	6
463			3.72	568	6
464			4.39	555	6
465	141.31	DSC	2.91	473	6
467	135	K	2.89	503	6
468	130	K	2.84	503	6
469	135	K	3.05	487	6
471	140	K	3.14	489	6
473	140	K	3.14	489	6
474			3.56	590	6
135	194	DSC	3.13	461	6
		K			
475	152.98	DSC	3.18	420	6
476	170.9	DSC	3.6	448	6
477	80	K	3.05	380	6
478	70	K	2.93	407	6
136	166	DSC	3.14	531	6
480		DSC	3.13	515	6
97	187.39	DSC	2.87	436	6
	187.8	DSC	2.87	436	6
98	186.98	DSC	2.87	436	6
	186.27	DSC	2.87	436	6
481	172.5	DSC	3.67	474	6

696	188	K	3.07	456	6
856	97	K	2.96	482	6
857	180	K	3.43	487	6
671	144	DSC	2.97	501	6
858	154	K	3.58	470	6
673	181	DSC	3.76	482	6
	180	K			
676	88	K	3.71	503	6
859	80	K	3.22	485	6
860	151	DSC	3.21	485	6
678	148	DSC	2.27	539	7
			2.87	539	6
680	167	DSC	2.58	460	6
861	156	K	3.22	447	6
691	99	DSC	2.17	477	7
			2.73	477	6
862	178	K	3.44	573	6
682	149	K	2.86	461	6
863	170	K	3.77	462	6
864	154	K	3.77	462	6
865	146	DSC	3.81	498	6
866	144	DSC	3.81	498	6
679			2.99	491	6
693	151	DSC	2.79	502	6
867	178	K	2.98	424	6
868	178	K	2.98	424	6
694	197	DSC	3.49	501	6
869	138	K	3.46	489	6
692	157	K	3.19	498	6
675	187	K	3.44	517	6
870	173	K	3.34	456	6
685	203	K	3.17	442	6

ES 2 621 461 T3

482	106	K	2.82	419	6
483	134	K	3.01	433	6
484			3.03	461	6
485			0.62	474	5
487	143.13	DSC	4.82	488	1
488	96.65	DSC	2.73	393	6
			2.73	393	6
489	128.03	DSC	3.4	551	6
490	223.8	DSC	2.63	449	6
493	87.6	DSC	3.05	435	6
494	135.12	DSC	3.02	447	6
495			3.83	486	6
137			2.8	433	6
499	130	K	3.34	501	6
500			0.69	421	5
501	154.26	DSC	2.63	449	6
502	153.17	DSC	2.65	449	6
503			3.48	511	6
139			3.53	517	6
504	101.17	DSC	2.53	476	6
	104.18	DSC	2.53	476	6
140	123.19	DSC	3.25	458	6
	128.99	DSC	3.26	458	6
506			3.42	463	6
507			3.36	463	6
508	165.94	DSC	3.49	446	6
509			3.42	634	6
510	70	K	2.77	407	6
141	150	K	3.29	448	8
	171.28	DSC	3.54	448	6
	156.7	DSC			
511			0.74	502	5
512	180	K	3.41	473	6
513	160.65	DSC	3.55	469	6
514	139	K	3.3	489	6
	135.37	DSC			
515			4.78	516	3

871	154	DSC	3.05	450	6
872	89	DSC	4.08	515	6
677	177	DSC	3.44	435	6
873	183	DSC	3.07	457	6
874	107	K	3.24	450	6
875	98	K	3.24	450	6
877	213	DSC	2.94	500	6
878	143	DSC	3.52	503	6
879			0.89	531	5
880	135	DSC	3.45	501	6
668	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156.5	DSC	4.53	440	6
882	164	K	4.46	454	6
883	194	DSC	4.35	399	6
884	80	K	3.58	483	6
885	148	DSC	5.13	640	6
886	130	K	3.97	455	6
887	245	DSC	2.81	457	6
888			2.96	500	6
889			0.6		5
890			6.18	444	1
891	186	K	3.89	489	6
892	157	K	4.32	534	6
893			1.05	443	4
894			3.58	489	6
895	182	DSC	3.56	470	6
896	166	DSC	2.74	419	6
897	153	DSC	2.75	419	6

516			0.98	471	5
			1.08	471	4
35			0.92	416	5
517	187.18	DSC			
518	187.66	DSC	3.01	479	6
519	163.93	DSC	3.08	516	6
102			0.89	487	4
521			0.91	475	5
522	134.16	DSC	2.99	503	6
523	125.77	DSC	3.53	517	6
142	126.8	DSC	3.53	517	6
524	122.12	DSC	3	433	6
525	223.34	DSC	3.32	514	6
526	234.8	DSC	3.32	514	6
527	144	K	3.19	484	6
	145.21	DSC			
143	184.72	DSC	3.15	516	6
528	110.16	DSC	2.86	518	6
529	141.1	DSC	3.06	459	6
530	132.62	DSC	2.96	488	6
	132.62	DSC			
10			4.28	551	6
531			3.53	489	6
36	160.14	DSC	3.38	418	6
532	164	K	3.06	470	6
	165	DSC			
533	180.45	DSC	2.71	449	6
	181.17	DSC			
534	205.99	DSC	3.6	475	6
535	180	K	3.4	473	6
	179.19	DSC			
536	209.5	DSC	3.72	461	6
537	201.67	DSC	3.7	461	6

898			6.24	430	1
899			3.6	480	6
900	214	DSC	3.47	475	6
901	208	DSC	3.02	433	6
902	>260	K	2.34	470	6
903	153	DSC	3.65	513	6
904	181	DSC	3.07	471	6
905			0.98	457	5
906			2.83	517	6
907			2.97	491	7
908			3.19	501	7
909			2.99	491	7
910			3.18	501	7
911			3.13	501	7
912	102	K	2.89	474	7
913	170	K	3.1	538	7
914	166	K	3.01	599	7
915			3.22	542	7
916	70	K	3.53	552	7
917	222	DSC	2.73	517	7
918			3.36	496	7
919	130	DSC	3.5	490	7
920	123.5	DSC	3.39	541	7
921	123	DSC	3.07	493	7
922	123	DSC	3.07	493	7
927	152	K	2.52	483	7
928	130	K	5.42	442	9

Datos de RMN

Los siguientes experimentos de RMN se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance 500 y un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 a temperatura ambiente, usando bloqueo de deuterio interno y equipado con una sonda de resonancia triple inversa (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) para 500MHz y con resonancia doble inversa (^1H , ^{13}C , SEI) para el 400MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm).

Compuesto 131

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 2.5$, 9.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.38 - 6.49 (m, 3H), 4.82 (br. s., 2H), 4.23 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.71 - 3.75 (m, 5H), 3.69 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.05 - 1.26 (m, 1 H), 0.42 - 0.51 (m, 2H), 0.16 - 0.25 (m, 2H)

Compuesto 149

ES 2 621 461 T3

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (br. s., 1 H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1 H), 4.15 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Compuesto 148

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (br. s., 1 H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1 H), 4.15 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 4H), 3.74 (s, 6H)

Compuesto 147

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (br. s., 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.36 - 6.51 (m, 3H), 4.58 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.03 - 4.19 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.09 - 3.20 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 7.3, 14.5 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

Compuesto 146

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.65 (t, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.51 - 8.56 (m, 2H), 8.19 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 6H)

Compuesto 145

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (br. s., 2H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 2.6, 9.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1 H), 4.17 (br. s., 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.30 (td, *J* = 6.3, 11.9 Hz, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 2.96 (q, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto 144

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.27 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.41 (m, 1 H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.14 (br. s., 2H), 3.01 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)

Compuesto 143

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.32 - 6.42 (m, 1 H), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.35 - 3.43 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H)

Compuesto 142

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H)

Compuesto 141

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.34 - 6.44 (m, 3H), 4.49 (s, 1 H), 3.84 - 3.99 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 1.66 - 1.86 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)

Compuesto 140

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.83 - 3.96 (m, 5H), 3.74 (s, 6H), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (br. s., 1 H)

Compuesto 139

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 2.7, 9.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.83 - 4.00 (m, 5H), 3.69 - 3.78 (m, 7H), 3.19 - 3.31 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 2.66 (td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H)

Compuesto 137

ES 2 621 461 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (br.s., 3H), 8.49 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (br. s., 2H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)

Compuesto Número 98

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 5.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 4.03 (dd, *J* = 3.6, 14.9 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.73 (s, 6H), 3.68 (dd, *J* = 8.1, 14.9 Hz, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 2H)

Compuesto 136

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.58 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 4.19 - 4.21 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 2.8, 11.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.31 - 3.38 (td, *J* = 6.1, 11.7, 1 H), 3.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.18 - 1.37 (m, 8H)

Compuesto 135

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br.s., 2H), 8.62 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 6H), 4.12 - 4.27 (m, 4H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto 134

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1 H), 8.93 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.18 (q, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.29 - 3.42 (m, 1 H), 3.16 (br. s., 2H), 2.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)

Compuesto Número 5

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.40 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 2.68 - 2.72 (mⁿ 2H), 2.39 - 2.48 (m, 1 H), 1.78 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H)

Compuesto 133

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.29 - 6.49 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.19 - 3.29 (m, 1 H), 2.70 - 2.85 (m, 5H), 2.42 - 2.46 (m, 1 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 1 H)

Compuesto 132

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 2.8, 9.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.41 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.23 - 3.32 (m, 4H), 2.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)

35 Compuesto número 300

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1 H), 8.54 - 8.63 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.50 (s, 2H), 6.42 - 6.47 (m, 1 H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.53 (s, 3H)

Compuesto número 4

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (m, 1 H), 1.69 (br. s., 1 H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)

Compuesto número 84

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 9.30 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 - 6.42 (m, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 2H)

Compuesto 130

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 2.7,

9.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.38 - 6.47 (m, 3H), 5.55 (br.s., 1 H), 4.34 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.62 - 3.91 (m, 12H), 3.36 - 3.55 (m, 6H), 3.09 - 3.31 (m, 4H), 2.28 - 2.38 (m, 2H), 1.75 - 1.97 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 1 H), 0.43 - 0.52 (m, 2H), 0.15 - 0.24 (m, 2H)

- 5 Los siguientes experimentos de RMN se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance AV400, usando un bloqueo de deuterio interno y equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) a 27°C.

Compuesto 138

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9.07 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 8.56-8.47 (1 H, m), 8.27-8.21 (1 H, m), 7.87 (1 H, d), 7.54-7.47 (1 H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.27-7.18 (1 H, m), 3.98-3.89 (3H, m), 3.83 (2H, d), 2.76 (3H, d), 1.23-1.13 (1 H, m), 0.50-0.41 (2H, m), 0.22-0.14 (2H, m).

Compuesto número 99

^1H RMN (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.89 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 7.79 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.30 (1 H, d), 7.01 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.47-6.40 (1 H, m), 4.57 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.77 (7H, s).

Compuesto 200

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.96 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.76 (1 H, d), 7.25 (1 H, dd), 7.11 (1 H, d), 6.46-6.36 (3H, m), 3.99-3.82 (5H, m), 3.75 (6H, s), 1.23 (3H, t).

Compuesto 201

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.92 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.76 (1 H, d), 6.99 (1 H, dd), 6.81 (2H, dd), 6.64 (1 H, d), 3.92 (6H, d), 3.88-3.73 (5H, m), 1.24 (3H, t).

- 20 Compuesto 11

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.98 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 7.78 (1 H, d), 7.30 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 6.43 (2H, d), 6.40 (1H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.41 (3H, s).

Compuesto 202

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.96 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.77 (1 H, d), 7.26 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.42 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.82-3.70 (8H, m), 1.24-1.12 (1H, m), 0.53-0.43 (2H, m), 0.26-0.16 (2H, m).

Compuesto 12

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.26 (1 H, dd), 7.08 (1 H, d), 6.41 (3H, dd), 3.93 (3H, s), 3.79 (2H, t), 3.75 (6H, s), 1.73-1.63 (2H, m), 0.96 (3H, t)

Compuesto 204

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9.00-8.94 (1 H, m), 8.59-8.53 (1 H, m), 8.25-8.18 (1 H, m), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.44 (2H, d), 6.40 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.60 (2H, t), 3.29 (3H, s).

Compuesto 13

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.97 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 6.41 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.74 (6H, s), 3.69 (2H, d), 2.09-1.97 (1 H, m), 0.98 (6H, d).

- 35 Compuesto 205

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9.02 (1 H, s), 8.60-8.54 (1 H, m), 8.22 (1 H, s), 7.82 (1 H, d), 7.36 (1 H, dd), 7.24 (1 H, d), 6.48 (2H, d), 6.40 (1 H, t), 6.32 (1 H, s), 5.25 (2H, s), 3.97-3.89 (3H, m), 3.78-3.69 (7H, m), 3.29 (3H, s), 2.18 (3H, s).

Parte farmacológica

- 40 Ensayos biológicos A

FGFR1 (ensayo enzimático)

- 45 En un volumen de reacción final de 30 μL , se incubó FGFR1 (h) (25 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl_2 6 mM, DTT 1 mM, Na_3VO_4 0.1 mM, Triton-X-100, 500 nM de Bln-Flt3 y ATP 5 μM en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos

a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR2 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR2 (h) (150 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.01 mM, Triton-X-100, Btn-Flt3 500 nM y ATP 0.4 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió posteriormente la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR3 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR3 (h) (40 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, Btn-Flt3 500 nM y ATP 25 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

FGFR4 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó FGFR4 (h) (60 ng/mL) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 0.01%, 500 nM de Btn-Flt3 y 5 μ M de ATP en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti-P-Tyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

KDR (VEGFR2) (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 30 μ L, se incubó KDR (h) (150 ng/ml) con HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, Triton-X-100 al 0.01%, 500 nM de Btn-Flt3 y ATP 3 μ M en la presencia del compuesto (1% de DMSO final). Después de la incubación durante 120 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 2.27 nM de EU-anti PTyr, 7 mM de EDTA, 31.25 nM de SA-XL-665 y 0.02% de BSA que estuvo presente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió después la señal de transferencia de energía de resonancia en fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) (ex340 nm, Em 620 nm, em 655 nm) y los resultados se expresaron en RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa). En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Ba/F3-FGFR1 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución del compuesto en DMSO antes de añadir 50 μ L de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 μ g/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR1. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 μ L de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 μ M a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

Ba/F3-FGFR3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

5 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nl de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-FGFR3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

10 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/ml de IL3 murina.

