

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 016 432**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 213/42</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5383</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4375</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4406</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/65</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/68</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4965</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>C07D 253/06</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2017 PCT/JP2017/028928**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2018 WO18030466**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2017 E 17839533 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 3498693**

(54) Título: **Compuesto heterocíclico**

(30) Prioridad:

**10.08.2016 JP 2016158038  
31.01.2017 JP 2017016275**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.05.2025**

(73) Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.00%)  
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka- shi, Osaka 541-0045, JP**

(72) Inventor/es:

**FUJIMOTO, JUN;  
LIU, XIN;  
KURASAWA, OSAMU;  
TAKAGI, TERUFUMI;  
CARY, DOUGLAS ROBERT;  
BANNO, HIROSHI;  
ASANO, YASUTOMI y  
KOJIMA, TAKUTO**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

### Observaciones:

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

**ES 3 016 432 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto heterocíclico

**[Campo técnico]**

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que puede