Ba/F3-KDR (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

15 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/mL) pozo de células transfectadas con Ba/F3-KDR. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

20 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/mL de IL3 murina.

Ba/F3-Flt3 (menos IL3 o más IL3) (ensayo de proliferación celular)

25 En una placa de 384 pozos, se pulverizaron 100 nL de dilución de compuesto en DMSO antes de añadir 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 libre de rojo de fenol, FBS al 10%, L-Glutamina 2 mM y gentamicina 50 µg/mL) 20000 células por pozo de células transfectadas con Ba/F3-Flt3. Las células se pusieron en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Después de 24 horas, se añadieron a los pozos 10 µL de solución Alamar Blue (0.5 mM K₃Fe(CN)₆, K₄Fe(CN)₆ 0.5 mM, Resazurin 0.15 mM y regulador de fosfato 100 mM), se incubaron durante 4 horas a 37°C y 5% de CO₂ antes de que las RFU (Unidades de Fluorescencia Relativa) (por ejemplo 540 nm, em. 590 nm) se midieran en un lector de placas de fluorescencia.

30 En este ensayo, se determinó el efecto inhibitor de diferentes concentraciones de compuestos (rango de 10 µM a 0.1 nM) y se usó para calcular un valor de IC₅₀ (M) y pIC₅₀ (-logIC₅₀). Como contrapantalla, se realizó el mismo experimento en la presencia de 10 ng/mL de IL3 murina.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A2.

Tabla A2

Co. No.	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR1 (MAS IL3)	BAF3-FGFR3 (MENOS IL3)	BAF3-FGFR3 (MAS IL3)	BAF3-KDR (MENOS IL3)	BAF3-KDR (MAS IL3)	BAF3-FLT3 (MENOS IL3)	BAF3-FLT3 (MAS IL3)
	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀					
200	8.53	8.11	8.73	7.92	7.05	6.41	<5	6.61	<5	5.79	<5	5.2	<5
11	8.36	7.91	8.66	7.76	7.43	6.3	<5	6.43	<5	6.06	<5	5.71	<5
202	8.11	7.71	~8.33	7.61	6.58	5.95	<5	6.1	<5	5.14	<5	<5	<5
	8.18	7.9	8.45	7.6	6.72	6.15	<5	5.93	<5	5.18	<5	<5	<5
17	7.93	7.48	8.15	7.13	6.39	5.95	<5	5.67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7.26	7.19	7.75	6.73	6.17	5.49	<5	5.54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8.27	7.93	8.47	7.55	6.79	6.53	<5	6.64	<5	5.35	<5	<5	<5
205	8.85	8.46	9	8.55	7.07	6.42	<5	7.09	<5	5.52	<5	5.24	<5
206	8.15	7.91	8.52	7.46	6.67	5.79	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8.86	8.32	8.64	7.45	7.18	5.59	<5	~5.56	~5.24	<5	<5	<5	<5
56	8.35	8.19	8.68	7.55	6.92	6.12	<5	5.72	<5	<5	<5	<5	<5
	8.37	8.09	8.55	7.57	6.97	6.28	<5	5.9	<5	5.06	<5	<5	<5
208	7.35	7.21	7.26	6.8	5.82	5.73	<5	5.66	<5	<5	<5	<5	<5

209	5.92	~6.07	6.22	5.29	6.18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8.37	8.03	8.45	7.75	6.75	6.7	<5	<5	6.53	<5	<5	5.26	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
211	8.29	7.88	8.13	7.39	6.7	6.44	<5	<5	6.01	<5	<5	5.26	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
1	8.59	8.5	9.05	8.25	7.07	7.04	<5	<5	6.89	<5	<5	6.03	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
	8.64	8.41	8.95	8.27	7.1	6.56	<5	<5	6.86	<5	<5	5.6	<5	<5	5.09	<5	<5	<5	<5
212	8.43	8.15	8.86	7.83	6.92	6.36	<5	<5	5.98	<5	<5	~5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
213	8.33	8.09	8.55	7.74	6.65	6.45	<5	<5	6.06	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
214	7.16	7	7.39	6.33	5.74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8.86	8.28	8.58	7.66	6.79	5.69	<5	<5	6.05	~5.02	~5.06	~5.09	~5.26	~5.27	~5.26	~5.27	~5.26	~5.27	~5.26
22	5.99	6.07	6.12	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8.99	8.42	9.01	7.84	7.37	5.8	~5.19	<5	6.15	~5.27	~5.27	~5.27	~5.26	~5.27	~5.26	~5.27	~5.26	~5.27	~5.08
122	8.77	8.49	9.1	8.21	7.12	6.36	<5	<5	6.87	<5	<5	5.47	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
58	6.17	6.39	6.78	<6	<6	<5	<5	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
3	8.71	8.63	9.03	8.29	7.75	7.24	<5	<5	7.1	<5	<5	5.91	<5	<5	5.22	<5	<5	<5	<5
	8.77	8.49	8.97	8.25	7.39														
218	8.42	~8.05	8.29	7.63	6.62	6.71	<5	<5	6.61	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
219	6.95	6.92	7.23	6.12	<6	5.05	<5	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
220	7.27	7.01	7.53	6.59	6.48	5.44	<5	<5	5.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
221	6.63	6.62	7.08	<6	6.97	<5	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8.74	8.44	9.04	8.37	6.95	6.73	<5	<5	7	<5	<5	5.3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
224	7.84	7.83	8.2	7.51	7.19	5.64	<5	<5	5.6	<5	<5	5.37	<5	<5	5.23	<5	<5	<5	<5

62	8.9	8.45	9.06	7.92	7.55	5.88	~5.25	6.06	~5.25	~5.27	~5.27	~5.27	~5.26
23	8.73	8.54	9.15	8.35	6.91	7.02	<5	6.74	<5	5.28	<5	<5	<5
226	8.16	8.07	8.69	7.52	6.46	6	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
8	8.84	8.48	8.61	7.98	7.15	5.96	<5	7.12	<5	<5	<5	<5	<5
	8.84	8.82	8.49	7.95	7.55	6.07	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
84	8.76	8.55	8.75	8.1	7.43	6.57	<5	6.92	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.67	8.8	8.73	8.03	7.56	7.29	<5	7.16	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.76	8.61	8.71	8.12	7.44	6.75	<5	6.82	<5	5.73	<5	<5	<5
	8.66	8.71	8.73	7.95	7.43	6.47	<5	7.06	<5	5.75	<5	<5	<5
	8.74	8.48	8.62	7.8	7.3	6.58	<5	7.15	<5	5.57	<5	<5	<5
	8.92	8.47	8.69	7.88	7.08	6.1	<5	7.03	<5	5	<5	<5	<5
	8.96	8.56	8.74	8.06	7.46	6.08	<5	7.07	<5	<5	<5	<5	<5
	8.78	8.4	8.66	7.97	7.52	5.94	<5	7.11	<5	<5	<5	<5	<5
	8.81	8.64	8.64	7.98	7.27	6.87	<5	7.29	<5	5.73	<5	<5	<5
	227	8.27	8.03	8.6	7.8	6.78	5.76	<5	6.57	<5	<5	<5	<5
65	8.51	8.19	8.35	7.49	6.46	6	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	
229	8.53	8.14	8.95	7.64	6.68	5.75	<5	6.39	<5	<5	<5	<5	
73	8.73	8.53	8.64	7.46	7.31	6.09	~5.07	6	~5.25	~5.23	~5.24	~5.25	
231	8.16	8.29	8.45	7.38	7	5.71	<5	6.23	<5	~5.08	<5	<5	
59	7.76	7.95	8.07	6.99	6.59	6.34	<5	6.55	<5	<5	<5	<5	
52	8.04	7.82	8.21	7.28	6.91	5.7	<5	6.17	<5	<5	<5	<5	
232	<6	<6	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	

64	7.67	7.39	7.29	7.09	<6	6.17	<5	5.75	<5	<5	<5	<5	<5	<5
233	8.76	8.57	8.93	8.13	7.27	6.66	<5	6.97	<5	5.59	<5	<5	<5	<5
19	8.09	8.01	8.17	6.93	6.86	5.2	<5	~5.68	~5.23	<5	<5	~5.18	<5	<5
130	8.32	8.19	8.54	7.37	7.69	6.16	~5.25	6.06	~5.33	~5.62	~5.3	~5.28	~5.26	<5
235	8.78	8.53	8.68	7.42	7.26	5.72	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5	<5
69	7.72	7.33	7.93	6.95	6.16	5.99	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5	<5
	7.72	7.43	7.77	7.02	6.05	5.55	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5
237	6.84	6.99	7.35	6.5	6.14	~5.16	<5	~5.17	<5	<5	<5	<5	<5	<5
238	9.01	8.57	8.88	7.76	7.54	6.2	<5	6.89	<5	5.32	<5	<5	<5	<5
66	6.54	6.96	7.22	6.18	<6	<5	<5	~5.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8.64	8.48	9.02	8.03	6.86	6.51	<5	7.04	<5	5.41	<5	<5	<5	<5
	8.56	8.33	8.79	7.97	7.34	7.1	<5	7.05	<5	5.49	<5	<5	<5	<5
113	8.35	8.18	8.71	7.8	6.69	6.71	<5	6.95	<5	5.45	<5	<5	<5	<5
68	5.86	5.99	~6.06	<5	5.91	<5	<5	~5.11	~5.15	<5	<5	5.21	<5	<5
239	~8.66	8.5	8.76	7.33	7.14	5.94	<5	5.91	~5.28	5.25	~5.21	~5.26	~5.25	<5
240	8.7	8.26	8.75	7.17	7.01	6.08	<5	5.71	~5.26	~5.14	~5.26	~5.26	<5	<5
241	9.12	8.86	9.05	8.51	7.74	8.02	<5	8.03	~5.06	6.69	<5	~5.09	<5	<5
	9.43	8.78	8.73	8.59	7.61	7.97	<5	8.01	~5.08	6.65	<5	~5.14	<5	<5
55	8.72	8.52	8.75	7.24	7.12	6.1	~5.16	5.95	~5.27	~5.24	~5.25	~5.26	~5.2	<5
242	8.62	8.61	8.9	8.01	7.44	6.96	<5	7	<5	5.77	<5	<5	<5	<5
243	8.66	8.36	8.89	7.61	7.04	6.01	<5	6.01	~5.25	~5.02	~5.2	~5.21	~5.19	<5

244	8.27	8.29	8.49	7	6.76	5.84	<5	5.77	~5.25	~5.05	~5.08	~5.24	<5
245	8.2	8.02	8.37	6.71	6.87	6.91	<5	6.82	<5	5.94	<5	<5	<5
246	8.22	8.09	8.65	7.28	6.47	5.69	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7.88	7.94	8.52	7.32	6.82	5.97	<5	5.86	<5	~5.01	<5	<5	<5
249	8.45	8.31	8.65	7.09	7.36	6.55	<5	6.56	<5	5.64	<5	<5	<5
250	8.35	8.08	8.59	7.37	6.49	5.73	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7.73	7.73	7.93	6.12	6.34	5.31	<5	~5.29	~5.26	~5.12	~5.23	~5.26	~5.37
21	8.75	8.48	9.07	8.07	6.79	6.75	<5	6.8	<5	5.56	<5	<5	<5
72	8.8	~8.5	8.91	7.33	7.22	6.1	~5.05	6.03	~5.29	~5.28	~5.26	~5.27	~5.19
253	8.54	8.33	8.74	7.6	6.78	5.92	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8.41	8.19	8.52	7.52	6.35	6.13	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7.78	7.9	8	7.07	<6	6.14	<5	6.42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8.57	8.52	8.23	7.58	7.23	6.91	<5	7.13	<5	5.77	<5	<5	<5
256	9.21	8.54	8.88	8.31	7.28	7	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8.76	8.47	8.9	8.11	7.14	6.85	<5	6.76	<5	5.64	<5	5.22	<5
257	7.96	7.58	7.9	7.59	6.49	6.46	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8.73	8.42	8.87	8.12	7.15	7.05	<5	6.9	<5	5.7	<5	<5	<5
7	8.5	8.42	8.79	8.1	6.77	6.69	<5	7.11	<5	5.5	<5	<5	<5
7	8.3	8.17	8.57	7.92	6.66	6.36	<5	6.58	<5	5.26	<5	<5	<5
259	8.81	8.63	9.1	8.4	7.28	7.24	<5	7.17	<5	5.45	<5	<5	<5
260	8.79	8.51	8.9	8.18	7.47	7.2	<5	6.88	<5	5.58	<5	<5	<5

121	8.12	7.86	8.2	7.02	6.63	6.14	<5	~6.06	<5	5.55	<5	5.35	<5
	9.01	8.35	8.42	8.21	7.32	7.23	<5	7.31	<5	5.48	<5	~5.05	<5
	8.77	8.81	8.49	8.18	7.43	7.08	<5	7.82	<5	6.05	<5	<5	<5
	8.73	8.76	8.5	8.23	7.46	7.72	<5	7.86	<5	6.11	<5	5	<5
4	8.96	8.73	8.57	8.31	7.46	7.6	<5	8.05	<5	5.96	<5	<5	<5
	8.92	8.67	8.44	8.25	7.33	8.07	<5	8.07	<5	6.48	<5	<5	<5
	9.09	8.58	8.6	8.29	7.45	7.61	<5	8.13	<5	6.04	<5	<5	<5
	9.01	8.64	8.56	8.33	7.5	7.61	<5	7.98	~5.12	6	<5	<5	<5
	8.99	8.56	8.6	8.18	7.58	7.89	<5	7.8	<5	6.24	<5	<5	<5
276	8.6	8.46	8.93	8.17	7.23	6.99	<5	~7.17	<5	5.65	<5	<5	<5
28	8.62	8.47	8.83	8.09	7.35	7.15	<5	7.14	<5	5.58	<5	<5	<5
37	8.04	7.99	8.62	7.59	7.14	5.88	~5.07	5.82	<5	~5.1	<5	<5	<5
278	8.46	8.34	8.44	7.66	7.18	5.92	<5	7.09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8.43	8.3	8.4	7.5	7.16	5.76	<5	7.04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8.66	8.39	8.44	7.87	7.31	6.94	<5	7.49	<5	5.34	<5	<5	<5
281	8.41	8.36	8.18	7.59	7.14	7.33	<5	7.1	<5	5.94	<5	~5.15	<5
283	6.39	6.65	6.68	<6	6.31	5.23	<5	~5.21	<5	~5.18	<5	<5	<5
79/79 a	8.62	8.55	8.58	7.82	6.91	7.29	<5	7.58	<5	5.8	<5	<5	<5
602	8.06	8.14	8.13	7.51	7	6.57	<5	6.6	<5	5.28	<5	<5	<5
81	8.21	8.16	8.84	7.48	7.02	6.61	<5	6.43	<5	5.24	<5	<5	<5
80	8.33	8.13	8.72	7.59	6.86	6.69	<5	6.59	<5	5.31	<5	<5	<5

284	9.07	8.8	8.68	8.4	7.39	7.69	<5	7.82	~5.08	5.72	<5	<5	<5
	9.26	8.8	8.8	8.33	7.73	7.56	<5	7.77	~5.01	6.17	<5	~5.1	<5
286	8.75	8.49	8.56	8.14	7.68	7.24	<5	7.32	5.03	5.86	<5	<5	<5
287	8.33	8.3	8.63	7.8	7.69	6.38	<5	6.75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6.1	6.1	6.32	<6	~5.96	<5	<5	5.24	5.28	<5	<5	5.22	<5
288	7.65	~7.77	7.73	7.04	6.76	5.15	<5	6.58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8.87	8.71	8.77	8.39	7.97	7.72	<5	7.79	<5	6.65	<5	<5	<5
293	7.01	6.99	7.49	6.49	6.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8.67	8.4	8.64	7.69	7.28	5.78	<5	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
	8.62	8.6	8.52	7.75	7.07	6.24	<5	6.94	<5	5.4	<5	<5	<5
16	7.81	7.78	8.34	7.39	6.53	6.17	<5	5.78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8.25	8.31	8.84	7.85	7.16	6.07	<5	6.06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8.86	8.61	8.75	8.14	7.6	7.97	<5	7.79	<5	6.32	<5	<5	<5
296	8.61	8.53	8.46	8	6.87	7.47	<5	7.65	<5	5.96	<5	<5	<5
54	6.16	6.07	6.11	<6	~6.04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8.19	8.35	8.5	7.66	7.24	5.35	<5	5.56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8.42	8.45	8.18	7.65	6.72	6.71	<5	6.37	<5	5.21	<5	<5	<5
299	8.06	8.23	8.48	7.72	7.31	6.81	<5	6.88	<5	5.74	<5	<5	<5
49	8.93	8.34	9.19	8.33	7.53	7.13	<5	7.06	<5	5.58	<5	5.43	<5
93	8.95	8.66	8.86	8.23	7.65	6.98	<5	6.97	<5	5.81	<5	<5	<5
	8.85	8.46	8.64	8.04	7.58	6.8	<5	6.42	<5	5.47	<5	~5.01	<5

302	8.97	8.72	8.68	8.28	7.59	7.93	<5	7.91	<5	6.64	<5	<5	<5
303	8.43	8.48	8.33	7.66	7.92	6.73	<5	6.7	~5.01	6.43	<5	<5	<5
304	8.15	7.82	8.13	7.33	7.13	5.74	<5	7.08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6.38	<5	6.67	<5	5.07	<5	<5	<5
61						5.83	~5.19	~5.67	~5.28	~5.15	~5.25	5.12	~5.12
306						5.74	<5	5.64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5.74	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6.1	<5	6.87	<5	<5	<5	6.84	<5
311						6.38	<5	6.45	<5	5.38	<5	<5	<5
312						5.76	<5	5.86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8.67	8.53	9.01	8.27	7.08	6.98	<5	7.1	<5	5.65	<5	<5	<5
314						6.56	<5	7.09	<5	5.56	<5	5.09	<5
30						5.92	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
38	8.69	8.21	8.55	7.78	7.06	6.71	<5	6.32	<5	5.42	<5	5.21	<5
315						5.93	<5	6.5	<5	5.14	<5	<5	<5
48						6.6	<5	6.07	<5	5.34	<5	<5	<5
316						7.43	<5	7.53	<5	6.45	<5	<5	<5
321	8.85	8.7	8.68	7.99	7.72	7.44	<5	7.48	<5	6.35	<5	<5	<5
57	7.97	7.84	8.42	7.35	6.54	6.6	<5	6.92	<5	5.81	<5	<5	<5
323	6.58	6.78	6.84	<6	<6	5.92	<5	6.31	<5	<5	<5	<5	<5
						<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

85	7.78	7.84	8.18	7.04	6.59	5.56	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
324	8.81	8.65	8.5	7.9	7	7.12	<5	7.46	<5	5.63	<5	<5	<5
325	7.57	7.7	7.3	6.51	6.12	5.79	<5	6.26	<5	<5	<5	<5	<5
86	8.39	8.13	8.58	7.85	7.1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8.04	8.05	8.48	7.46	6.79	6.18	<5	6.39	<5	5.12	<5	<5	<5
83	8.47	8.45	7.97	7.35	6.98	6.68	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5	<5
327	6.88	7.11	7.52	6.51	6.16	<5	<5	5	<5	<5	<5	<5	<5
328	9.14	8.71	8.78	8.29	7.7	6.94	<5	7.13	5.11	5.76	<5	~5.12	<5
330	8.85	8.65	8.51	7.75	7.47	6.49	<5	6.7	~5.08	~5.56	~5.08	~5.19	<5
332	8.82	8.67	8.52	7.85	7.33	7.27	<5	7.57	<5	6.04	<5	<5	<5
333	8.47	8.39	8.42	7.86	7.15	5.68	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
334	7.37	7.2	7.29	6.61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9.06	8.84	9.23	8.68	7.67	7.13	<5	7.6	<5	6.09	<5	<5	<5
336	8.51	8.5	8.7	7.88	6.86	6.36	<5	6.85	<5	5.37	<5	<5	<5
338	9.21	~8.93	8.89	8.16	7.43	6.52	<5	7.12	<5	5.53	<5	<5	<5
339	8.24	8.19	8.04	7.16	7.17	5.92	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
32	6.56	6.4	6.61	<6	<6	<5	<5	5.37	<5	<5	<5	<5	<5
131	7.94	8.01	8.47	7.35	6.71	6.1	<5	6.31	<5	5.07	<5	<5	<5
340	8.05	8.05	8.39	7.3	6.6	6.54	<5	7.26	<5	5.22	<5	<5	<5
342	8.91	8.6	8.43	7.93	7.26	7.31	<5	7.59	<5	5.83	<5	<5	<5
343	8.55	8.47	8.42	7.6	7.02	6.52	<5	6.56	<5	5.28	<5	<5	<5

344	8.68	8.47	8.18	7.35	7.24	6.9	<5	7.22	<5	5.95	<5	6.12	<5
31	9.01	8.51	9.21	8.42	7.24	6.85	<5	7.41	<5	5.71	<5	5.32	<5
	8.86	8.61	9.06	8.51	7.34	6.96	<5	7.29	<5	5.87	<5	5.53	<5
345	8.38	8.41	8.73	7.63	7.06	5.82	<5	6.32	~5.02	~5.01	<5	~5.01	<5
346	~6.64	6.55	6.45	6.59	<6	5.17	<5	5.68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8.85	8.67	8.64	8.24	7.2	7.46	<5	7.99	<5	6.09	<5	~5.12	<5
348	8.07	7.91	8.04	7.37	6.61	6.21	<5	6.61	<5	5.21	<5	<5	<5
351	8.34	8.29	7.8	6.98	7.04	5.93	<5	6.59	<5	~5.38	<5	<5	<5
89	8.43	8.35	8.52	7.6	7.01	6.33	<5	6.82	<5	5.31	<5	<5	<5
352	8.98	8.54	8.64	8.29	7.37	7.5	<5	7.89	<5	5.89	<5	<5	<5
87	9.01	8.73	8.88	8.46	7.62	7.51	<5	7.89	<5	6.39	<5	5.07	<5
353	7.68	7.73	8.07	7.06	6.33	5.64	<5	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8.51	8.08	8.43	7.7	6.57	6.2	<5.52	6.68	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52	<5.52
355	7.49	7.21	7.19	6.21	6.23	5.19	<5	5.55	<5	<5	<5	<5	<5
356	~8.07	8.06	8.23	7.49	6.83	6.2	<5	6.56	<5	5.22	<5	<5	<5
53	6.45	6.47	6.38	~6.15	6.34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7.91	7.71	8.25	7.47	6.59	<5	<5	~5.27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7.3	6.9	6.98	6.58	6.64	5.44	<5	6.07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8.74	8.37	8.38	7.7	7.11	6.91	<5	7.38	<5	5.69	<5	<5	<5
358	6.83	7.01	6.97	6.64	<6	<5	<5	5.12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7.65	7.57	7.66	7.12	6.14	5.69	<5	6.15	<5	<5	<5	<5	<5

360	7.87	7.67	7.89	6.9	6.16	5.5	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5
361	7.47	7.42	7.27	6.15	6.1	5.67	<5	6.05	<5	5.17	<5	5.25	<5
362	8.62	8.26	8.32	7.78	7.09	6.6	<5	7.17	<5	5.54	<5	<5	<5
363	8.92	8.71	8.95	8.36	7.51	6.52	<5	6.7	<5	5.28	<5	<5	<5
	9	8.75	8.84	8.35	7.33	5.8	<5	6.57	<5	5.07	<5	<5	<5
364	8.41	8.19	8.23	7.59	7.69	5.94	<5	6.45	<5	5.8	<5	<5	<5
365	8.64	8.41	8.57	7.97	7.52	6.29	<5	6.94	<5	5.74	<5	<5	<5
366	8.94	8.6	8.62	8.18	7.31	7.23	<5	7.92	<5	5.95	<5	<5	<5
367	9.26	8.86	8.94	8.54	7.47	7.17	<5	7.63	<5	6.02	<5	<5	<5
300	8.15	7.99	8.38	7.9	7.01	>8	<5	>8	<5	5.29	<5	5.09	<5
	8.14	8.46	8.41	7.87	7.2	7.9	5.28	8.18	~5.12	5.56	5.1	5.33	5.17
	8.35	8.41	8.59	7.84	7.02	6.92	<5	7.81	<5	5.21	<5	5.11	<5
368	~8.96	8.7	8.81	8.09	7.23	5.93	<5	6.41	<5	5.14	<5	<5	<5
369	7.76	7.93	7.5	6.73	7.63	5.2	<5	5.57	<5	<5	<5	<5	<5
370	8.68	8.57	8.61	8	6.86	5.95	<5	6.51	<5	<5	<5	<5	<5
371	8.8	8.68	8.42	8.17	7.24	6.04	~5.03	6.64	~5.17	5.58	5.13	~5.22	~5.13
92	9.09	8.57	8.99	8.74	7.64	6.65	<5	7.72	<5	5.79	<5	<5	<5
	8.96	8.6	8.97	8.73	7.81	7.39	<5	7.55	<5	6.16	<5	<5	<5
	9.04	8.45	8.99	8.58	7.65	7.74	<5	7.83	<5	6.23	<5	<5	<5
373	7.96	7.97	7.97	7.26	6.62	5.63	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
374						6.55	<5	6.96	<5	5.15	<5	<5	<5

375	8.63	8.59	9.06	8.19	6.99	6.88	<5	7.36	<5	5.3	<5	<5	<5
376						7.13	<5	7.17	<5	5.84	<5	<5	<5
377						6.92	<5	7.32	<5	5.91	<5	5.04	<5
						6.26	<5	6.75	<5	5.41	<5	<5	<5
378	8.46	8.41	8.19	7.66	6.86	7.18	<5	7.37	<5	5.43	<5	<5	<5
						7.43	<5	7.57	<5	5.83	<5	<5	<5
379	8.23	8.52	8.25	7.51	7.22	6.13	<5	6.49	~5.19	5.14	<5	<5	<5
						6.48	<5	6.59	5.1	~5.49	~5.08	~5.16	<5
380						6.69	<5	6.85	<5	5.32	<5	<5	<5
381						6.81	<5	7.14	<5	5.59	<5	<5	<5
382	8.96	8.69	8.67	8.05	6.93	7.29	<5	7.63	~5.05	5.56	<5	<5	<5
						7.5	<5	7.69	<5	5.79	<5	<5	<5
132	8.12	8.54	8.43	7.73	7.46	6.26	<5	6.75	<5	5.4	<5	<5	<5
						6.84	<5	6.65	<5	5.68	<5	<5	<5
108	9	8.86	8.74	8.19	7.5	7.67	<5	7.68	<5	6.15	<5	5.12	<5
						7.45	<5	7.59	<5	5.98	<5	<5	<5
384						7.21	<5	7.51	<5	5.51	<5	<5	<5
385						5.49	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6.56	<5	6.8	<5	5.23	<5	<5	<5
40						6.25	<5	6.47	<5	5.19	<5	<5	<5
133	8.52	8.28	8.73	7.94	7.08	6.82	<5	7.06	<5	5.62	<5	<5	<5
						6.74	<5	7.12	<5	5.64	<5	<5	<5

413	8.74	8.5	8.37	8.17	7.76	7.79	<5	7.94	5.09	6.4	<5	5.11	<5
414	8.54	8.43	8.27	7.64	7.17	6.65	<5	6.57	~5.15	5.89	<5	~5.98	<5
422	8.72	8.42	8.74	8.12	7.49	6.67	<5	7.29	<5	5.84	<5	<5	<5
423	8.73	8.46	8.81	8.18	7.42	7.4	<5	7.65	<5	6.07	<5	~5.07	<5
426	6.94	6.8	6.69	<6	<6	5.43	<5	5.59	<5	<5	<5	~5.05	<5
428	8.52	8.46	8.38	7.17	7.73	5.99	<5	5.8	<5	5.25	<5	<5	<5
34	8.7	8.4	8.54	7.93	7.04	5.88	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8.15	8	8.32	7.7	7.26	6.13	<5	6.26	<5	5.25	<5	<5	<5
125	8.49	8.31	8.5	7.84	6.87	6.38	<5	6.38	<5	5.49	<5	<5	<5
431	7.9	7.83	8.01	7.49	6.78	5.8	<5	6.17	<5	~5.13	<5	<5	<5
432	8.91	8.55	8.52	8.22	7.26	7.04	<5	7.32	<5	5.81	<5	<5	<5
433	7.94	7.78	7.99	7.51	7.18	5.67	<5	5.63	<5	5.24	<5	5.1	<5
434	8.66	8.4	8.94	8.33	7.07	6.49	<5	7.03	<5	5.49	<5	5.09	<5
435	8.9	8.73	8.71	8.15	6.9	6.66	<5	6.63	~5.19	5.51	<5	5.28	<5
5	8.14	7.89	8.12	7.6	6.87	~6.13	<5	5.49	<5	<5	<5	<5	<5
	8.12	7.96	8.2	7.82	7.01	6.32	<5	~6.61	<5	5.06	<5	<5	<5
	8.14	7.89	8.31	7.74	7.1	6.33	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
	8.04	8.3	8.54	7.81	6.92	6.45	<5	6.58	<5	5.43	<5	<5	<5
	8.02	8.2	8.66	7.67	6.96	6.08	<5	6.4	<5	5.32	<5	<5	<5
	8.1	8.26	8.59	7.6	7	6.22	<5	6.45	<5	5.37	<5	<5	<5
	7.91	7.94	8.08	7.58	6.66	5.87	<5	6.62	<5	5.23	<5	<5	<5
	8.22	8.26	8.45	7.81	6.86	6.24	<5	6.62	<5	5.29	<5	<5	<5

436	8.93	8.68	8.88	8.19	7.56	6.7	<5	6.72	<5	5.9	<5	<5
95/95 a	8.77	8.55	8.77	8.52	7.68	6.83	<5	6.75	<5	5.97	<5	<5
437	6.81	6.87	6.8	<6	<6	5.31	<5	5.35	<5	<5	~5.66	<5
438	6.91	6.71	6.4	<6	<6	5.26	<5	5.41	<5	<5	<5	<5
440	8.56	8.32	8.07	7.36	7.09	6.62	<5	6.57	~5.02	5.67	<5	5.93
441	8.65	8.46	8.31	8.27	7.75	8.19	<5	8.39	~5.11	6.96	<5	5.1
442	8.79	8.52	8.41	7.98	7.06	7.37	<5	7.37	<5	5.76	~5.61	<5
443	9.06	8.64	8.54	8.32	7.33	7.53	<5	7.86	~5.13	5.89	<5	<5
444	9.04	8.5	8.56	8.36	7.33	7.62	<5	7.85	~5.1	5.96	<5	<5
445	8.58	8.32	8.8	8.22	6.76	6.53	<5	6.85	<5	5.46	<5	<5
447	8.74	8.33	8.92	8.49	6.88	7.08	<5	7.57	<5	5.65	<5	<5
448	8.8	8.41	8.64	7.96	7.31	6.38	<5	6.37	<5	5.57	<5	~5.11
449	8.61	8.45	8.37	7.84	7.2	6.77	<5	6.86	<5	5.63	<5	<5
450	8.69	8.54	8.53	7.97	7.26	7.07	<5	7.21	<5	5.6	<5	<5
452	8.54	8.19	7.9	7.81	7.44	7.81	<5	7.94	~5.16	6.4	<5	5.06
453	7.98	7.74	8	6.88	6.64	5.68	<5	5.76	<5	<5	<5	<5
134	8.72	8.47	8.31	8.08	6.98	7.66	<5	7.69	<5	5.39	<5	<5
	8.63	8.55	8.45	8.21	6.98	7.79	<5	7.95	<5	5.76	<5	<5
454	8.77	8.43	8.67	8.17	7.35	6.74	<5	7.19	<5	5.83	<5	<5
455	8.54	8.34	8.28	8.1	7.21	7.1	<5	7.22	<5	5.74	<5	<5

456	8.74	8.47	8.5	8.05	7.13	6.44	<5	6.6	~5.22	5.69	<5	<5	<5
96	7.6	7.7	7.51	6.74	6.32	5.77	<5	5.9	~5.21	~5.06	<5	~5	<5
457	9.08	8.58	8.85	8.07	7.3	6.19	<5	6.31	~5.25	5.46	<5	~5.11	~5.05
458	8.44	8.31	8.55	7.89	6.97	6.79	<5	6.81	<5	5.28	<5	<5	<5
44/44 a	8.1	7.98	7.84	7.51	6.51	6.06	<5	6.09	<5	5.04	<5	<5	<5
459	8.24	8.06	8.18	7.54	6.76	6.27	<5	6.84	<5	5.15	<5	<5	<5
460	7.76	8.04	8.17	6.94	7.05	6.7	<5	~6.69	<5	5.53	<5	<5	<5
463			8.54	7.65		7.42	<5			6.04	<5	<5	<5
464	8.58	8.65	8.57	8.4	7.88	6.86	<5	7.34	<5	5.71	<5	<5	<5
465	8.31	8.36	8.38	7.4	7.06	6.34	<5	6.73	~5.15	5.35	<5	<5	<5
467	9.05	8.69	8.77	8.33	7.43	7.76	<5	7.95	<5	5.77	<5	<5	<5
468	8.02	7.71	7.72	7.16	6.61	5.52	<5	5.61	<5	~5.04	<5	<5	<5
469	9.23	8.76	8.77	8.52	7.4	8.12	<5	8.08	<5	5.8	<5	<5	<5
470	8.75	8.56	8.55	7.83	7.1	6.6	<5	7.03	<5	5.38	<5	<5	<5
472	8.69	8.61	8.63	8.08	7.58	7.32	<5	7.62	<5	5.57	<5	<5	<5
474	8.39	8.48	8.37	7.75	7.9	5.8	~5.56	6.04	~5.5	~5.62	~5.29	~5.37	~5.38
135	9.11	8.75	8.86	8.47	7.74	7.79	<5	7.83	~5.11	5.82	<5	<5	<5
475	~7.88	7.83	8.35	7.24	6.85	6.08	<5	6.06	<5	5.09	<5	<5	<5
476	8.32	8.6	9.15	8.37	7.57	6.85	<5	7.02	<5	5.46	<5	5.53	<5
477	8.06	7.96	8.39	7.46	6.74	5.92	<5	5.98	<5	<5	<5	<5	<5

478	7.91	7.97	8.06	7.01	7.02	5.44	<5	5.7	<5	5.04	<5	<5
136	8.82	8.66	8.64	8.36	7.63	8.02	<5	8.06	<5	5.88	<5	~5.06
480	8.9	8.64	8.68	8	7.57	6.7	~5.24	6.78	~5.36	5.89	~5.1	~5.25
97	8.38	8.51	8.94	7.86	6.95	6.96	<5	7	<5	5.62	<5	5.06
	8.13	8.19	8.75	7.9	6.94	6.38	<5	6.8	<5	5.12	<5	<5
98	8.88	8.56	9.03	8.32	7.21	7.01	<5	7.25	<5	5.28	<5	<5
	8.64	8.62	8.96	8.24	6.79	7.13	<5	7.59	<5	5.82	<5	<5
481	8.64	8.49	9.07	8.42	6.92	6.89	<5	7.3	<5	5.27	<5	<5
482	8.95	8.6	8.79	8	7.59	6.49	<5	6.45	<5	5.59	<5	<5
483	8.82	8.74	8.88	8.32	7.69	6.41	<5	6.82	<5	5.68	<5	<5
485	8.25	8.16	7.97	7.3	7.75	7.33	<5	7.39	<5	5.91	<5	5.13
486	8.57	8.45	8.38	7.7	7.01	6.34	<5	6.71	<5	5.17	<5	<5
487	8.35	8.36	8.29	7.62	7.48	6.35	<5	6.4	~5.25	~5.56	<5	~5.14
488	7.99	8.12	8.02	7.26	6.73	6.11	<5	6.5	<5	5.32	<5	<5
	7.92	7.88	8.01	7.41	6.65	5.7	<5	6.58	<5	5.13	<5	<5
489	8.9	8.55	8.79	8.11	7.54	7.42	<5	7.9	<5	6.34	<5	~5.1
490	8.62	8.65	8.5	7.88	6.9	7.02	<5	7.26	<5	5.78	<5	<5
493	8.67	8.53	8.57	7.95	6.99	7.27	<5	7.35	<5	5.79	<5	5.25
494	9.21	8.64	8.99	8.26	7.69	7.11	<5	7.22	<5	6	<5	~5.11
495	8.17	8.35	8.24	7.58	6.93	6.7	<5	6.9	<5	5.47	<5	<5
137	8.79	8.47	8.37	8.12	6.98	7.57	<5	7.74	<5	5.88	<5	<5

119	7.8	7.89	7.64	6.92	6.13	5.71	<5	5.94	<5	<5	<5	<5	<5
498	8.33	8.3	8.42	6.85	7.05	6.73	<5	7.06	<5	5.65	<5	5.01	<5
99	9.07	8.72	9.09	8.95	7.02	7.54	<5	8.12	<5	5.63	<5	<5	<5
	8.99	8.79	9.19	8.79	7.29	7.73	<5	8.11	<5	5.59	<5	<5	<5
138	8.5	8.32	8.56	7.06	7.34	6.92	<5	6.98	<5	6.16	<5	5.39	<5
	8.34	8.3	8.52	7.07	7.16	6.64	<5	7.11	<5	5.81	<5	5.11	<5
	8.53	8.5	8.6	7.13	7.49	6.95	~5.18	6.83	5.25	6.21	5.29	5.61	5.17
499	8.74	8.4	8.56	8.13	7.5	7.39	<5	7.7	<5	6.09	<5	~5.16	<5
500	8.73	8.55	8.58	7.36	7.66	7.06	<5	7.24	<5	6.29	<5	<5	<5
	8.71	8.15	8.62	7.53	7.71								
501	8.7	8.75	8.56	7.95	7.12	7.19	<5	7.08	<5	5.88	<5	<5	<5
502	8.76	8.75	8.62	8.06	7.2	7.44	<5	7.49	<5	5.96	<5	<5	<5
503	8.91	8.74	8.96	8.65	7.83	7.83	<5	7.9	<5	6.32	<5	<5	<5
139	8.18	8.28	8.39	7.87	6.86	7.02	<5	6.97	<5	5.29	<5	<5	<5
504	9.06	8.9	8.93	8.27	7.39	7.01	<5	6.62	<5	5.15	<5	<5	<5
	8.99	8.82	8.83	8.1	7.39	6.95	<5	6.71	<5	5.16	<5	<5	<5
140	8.22	8.33	8.5	8.07	7.12	6.42	<5	7.04	<5	5.5	<5	<5	<5
	8.59	8.68	8.71	8.16	7.48	6.82	<5	7.16	<5	5.53	<5	<5	<5
506	7.55	7.91	7.87	6.92	6.7	6.13	<5	6.27	<5	5.37	<5	<5	<5
507	8.1	8.22	8.22	7.32	6.66	6.51	<5	6.41	<5	5.22	<5	<5	<5
508	7.56	7.89	7.96	6.97	7.07	6.44	<5	6.19	<5	5.31	<5	<5	<5

527	8.18	8.26	8.42	7.77	7.69	6.32	<5	6.67	~5.01	5.94	~5.02	5.11	<5
143	8.01	8.21	7.95	7.3	7.03	6.66	<5	7.02	<5	5.75	<5	<5	<5
528	8.44	8.58	8.24	7.54	7.44	6.89	<5	7.18	<5	6.19	<5	<5	<5
529	8.64	8.52	8.47	8.06	7.35	7.27	<5	7.51	5.13	6.07	~5	5.12	<5
530	8.44	8.59	8.43	7.62	7.46	6.92	<5	7.34	5.21	6.34	<5	5.1	<5
10	8.21	8.12	8.21	7.96	6.43	6.97	<5	7.13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8.57	8.67	8.65	7.97	7.34	7.36	<5	7.68	<5	6.24	<5	<5	<5
36	7.97	8.29	8.66	7.6	6.84	6.35	<5	6.59	<5	5.52	<5	5.13	<5
532	7.28	7.36	7.22	6.47	6.24	5.82	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8.76	8.65	8.49	8.01	7.34	7.37	<5	7.63	<5	6.31	<5	<5	<5
534	8.63	8.66	8.46	7.92	7.1	7.41	<5	7.74	<5	6.16	<5	<5	<5
535	8.81	8.7	8.4	8.18	7.43	7.48	<5	7.99	5.15	6.35	<5	<5	<5
536	7.03	7.33	7.7	6.76	<6	5.66	<5	5.85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8.16	8.14	7.93	7.23	6.95	6.2	<5	6.18	<5	5.33	<5	5.12	<5
538	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
	7.25	7.52	7.8	6.99	6.38	5.39	<5	5.44	<5	5.18	<5	<5	<5
144	7.92	8.31	8.41	7.52	7	6.45	<5	6.58	<5	5.34	<5	<5	<5
539	7.76	8.1	7.79	7.15	6.35	6.5	<5	6.65	<5	5.35	<5	<5	<5
603	8.53	8.56	8.22	7.6	7.14	7.52	<5	7.51	<5	5.74	<5	<5	<5
540	8.32	8.28	8.35	7.57	6.68	7.24	<5	7.37	<5	5.5	<5	<5	<5
541	8.62	8.81	8.66	8.13	7.56	7.67	<5	7.83	<5	6.38	<5	<5	<5

542	8.52	8.5	8.59	8.24	7.14	6.67	<5	6.77	<5	5.11	<5	<5	<5
543	8.7	8.54	8.39	7.73	7.18	7.52	<5	7.62	<5	5.68	<5	<5	<5
544	8.14	8.11	7.71	7.08	6.71	6.66	<5	6.79	<5	5.37	<5	<5	<5
41	8.73	8.78	8.83	8.3	7.57	7.35	<5	7.36	<5	5.93	<5	<5	<5
33	8.73	8.75	8.51	8.17	7.47	7.88	<5	7.87	<5	6.02	<5	5.07	<5
43	8.55	8.62	8.24	7.6	7.16	6.94	~5.26	7.04	~5.34	5.65	~5.3	~5.42	~5.27
546	8.69	8.6	8.45	8.15	6.9	8.31	<5	8.09	<5	5.56	<5	<5	<5
547	7.48	7.62	7.86	6.89	6.58	6.13	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8.53	8.71	8.39	8.13	7.18	7.86	<5	7.96	~5.14	5.89	~5.02	5.14	<5
551	8.33	8.51	8.6	7.72	7.63	6.88	<5	7.1	<5	5.95	<5	<5	<5
552	8.14	8.4	8.01	7.11	7.43	7.35	<5	7.07	<5	6.08	<5	5.09	<5
553	8.31	8.36	8.27	7.85	7.17	7.26	<5	7.2	<5	5.88	<5	<5	<5
554	8.14	8.32	8.22	7.89	7.2	7.14	<5	7.07	<5	6	~5.04	5.15	<5
556	7.88	8.15	8.01	7.38	6.93	6.23	<5	6.21	<5	5.16	<5	<5	<5
557	7.82	8.12	8.01	6.97	6.61	6.09	<5	6.22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8.39	8.56	8.32	7.66	6.78	7.01	<5	6.99	~5.17	5.55	5.09	5.44	<5
103	8.7	8.73	8.75	8.06	7.47	7.37	<5	7.3	<5	5.95	<5	5.07	<5
559	8.6	8.61	8.39	7.71	6.44	7.3	<5	7.19	<5	5.58	<5	<5	<5
145	8.72	8.72	8.48	7.92	6.7	7.68	<5	7.67	<5	5.52	<5	<5	<5
561	7.5	7.9	8.05	7.03	6.52	6.2	<5	6.31	<5	5.18	<5	<5	<5
562	8.57	8.49	8.3	7.86	7.39	7.49	<5	~7.7	<5	5.9	<5	<5	<5

563	8	8.35	8.11	7.32	7.97	6.23	<5	6.28	<5	5.72	<5	5.09	<5
564	8.37	8.51	8.26	7.71	7.23	7.11	<5	6.91	<5	5.77	<5	<5	<5
565	8.1	8.28	8.47	7.58	6.95	6.44	<5	6.64	<5	5.24	<5	<5	<5
566	7	7.22	7.27	6.51	<6	5.83	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7.18	7.23	7.32	6.82	6.17	6.1	<5	6.24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8.57	8.65	8.9	7.91	7.11	6.85	<5	7.06	<5	5.52	<5	<5	<5
569	7.77	7.81	7.78	6.93	6.7	5.85	<5	6.05	<5	~5.09	<5	<5	<5
146	8.62	8.67	8.78	7.79	6.96	6.98	<5	7.01	<5	5.23	<5	<5	<5
110	8.25	8.19	8.2	7.66	7.39	7.46	<5	7.81	<5	6.09	<5	<5	<5
570	8.88	8.95	8.71	8.26	7.47	7.46	<5	7.81	~5.03	5.89	<5	5.18	<5
577	8.43	8.42	8.18	7.75	7.28	7.74	<5	7.74	<5	6.26	<5	<5	<5
578	8.76	8.9	8.6	8.22	7.53	8.03	<5	8.11	~5.04	6.51	<5	5.2	<5
581	~8.76	8.72	8.28	7.94	6.95	7.82	<5	7.94	<5	5.82	<5	~5.04	<5
582	7.49	7.68	7.72	7.08	6.57	5.5	<5	5.97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7.97	7.22		7.2	<5			5.82	<5	<5	<5
584	7.85	8.08	8.05	7.4	6.57	6.68	<5	6.72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8.32	8.36	8.15	7.21	7.4	6.74	<5	6.6	~5.1	6.05	<5	5.25	<5
586	8.54	8.67	8.65	7.94	7.2	7.75	<5	7.62	<5	5.69	<5	<5	<5
105	8.69	8.51	8.74	8.03	7.52	7.99	<5	7.78	<5	5.97	<5	<5	<5
147	7.99	8.2	8.28	7.45	6.9	6.68	<5	6.78	<5	~5.07	<5	<5	<5
588	8.01	7.95	8.04	6.63	7.02								

120	8.71	8.34	8.42	8.13	7.37	6.77	<5	6.93	<5	5.6	<5	<5
589	7.76	7.91	7.99	6.61	6.72							
590	8.64	8.5	8.4	7.95	7.96							
592	8.78	8.68	8.49	8.01	6.87	7.1	<5	7.17	<5	5.71	<5	<5
593	8.56	8.55	9	8.49	6.87	6.99	<5	7.35	<5	5.49	<5	<5
148	8.93	8.74	9.21	8.6	6.86	7.3	<5	>8	<5	5.49	<5	<5
149	8.36	8.4	8.63	7.93	6.56	6.88	<5	7.26	<5	5.12	<5	<5
100	8.74	8.21	8.43	7.67	6.6	6.28	<5	6.43	<5	<5	<5	<5
101	8.12	7.69	8.05	7.34	6.44	6.59	<5	6.44	<5	~5.01	<5	<5
14/14 a	8.76	8.3	8.75	8.25	7.16	6.93	<5	7.28	<5	5.37	<5	<5
594	8.71	8.29	8.8	7.23	7.48	6.75	<5	~7.11	<5	5.53	<5	<5
595	8.15	7.55	7.66	7.03	6.52	5.28	<5	5.27	<5	<5	<5	<5
604	9.12	8.47	8.51	8.34	7.65	~7.59	<5	~7.54	<5	6.06	<5	<5
608	8.33	8.12	8	7.35	6.99	6.7	<5	6.88	<5	5.07	<5	<5
609	8.42	8.13	8.09	7.42	6.91	6.63	<5	6.6	<5	5.22	<5	5
610	8.68	8.21	8.29	7.68	7.25	6.92	<5	~7.13	<5	5.14	<5	<5
611	8.47	8.12	8.29	7.83	6.57	6.63	<5	6.93	<5	<5	<5	<5
697	8.66	8.37	8.4	7.89	7.26	7.26	<5	6.7	<5	5.82	<5	<5
698	8.85	8.31	8.28	7.94	7.1	7.3	<5	~8.18	<5	5.95	<5	<5
699	8.82	8.36	8.42	7.78	7.19	~7.43	<5	~7.54	<5	5.57	<5	<5

700	9.01	8.47	8.52	8.15	~6	7.98	5.26	8.27	<5	<5	<5	5.25	<5
	8.57	8.09	8.32	7.99	6.5	7.79	5.25	~8.49	<5	<5	<5	5.4	<5
613	8.39	7.91	8.42	7.5	7.08	6.35	<5	~6.61	<5	5.13	<5	<5	<5
701	8.26	8	7.84	6.94	~6.23	6.81	<5	6.89	<5	<5	<5	<5	<5
702	8.1	7.94	8.28	7.49	6.96	6.01	<5	6.57	<5	<5	<5	<5	<5
703	8.32	8.03	8.61	8.25	7.07	6.98	<5	7.22	<5	5.12	<5	<5	<5
645	8.6	8.28	8.66	7.66	7.41	7.27	<5	~6.95	<5	5.83	<5	5.85	<5
704	8.38	8.07	8.59	7.88	7.24	6.26	<5	6.94	<5	5.28	<5	5.07	<5
15	8.15	7.92	8.28	7.41	6.87	6.36	<5	6.53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8.83	8.56	8.66	7.98	7	7.56	<5	6.89	<5	5.25	<5	<5	<5
646	8.53	8.37	8.91	7.86	7.31	6.07	<5	~6.18	<5	5.18	<5	4.99	<5
648	9.01	8.69	9.31	8.43	7.27	7.34	<5	7.52	<5	5.64	<5	<5	<5
	8.1	7.99	8.34	7.42	7.21	6	<5	6.58	<5	5.42	<5	5.24	<5
705	8.24	7.92	8.05	7.71	6.86	6.4	<5	6.81	<5	5.27	<5	5.17	<5
	8.28	8.06	8.19	7.6	7.15	6.24	<5	6.76	<5	5.35	<5	5.25	<5
706	8.6	8.41	9.08	7.77	7.32	6.49	<5	6.79	<5	5.59	<5	5.11	<5
707	8.17	7.63	8.23	6.8	7.11	6.09	<5	6.13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9.04	8.61	8.92	7.74	7.34	6.88	<5	7.04	<5	<5	<5	5.19	<5
708	8.11	7.85	7.94	7.47	6.65	5.92	<5	6.2	<5	4.99	<5	~5	<5
709	8.45	8.24	8.42	7.7	7.42	6.22	5.04	6.31	~5.02	5.28	<5	5.32	5.14
710	7.55	7.48	7.65	6.81	6.39	5.75	<5	6.08	<5	<5	<5	<5	<5

7011	8.79	8.43	9.02	8.27	7.41	7.24	<5	~7.38	<5	5.79	<5	5.13	<5
712	7.42	7.41	7.69	6.82	6.96	5.65	<5	5.95	<5	5.24	<5	<5	<5
616	9.11	8.24	8.14	7.68	7.39	7.22	<5	~6.99	<5	5.59	<5	5.04	<5
713	7.88	8.01	8.12	7.59	7.01	7.07	<5	6.69	<5	5.33	<5	<5	<5
619	8.49	8.3	7.91	7.5	7.03	7.23	~5.18	6.81	~5.28	5.41	~5.2	~5.35	~5.33
714	7.24	7.38	7.18	7.04	6.06	5.58	<5	~5.6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7.98	8.01	7.97	7.53	6.34	7.9	5.02	~7.97	~5.02	<5	<5	5.15	<5
	8.37	7.89	8.24	7.73	6.2	7.49	5.26	~7.62	<5	5.13	5	5.24	5.01
716	8.22	8.14	7.82	7.27	7.01	6.97	<5	~6.57	<5	5.59	<5	5.36	<5
717	8.8	8.36	8.76	8.06	7.32	7.19	<5	~6.69	<5	5.56	<5	<5	<5
718	8.38	8.09	8.19	7.9	6.98	5.61	<5	5.46	<5	<5	<5	5.04	<5
719	6.36	6.36	6.6	6.27	6.08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6.88	6.99	6.65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7.96	7.92	7.54	7.35	6.72	5.62	~5.24	5.53	~5.24	5.19	5.21	5.31	~5.23
724	8.81	8.2	8.49	7.77	7.05	7.3	<5	~6.99	<5	5.92	<5	<5	<5
620	7.73	7.5	7.7	6.91	7.02	6.17	<5	6.46	<5	5.11	<5	<5	<5
725	8.72	8.18	8.73	7.75	7.13	7.29	<5	6.96	<5	5.73	<5	5.07	<5
727	8.8	8.33	8.29	8.12	7.04	7.44	5.21	6.91	~5.14	5.8	<5	~5.16	<5
728	8.58	8.42	8.49	7.81	7.22	6.87	<5	6.81	<5	5.53	<5	<5	<5
621	8.57	8.22	8.25	7.66	7.49	6.87	<5	7.02	<5	5.64	<5	<5	<5
729	8.8	8.04	8.01	7.8	7.5	7.68	5.17	7.13	~5.21	6.33	<5	5.33	5.14

730	9.12	8.53	9.11	8.79	7.47	7.52	5.03	6.99	<5	6.13	<5	<5	<5
731	8.08	7.8	8.03	7.64	6.85	7.28	5.15	7.26	5.14	5.21	5.04	5.24	5.12
732	8.84	8.38	8.92	8.16	6.77	6.9	<5	7.09	<5	5.14	<5	<5	<5
733	8.93	8.47	8.7	8.25	7.18	7.8	5.12	6.98	~5.15	5.92	<5	~5.11	<5
734	6.59	6.36	6.46	6.15	6.21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8.73	8.2	8.78	7.64	7.4								
735	8.56	8.18	8.92	7.77	7.23	6.6	5.52	6.59	<5	<5	<5	5.81	5.2
736	8.19	7.75	8.48	7.72	6.78	6.65	<5	6.4	<5	5.4	<5	5.31	<5
625	8.51	8.12	8.85	8.11	7.33	6.54	<5	6.45	<5	<5	<5	5.22	<5
737	8.7	~8.19	8.85	7.89	7.42	7.21	~5.01	6.72	~5.05	5.71	~5.02	5.45	<5
652	7.31	7.31	7.65	6.96	<6	7.1	<5	7.37	<5	<5	<5	<5	<5
	7.65	7.44	7.46	7.23	6.43	7	<5	~7.4	<5	<5	<5	<5	<5
	7.71	7.41	7.62	7.18	6.45	7.05	<5	7.39	<5	<5	<5	5.15	<5
650	9.17	8.43	8.5	8.19	7.95	7.05	5.35	7	~5.23	6.01	5.42	5.37	5.32
738	8.19	7.91	7.96	7.94	5.78	8.17	5.11	8.59	<5	<5	<5	5.08	<5
	8.67	8.1	8.38	8.29	6.31	8.59	5.53	8.04	<5	5.06	5.03	5.16	<5
739	7.77	7.47	7.6	7.36	6.52	6.51	<5	6.29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8.18	8.19	8.1	7.54	6.43	7.68	5.47	7.71	<5	5.46	5.13	5.32	<5
	8.38	7.99	8.21	7.84	6.63	7.77	5.25	7.67	<5	5.34	5.23	5.35	<5
651	9.44	8.54	8.47	8.07	7.7	8.15	<5	7.65	~5.12	5.61	5.75	5.24	<5
617	8.62	8.25	8.82	7.91	7.11	7.21	5.21	7.06	<5	5.86	<5	5.47	<5

741	6.87	6.39	6.77	6.23	<6	5.55	5.08	5.35	<5	5.04	<5	5.08	<5
742	6.92	6.51	6.7	<6	<6	5.98	<5	6.14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9.34	8.76	8.55	8.21	7.63	7.81	<5	~7.19	<5	6.04	<5	5.1	<5
743	8.57	8.28	8.64	7.85	7.58	6.58	<5	5.88	<5	5.51	<5	5.01	<5
	8.42	8.14	8.56	7.71	7.57	6.41	~5.02	6.41	<5	5.55	~5	5.11	<5
744	8.85	8.53	8.34	7.71	7.19	7.28	5.37	7.32	~5.25	6.1	5.4	5.41	5.21
745	6.58	6.4	6.54	6.42	<6	5.23	<5	5.15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8.26	7.98	8.35	7.84	6.74	6.72	<5	6.95	<5	5.22	<5	5.65	<5
747	7.55	7.33	7.32	7.16	6.4	6.56	~5.06	6.28	<5	5.04	<5	5.06	<5
689	7.48	7.37	7.24	7.04	6.22	6.62	5.12	6.34	<5	5.01	<5	5.21	<5
749	7.31	7.35	7.46	7.11	6.17	5.57	<5	5.92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7.26	7.11	7.42	6.92	6.2	5.64	<5	5.91	<5	5.1	<5	<5	<5
688	8.58	8.13	7.9	7.98	6.33	8.7	5.27	8.69	<5	5.1	5.06	5.13	5.04
	8.77	8.37	8.64	8.13	~6.33	8.56	5.32	8.5	~5.03	5.11	5.09	5.2	5.08
	8.96	8.28	8.46	8.18	6.22	8.54	5.2	~7.02	<5	<5	5.04	5.27	5.05
750	8.72	8.26	8.3	7.95	6.51	7.72	5.87	7.51	~5.59	5.65	5.61	5.66	~5.53
752	7.12	6.64	6.79	6.43	6.08	5.85	5.17	5.99	~5.14	5.29	5.21	5.33	5.17
753	6.65	6.49	6.6	6.16	<6	5.38	<5	5.59	<5	<5	<5	5.09	<5
754	8.23	8.15	7.99	6.68	7.01	5.73	<5	5.58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8.04	7.77	8.07	7.49	6.75	6.2	5.01	6.29	<5	5.37	<5	5.6	5.02
756	8.87	8.54	8.37	7.89	7.47	7.67	<5	~7.75	<5	6.08	<5	<5	<5

757	8.85	8.41	8.3	7.71	7.37	7.5	<5	~7.44	<5	6.04	<5	<5	<5
758	8.06	8.14	7.75	6.83	6.68	6.11	<5	6.05	<5	5.13	<5	<5	<5
653	8.21	8.02	7.96	7.55	6.46	7.8	5.22	~8.21	~5.08	5.23	5.14	5.31	~5.09
759	8.11	8.07	7.86	7.2	7.52	6.32	5.96	6.45	5.69	5.84	5.81	6.12	5.91
760	8.22	8.35	8.25	7.75	~6.55	7.61	5.85	7.94	5.61	5.76	5.69	5.98	5.74
623	8.09	7.97	7.5	7.42	6.61	6.76	<5	7.03	<5	5.54	<5	<5	<5
761	8	7.75	7.9	7.19	6.99	5.72	<5	5.75	<5	5.09	<5	<5	<5
762	7.04	6.54	6.66	6.18	<6	5.15	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7.39	7.14	7.62	6.41	<6	5.75	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8.75	8.47	8.15	7.69	<6	7.16	5.17	6.99	~5.08	5.75	~5	5.19	5.02
765	7.98	8.01	8.19	7.54	7.41	7.18	<5	7.63	<5	5.08	<5	5.12	<5
766	6.87	6.64	6.71	6.27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8.19	7.79	7.89	7.45	6.7	7.07	5.69	7.28	~5.56	<5	5.6	5.67	5.53
768	8.6	8.16	8	7.16	<6	6.46	<5	6.38	<5	5.31	<5	<5	<5
770	8.74	8.48	7.98	7.69	7.78	7.5	<5	~7.62	<5	5.65	~5	<5	<5
644	8.81	8.29	8.62	7.69	<6	7.22	<5	7.1	<5	5.62	<5	<5	<5
656	8.59	8.46	8.96	8.14	6.81	7.16	<5	~7.63	<5	5.49	<5	5.11	<5
8.73	8.5	9.29	8.38	8.38	7.28	7.21	<5	7.46	<5	5.64	<5	5.21	<5
657	8.32	8.27	8.6	7.61	<6	7	<5	7.14	<5	5.56	<5	<5	<5
8.58	8.38	8.87	8.87	7.87	7.32	7.15	<5	7.28	<5	5.49	<5	<5	<5
658	8.41	8.23	7.95	7.48	6.85	7.33	<5	7.31	<5	5.56	<5	<5	<5

771	8.78	8.53	8.48	8.33	6.63	7.98	6.06	8.23	5.63	5.68	5.64	5.77	5.6
772	7.84	7.89	8.11	7.76	<6	6.34	5.73	6.41	<5	5.88	5.36	6.07	5.74
	7.91	7.99	8.33	7.58	6.99	6.32	6.09	6.36	<5	5.91	5.66	6.16	5.71
773	7.9	7.82	7.18	7.02	6.9	6.41	<5	6.51	<5	5.11	<5	<5	<5
774	8	8.12	8.04	7.65	7.08	6.71	<5	6.75	<5	5.37	<5	5.02	<5
627	8.4	8.43	8.21	7.65	6.86	6.75	<5	6.53	<5	5.17	<5	<5	<5
775	8.4	8.47	8.69	7.9	7.44	7.17	<5	7.21	<5	5.74	<5	5.16	<5
777	7.28	7.36	7.55	6.85	~6.54	6.98	<5	7.51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7.52	7.44	7.26	6.5	6.17	7.58	<5	7.73	<5	5.25	<5	<5	<5
779	7.41	7.23	7.02	6.32	~6	6.6	<5	6.74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7.43	7.32	7.46	6.75	6.69	6.57	<5	6.69	<5	5.16	<5	<5	<5
629	7.59	7.59	7.66	6.7	6.64	6.83	<5	7.04	<5	5.08	<5	<5	<5
780	8.66	8.23	8.46	8.32	7.05	7.7	<5	~7.96	<5	5.37	<5	<5	<5
781	8.23	8.11	8.34	7.78	6.86	7.08	<5	7.15	<5	5.14	<5	<5	<5
782	8.66	8.38	8.13	7.78	7.74	7.59	<5	7.44	<5	5.86	<5	<5	<5
634	8.05	7.82	7.75	7.56	<6	7.96	5.23	8.03	<5	<5	<5	5.05	<5
783	7.69	7.67	7.81	6.73	6.7	6.3	<5	6.24	<5	5.31	<5	<5	<5
784	7.08	7.15	7.21	6.82	6.42	5.4	<5	5.88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8.18	7.91	7.84	7.45	7.11	8.58	<5	8.23	<5	5.06	<5	<5	<5
786	7.9	7.79	7.89	7.46	6.32	7.72	5.16	7.97	<5	5.07	5.05	5.13	5.02
787	7.56	7.36	7.48	7.17	6.26	7.31	5.13	7.72	<5	5.11	5.07	5.12	~5

788	8.62	8.34	8.28	7.83	6.27	8.35	5.11	8.47	<5	5.05	<5	5.13	<5
789	8.75	8.23	8.33	8.01	6.1	8.55	<5	8.61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6.56	6.59	6.53	<6	<6	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7.9	7.77	7.68	7.83	6.86	8.11	5.17	8.38	<5	5.66	5.04	5.2	<5
792	7.81	7.69	7.73	7.4	6.45	7.33	5.43	7.75	<5	5.51	~5	5.34	5.12
793	7.15	7.05	6.92	6.64	<6	6.94	5.72	7.32	5.38	5.41	5.38	5.5	5.4
631	8.15	8.24	7.53	6.89	6.47	6.51	5.2	6.49	~5.14	5.33	~5.1	5.29	~5.09
794	7.78	7.85	7.48	6.84	6.06	6.16	<5	6.11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8.5	8.15	8.18	8.3	5.71	8.32	5.36	8.63	~5.18	5.3	5.27	5.43	~5.25
796	7.21	7.05	7.12	6.76	6.1	6.83	<5	7.23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7.53	7.66	7.72	7.06	6.02	6.08	<5	6.33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8.26	8.11	8.59	7.56	6.75	6.69	<5	7.12	<5	5.15	<5	5.01	<5
662	7.55	7.69	7.63	7.26	7.11	6	<5	6.21	<5	5.27	<5	<5	<5
799	7.42	7.6	7.57	7.13	6.95	6.76	<5	6.87	<5	5.52	<5	<5	<5
661	8.71	8.53	8.63	7.72	7.05	6.72	<5	6.66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8.98	8.6	8.9	8.09	7.23	7.16	<5	7.14	<5	5.18	<5	<5	<5
633	8.29	8.37	8.53	7.81	6.81	6.76	<5	6.85	<5	5.38	<5	<5	<5
800	7.9	7.8	7.74	7.28	6.44	6.66	5.47	6.85	~5.33	5.48	5.5	5.42	5.41
801	7.58	7.55	7.65	7.19	6.49	5.74	<5	5.77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8.68	8.44	8.85	7.77	7.25	6.71	<5	6.99	<5	5.17	<5	<5	<5
803	8.4	8.14	8.42	7.16	7.02	6.59	<5	6.67	<5	5.16	<5	<5	<5

636	7.35	7.4	7.12	6.5	6.01	5.66	<5	5.95	<5	5.11	<5	<5	<5
637	7.11	7.33	6.94	6.68	<6	5.65	<5	6.05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8.16	8.02	7.72	7.5	<6	8.44	5.12	8.61	<5	5.15	5.09	5.1	5.06
805	7.71	7.63	7.59	7.33	<6	7.13	<5	7.63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7.04	6.75	6.75	<6	<6	5.14	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7.05	6.86	7	6.71	<6	5.58	<5	5.79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7.32	7.03	7.14	6.6	6.19	5.96	<5	6	<5	5.22	<5	5.04	<5
809	7.89	7.49	7.73	7.32	6.02	7.47	5.23	~7.53	<5	5.09	5.11	5.13	5.01
810	7.73	7.67	7.88	7.2	6.91	6.26	5.59	6.24	<5	5.71	<5	5.28	<5
635	8.05	7.97	7.94	7.48	6.75	6.59	<5	~6.53	<5	5.25	<5	<5	<5
811	7.58	7.47	7.6	7.09	6.78	6.14	<5	~6.03	<5	5.15	<5	<5	<5
812	8.25	8.09	8.03	7.19	6.72	7.07	<5	6.8	<5	5.21	<5	<5	<5
813	8.86	8.59	8.8	8.67	7.93	8.63	<5	8.27	<5	6.87	<5	5.5	<5
814	7.35	7.47	7.56	7.18	<6	7.03	5.1	7.14	<5	5.03	<5	<5	<5
815	7.48	7.62	7.82	7.03	6.37	6.42	<5	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6.96	7.09	7.29	6.63	~6.03	6.81	<5	6.93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7.65	7.59	7.77	7.27	6.25	7.35	5.12	~7.49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7.25	7.64	7.72	7.41	6.61	5.82	<5	5.62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7.74	7.78	7.93	6.95	7.12	6.28	<5	6.17	<5	5.47	<5	<5	<5
687	8.75	8.45	8.31	7.95	7.76	>8	5.22	>8	<5	7.61	<5	5.85	<5
820	6.79	7.08	7.04	6.27	<6	5.74	<5	5.81	<5	<5	<5	<5	<5

632	8.81	8.63	8.92	7.86	6.98	7.23	5.16	7.03	<5	5.69	<5	5.1	<5
821	8.86	8.53	8.68	8.56	7.85	>8	<5	>8	<5	6.61	<5	4.99	<5
822	9.03	8.79	9.1	8.45	7.65	7.82	<5	7.66	<5	6.2	<5	5.19	<5
823	7.13	6.92	7.08	6.31	<6	5.71	<5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7.36	7.49	7.57	7.12	<6	6.04	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8.08	8.24	8.47	7.86	7.04	6.64	<5	6.81	<5	5.3	<5	<5	<5
826	8.76	8.51	8.62	8.36	7.64	9.22	5.14	9.41	<5	5.97	5.09	5.32	<5
827	8.73	8.47	8.64	8.5	7.58	9.2	5.33	9.42	5.01	6.33	5.3	5.48	5.15
828	8.28	8.28	8.8	7.69	7.07	7.12	<5	7.22	<5	5.62	<5	<5	<5
829	7.82	7.52	7.54	7	<6	8.22	5.34	8.43	<5	5.11	~5	5.07	<5
830	7.54	7.6	7.62	6.87	6.15								
663	8.81	8.71	~8.95	8.32	7.39	7.55	<5	~7.61	<5	6.66	<5	<5	<5
664	7.79	~7.69	7.98	7	~6.61	5.64	<5	5.34	5.03	<5	<5	<5	<5
831	7.69	~8	7.75	7.21	6.42	6.13	5.38	6.76	5.44	5.19	5.23	5.5	5.3
832	6.45	6.61	6.43	<6	<6	5.02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7.29	7.43	7.4	~6.5	6.98	5.54	<5	5.78	<5	5.11	<5	<5	<5
834	7.98	8.25	8.48	7.79	6.71	7.07	<5	7.25	<5	5.11	<5	<5	<5
837	8.73	~8.85	8.6	7.88	7.68								
641	9	~9.05	8.92	8.25	7.43	7.5	<5			6.22	<5	<5	<5
642	8.86	8.98	8.77	8.42	7.74	>8	<5			6.42	<5	<5	<5
838			8.6	7.85		7.05	<5			5.98	<5	<5	<5

900	7.62	7.53	7.54	6.66	<6	5.32	<5	5.33	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
901	7.78	7.7	8.27	7.32	<6	6.37	<5	6.56	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
902	8.48	8.33	8.81	8.33	7.32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6.87	6.84	7.19	6.07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7.1	7.26	7.59	6.89	6.09	5.73	<5	6.01	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6.14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5.26	<5	5.05	<5
906	7.7	7.21	7.35	6.63	6.25	5.21	<5	5.23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
907	6.92	6.35	6.91	6.35	<6	5.12	<5	~5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
908	7.21	6.55	6.83	6.49	<6	7.01	<5	5.41	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
909	6.83	6.83	6.84	6.52	<6	5.2	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
910	6.66	6.18	6.33	6.04	<6	5.12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6.76	6.57	6.56	6.47	<6	5.04	<5	5.06	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
912	7.19	7.11	7.29	6.64	6.26	5.59	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5.1	<5	5.05	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
914	6.8	6.72	6.21	<6	<6	5.08	<5	5.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7.69	7.86	7.23	6.63	6.91	<5	6.81	<5	5.26	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6.09	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
918	7.04	6.99	7.21	6.42	6.08	5.7	<5	~5.63	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
919	6.59	6.53	6.91	<6	<6	<5	<5	~5.05	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
920	7.39	7.15		6.87	~6.31	5.6	<5		<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Ensayos biológicos B

Ensayos *in vitro* de actividad inhibitoria de quinasa FGFR3, VEGFR2 y PDGFR

Se incubaron enzimas (de Upstate), preparadas a una concentración final de 2x, con compuestos de ensayo, sustrato de Flt3 biotinilado (biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el regulador de ensayo apropiado (Tabla 1). Se dejó reaccionar durante 3 horas (FGFR3), 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 700 rpm antes de detener con EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o 55 mM EDTA, pH 8 (PDGFR-beta). Se agregó entonces 5x mezcla de detección (50 mM HEPES pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20) (PerkinElmer) 74 nM SA-XL665 (Cisbio) para FGFR3, 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM (PY20), 187.5 nM SA-XL665 para VEGFR2 y 50 mM HEPES, pH 7.5, BSA al 0.1%, 11.34 nM de Eu-anti-pY (PT66) (PerkinElmer), 375 nM SA-XL665 (Cisbio) para PDGFR-beta) a cada pozo y la placa se selló y se incubó a temperatura ambiente durante una hora en un agitador de placas a 700 rpm. La placa se leyó después en un lector de placas Packard Fusion o en un BMG Pherastar ambos en modo TRF.

Tabla 1: Condiciones de ensayo finales para los ensayos de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR-beta

Enzima	1 x Tampón de ensayo	Concentración del sustrato Flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0.125 µM	8 µM
VEGFR2	B	0.5 µM	0.5 µM
PDGFR-beta	C	1 µM	70 µM

Los reguladores de ensayo de quinasa fueron:

A: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.01%

B: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0.01%, ortovanadato de sodio 0.1 mM

C: HEPES 20 mM pH 7.5, MnCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0.01%, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM

FGFR3 y VEGFR2 Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan

Ensayos de proliferación celular Ba/F3-TEL-FGFR3 y Ba/F3 (WT)

Se transfectaron células Ba/F3-TEL-FGFR3 transfectadas de forma estable en placas de cultivo de tejidos negras de 96 pozos con fondos claros en medio RPMI que contenía FBS al 10% y G418 0.25 mg/mL a una densidad de 5 x 10³ células/pozo (200 µL por pozo). Se depositaron las células Ba/F3 parentales de tipo salvaje (DSMZ No.: ACC 300) en placas negras de cultivo de tejidos de 96 pozos con fondos claros en medio RPMI que contenía FBS al 10% y 2 ng/mL de IL-3 de ratón (R&D Systems) a una densidad de 2.5 x 10³ células/pozo (200 µL por pozo). Las placas se colocaron en una incubadora durante la noche antes de añadir los compuestos al día siguiente. Las diluciones de los compuestos se hicieron en DMSO comenzando a 10 mM y se diluyeron en los pozos para dar una concentración final de DMSO del 0.1% en el ensayo. Los compuestos se dejaron en las células durante 72 horas antes de retirar las placas de la incubadora y se añadieron 20 µL de Alamar Blue™ (Biosource) a cada pozo. Las placas se colocaron en la incubadora durante 4-6 horas antes de leer las placas a 535 nm (excitación)/590 nm (emisión) en un lector de placas Fusion (Packard). Cuando la inhibición es alta, se puede determinar una IC₅₀.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

Tabla A3

Compuesto número	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_FGFR3	BAF_WT
	pIC ₅₀ (µM)	pIC ₅₀ (µM)	pIC ₅₀ (µM)	pIC ₅₀ (µM)
201	8.96	7.31	7.89	5.55
12	8.09	6.66	7.27	5.44
13	7.77	5.96	6.85	

ES 2 621 461 T3

215	6.21			
222	7.89	5.85	6.74	5.24
228	7.22	5.96		
19	8.30	6.72	6.74	5.77
24		6.77	7.43	
247		6.77	7.43	
70 y 70a	8.54	7.25	8.43	6.31
281		7.31	8.66	
282		7.31	8.66	5.64
284	9.29	7.70	8.96	5.64
285	9.29	7.70	8.96	
88 y 291	9.19	8.05	9.24	5.72
305	8.72	6.30	7.58	
61	8.29	6.80	6.46	5.72
306	7.51	5.82	6.89	
307		5.72	6.46	
308	8.82	7.57	8.57	
311	8.54	6.92	7.96	
312	8.77	7.44	6.64	
314	7.89	6.31	6.80	
30	8.52	6.89	7.58	
315	8.42	6.82	7.70	
48		7.92	8.92	
316		7.80	9.05	
328	8.85	7.80	8.06	5.96
329	8.85	7.80	8.06	5.96
331	8.74	7.48	8.60	5.13
332	8.74	7.48	8.60	5.13
371	8.87	7.44	8.20	6.21

ES 2 621 461 T3

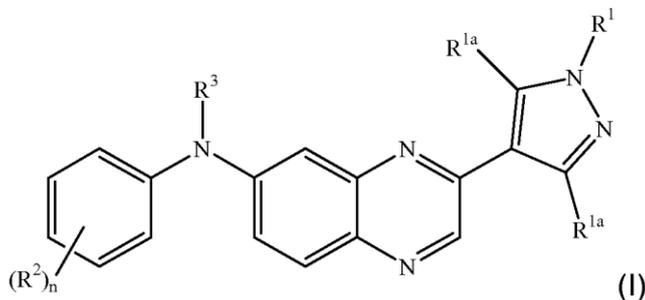
372	8.87	7.44	8.20	6.21
374	8.62	6.68	8.21	
377	8.49	6.92	8.38	
380	9.09	7.64	8.77	5.04
381	8.82	7.17	8.42	
108	9.21	7.52		
383	9.21	7.52		
384	8.80	7.23	9.05	5.28
39	8.58	6.82	7.96	
40	8.21	6.37	7.66	
386	7.57	6.17	6.92	6.08
389	9.15	6.72	8.43	
390		7.57	9.23	
391	8.15	7	7.31	
392	8.44	7.04	7.92	5.72
393	8.44	7.04	7.92	5.72
404	7	5.82		
405	7	5.82		
409	9.05	6.70	8.89	5.60
410	9.05	6.70	8.89	5.60
423		7.68	9.17	5.72
424		7.68	9.17	5.72
426	6.82	5.77		
427	6.82	5.77		
463		7.47	9.34	6.35
466		7.47	9.41	5.46
467		7.47	9.41	5.46
470 y 471	8.74	7.09	8.96	5.80
472	9	7.60	9.04	

ES 2 621 461 T3

473	9	7.60	9.04	
484	8.70		9.10	6.23
509		8.28		
516	5.72	5.21		
516	7	6.70		

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

5 n representa un número entero igual a 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁶, hidroxialquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂;

15 cada R^{1a} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o -NH(cicloalquiloC₃₋₈), cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos fluoro;

20 cada R² se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxihaloalquilo C₁₋₄, hidroxihaloC₁₋₄alcoxi, alcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄C₁₋₄alquilo, alcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄ en el que cada alquilo C₁₋₄ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, hidroxihaloalcoxi C₁₋₄C₁₋₄alquilo, R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alquilo C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸; o cuando dos grupos R² están unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden tomarse en conjunto para formar un radical de fórmula:

25 -O-(C(R¹⁷)₂)_p-O-;

-X-CH=CH-; o

-X-CH=N-; en el que R¹⁷ representa hidrógeno o flúor, p representa 1 o 2 y X representa O o S;

30 R³ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxi alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ C(=O)-, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-C-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹ y opcionalmente sustituido con -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, alqueno C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquino C₂₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alqueno C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquino C₂₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴-R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂ haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(OH)₂ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -P(=O)(O alquilo C₁₋₆)₂;

45 R⁴ y R⁵ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquiloC₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con

uno o dos grupos hidroxilo, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, R^{13} o alquilo C_{1-6} sustituido con R^{13} ;

- 5 R^6 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros, opcionalmente y cada uno independientemente está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre ciano, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -O-C(=O)-, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$;
- 10 R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

- R^9 representa cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, estando dicho cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , fenilo, naftilo o heterociclilo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros cada uno opcionalmente y cada uno independientemente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado entre =O, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, carboxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, cianoalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} sustituido con alquilo C_{1-4} -O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} -C(=O)-, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} en el que cada alquilo C_{1-4} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} , hidroxihaloalquilo C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, alcoxi C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, R^{13} , $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4} alquilo sustituido con R^{13} , fenilo opcionalmente sustituido con R^{16} , fenilalquilo C_{1-6} en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{16} , un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{16} ; o cuando dos de los sustituyentes de R^9 están unidos al mismo átomo, pueden tomarse en conjunto para formar un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S;

- R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, carboxilo, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} en el que cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -haloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

- R^{13} representa cicloalquilo C_{3-8} o un heterociclilo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, en el que dicho cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o $-NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o haloalquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino o mono o di(alquilo C_{1-4})amino;

R^{16} representa hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^{14}R^{15}$ o $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

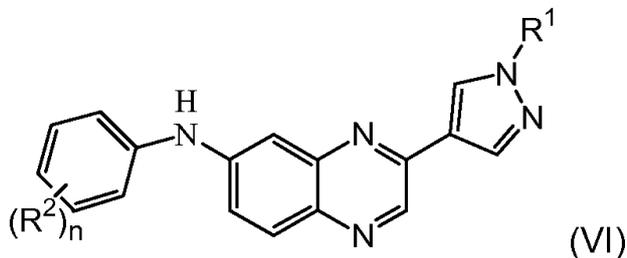
- 50 un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} en donde cada alquilo C_{1-6} puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ - $NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-R^6$, hidroxialquilo C_{1-6} sustituido con R^6 , o alquilo C_{1-6} sustituido con $-Si(CH_3)_3$; en donde cada R^{1a} es hidrógeno; donde R^{10} y R^{11} representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR^{14}R^{15}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -

- 6alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R^{1a} es hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ representa alquilo C₁₋₆.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ representa CH₃- o CD₃-.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, R¹³, alcoxi C₁₋₄ sustituido con R¹³, -C(=O)-R¹³, alquilo C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, alcoxi C₁₋₄ sustituido con NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ y -C(=O)-NR⁷R⁸.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R² representa alcoxi C₁₋₄.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que R² representa CH₃O- o CD₃O-.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ en el que cada alquilo C₁₋₆ puede opcionalmente estar sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos halógenos y -NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y R⁹, -alquilo C₁₋₆-C(R¹²)=N-O-R¹², alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-R⁹, alquinilo C₂₋₆ sustituido con R⁹, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o R¹³.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa alquilo C₁₋₆, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa alcoxi C₁₋₄, y R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con -NR¹⁰R¹¹.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-hidroxihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-R⁶, cianoalquilo C₁₋₆, R⁶, alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁶, -C(=O)-haloalquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con -Si(CH₃)₃.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹⁰ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂ y R¹¹ representa hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ o -CH₂CH₂F, -C(=O)-CH₃, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂CH₃, -S(=O)₂-CH(CH₃)₂, -S(=O)₂-N(CH₃)₂, CH₂CH₂OH, -C(=O)-C(OH)(CH₃)CF₃, -C(=O)-ciclopropilo, -CH₂CH₂CN, ciclopropano, ciclopentano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, -CH₂C₃H₅, -CH₂-tetrahydrofurano, -C(=O)-(1-metil-piperidin-3-ilo), -C(=O)-CF₃, -CH₂Si(CH₃)₃, o -CH₂-C₆H₅.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹ representa -CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O-, y R³ representa -CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂.
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹ representa -CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O-, R³ representa -CH₂CH₂-CH₂-NHCH₂CF₃.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹ representa -CH₃, cada R^{1a} es hidrógeno, n representa un número entero igual a 2 y cada R² representa CH₃O-, R³ representa -CH₂CH₂NH₂.
- 45 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,3-diamina.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-il]etano-1,2-diamina.
- 50 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

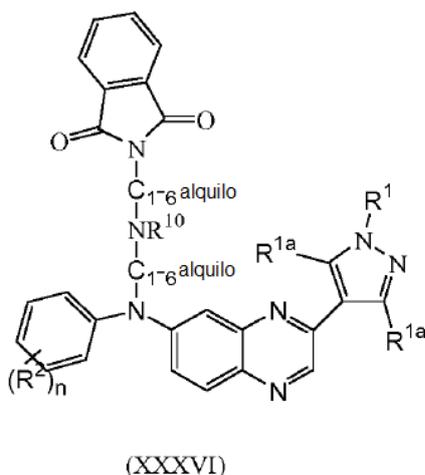
presencia de hidruro de sodio, y un disolvente seleccionado entre N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, seguido de la eliminación de P y opcionalmente la eliminación de cualquier grupo protector adicional presente; o

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



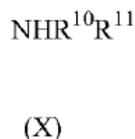
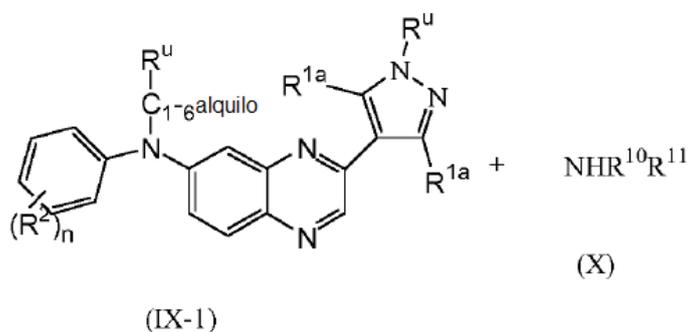
5 o una forma protegida del mismo, con un compuesto de fórmula W_6 -alquilo C_{1-6} -NHR¹⁰ en el que W_6 representa un grupo saliente seleccionado entre halo y $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de hidruro de sodio, y un disolvente seleccionado de N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; o

(v) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXVI)



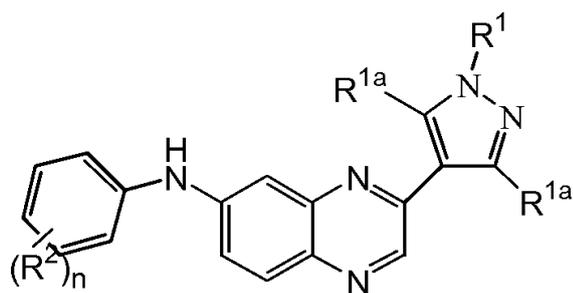
10 con hidrazina en la presencia de un alcohol; o

(vi) la reacción de un compuesto de fórmula (IX-1) en la que R^u representa $-O-S(=O)_2-CH_3$,



con un intermedio de fórmula (X) en la presencia de acetonitrilo; o

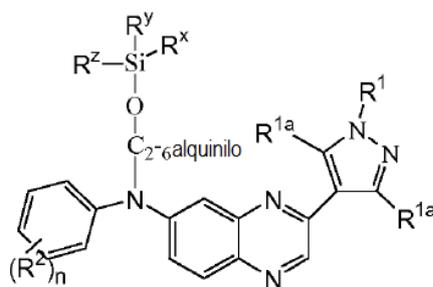
(vii) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

con un intermedio de fórmula $W_{11}-R^{3b}$ en la que R^{3b} representa alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y W_{11} representa un grupo saliente seleccionado entre halo y $-O-S(=O)_2-CH_3$, en la presencia de hidruro de sodio y N,N-dimetilformamida; o

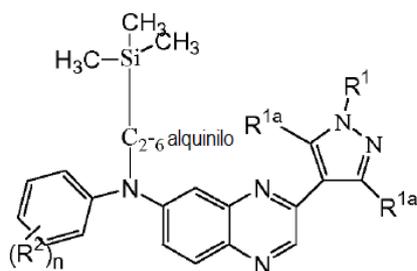
- 5 (viii) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) en la que R^x y R^y representan alquilo C_{1-4} , y R^z representa alquilo C_{1-4} o fenilo,



(VIII)

con ácido trifluoroacético, en la presencia de tetrahidrofurano; o

- (ix) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXII)

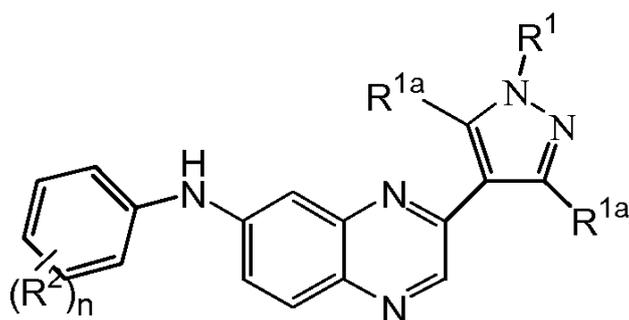


(XXXXII)

10

en la presencia de K_2CO_3 y un alcohol; o

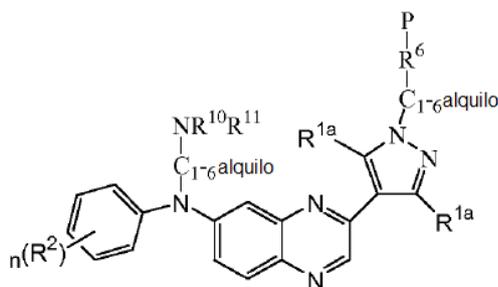
- (x) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

con di(alquilo C₁₋₆)vinilfosfonato en la presencia de tri-N-butilfosfina y acetonitrilo; o

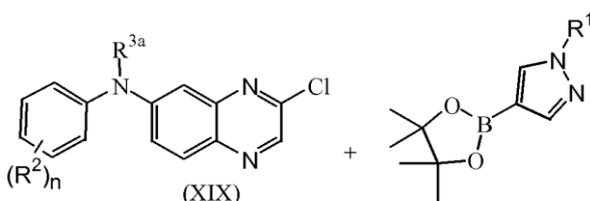
(xi) desproteger un compuesto de fórmula (XXXXI) en la que P representa un grupo protector -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆



(XXXXI)

5 en la presencia de K₂CO₃ y un alcohol; o

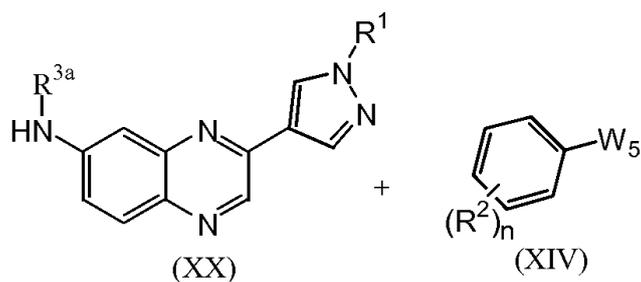
(xii) la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

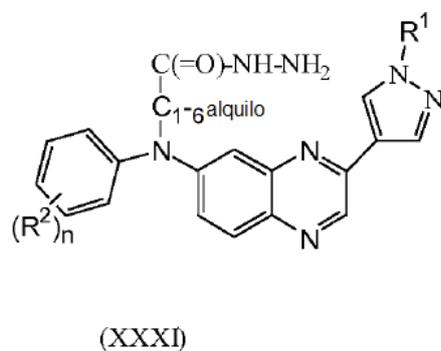
10 en la presencia de un catalizador seleccionado entre tetrakis(trifenil)fosfina paladio y Pd₂(dba)₃(tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)); 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo; una base seleccionada entre Na₂CO₃ y K₃PO₄; y un disolvente seleccionado entre etilenglicol dimetiléter, dioxano y agua; o

(xiii) la reacción de un compuesto de fórmula (XX) en la que R^{3a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula (XIV) en donde W₅ representa halo



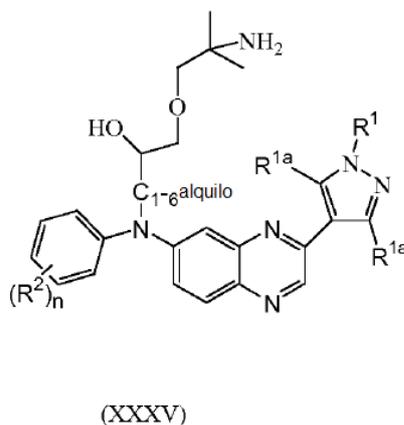
en la presencia de un catalizador seleccionado de acetato de paladio (II) y Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0)); un ligando seleccionado de 2-diciclohexilfosfino-tris-isopropil-bifenilo y 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'- diilbis[1,1-difenilfosfina]; tert-butóxido de sodio; y etilenglicol dimetiléter; o

- 5 (xiv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI)



con W₈-CN, en donde W₈ representa halo, en la presencia de NaHCO₃ y un disolvente seleccionado entre agua y dioxano; o

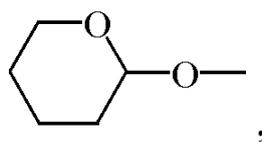
- (xv) la reacción de un compuesto de fórmula (XXXV)

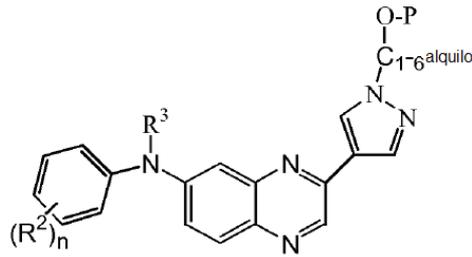


10

con una base seleccionada de N,N-diisopropiletilamina y trietilamina en la presencia de un alcohol; o

(xvi) desproteger un compuesto de fórmula (XXVI) en la que P representa un grupo protector seleccionado entre -O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) y

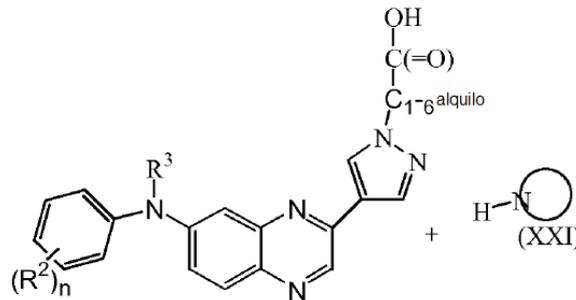




(XXVI)

en la presencia de un ácido seleccionado entre HCl y ácido trifluoroacético o fluoruro de tetrabutilamonio y un disolvente seleccionado entre un alcohol y tetrahidrofurano; o

(xvii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXI)

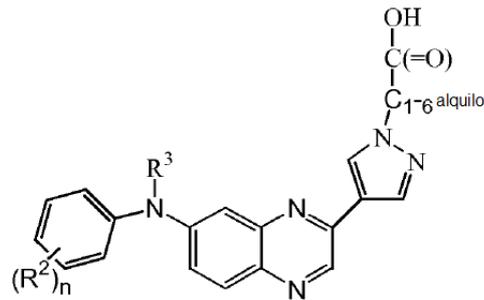


(XXIX)

5

en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico seleccionados entre 1-hidroxi-benzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl; o

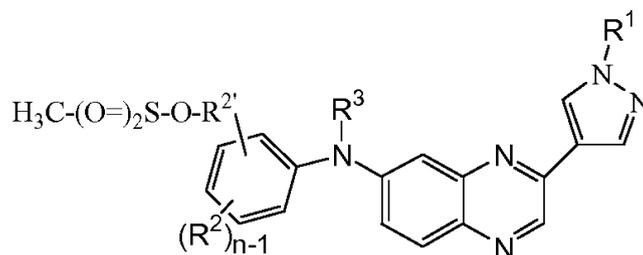
(xviii) la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX)



(XXIX)

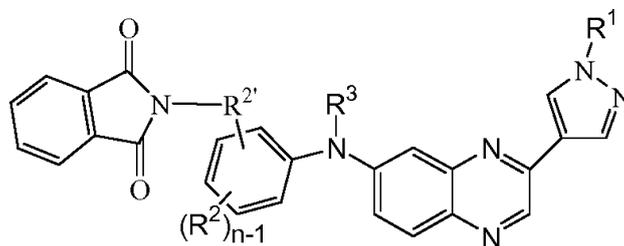
10 con NHR^4R^5 en la presencia de reactivos de acoplamiento peptídico seleccionados entre 1-hidroxibenzotriazol y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl; y trietilamina, y diclorometano; o

(xix) hacer reaccionar el compuesto a continuación



con NHR^7R^8 en la presencia de K_2CO_3 y tetrahidrofurano; o

(xx) desproteger el siguiente compuesto



en la presencia de monohidrato de hidrazina y un alcohol;

- 5 en el que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} y n son como se definen en la reivindicación 1; y opcionalmente después de esto convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).
25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en terapia.
- 10 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por una FGFR quinasa.
28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer.
- 15 29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por una quinasa FGFR.
30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.
- 20 31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en el que el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas orales.
32. Uso de acuerdo con la reivindicación 30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.
- 25 33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el cáncer de pulmón es NSCLC.
34. Uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el cáncer es mieloma múltiple.
35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el cáncer es mieloma múltiple positivo de translocación t(4; 14).
36. Uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el cáncer es cáncer de vejiga.
- 30 37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una translocación cromosómica FGFR3.
38. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el cáncer es cáncer de vejiga con una mutación puntual FGFR3.
- 35 39. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el cáncer es un tumor con un mutante de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4.
40. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el cáncer es un tumor con un mutante de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3.
41. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el cáncer es un tumor con sobreexpresión de FGFR1.
42. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el cáncer es un carcinoma urotelial.

43. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un carcinoma en el que el carcinoma es un carcinoma de la vejiga, mama, colon, riñón, epidermis, hígado, pulmón, esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), cervix, endometrio, tiroides, próstata o piel, un tumor hematopoyético de linaje linfoide; un tumor hematopoyético de linaje mielóide; mieloma múltiple; cáncer tiroideo folicular; un tumor de origen mesenquimal; un tumor del sistema nervioso central o periférico; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratocantoma; o sarcoma de Kaposi.
- 5 44. Uso de acuerdo con la reivindicación 43 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glioblastoma multiforme.
- 10 45. Uso de acuerdo con la reivindicación 43 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de adenocarcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas o carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
46. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de cáncer, en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticáncer.
- 15 47. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de cáncer, en el que dicho compuesto se usa en combinación con uno o más agentes anticáncer y en el que uno o más agentes anticáncer comprenden un inhibidor de quinasa.
48. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en el que el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina.
- 20 49. Uso de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el compuesto es N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etano-1,2-diamina.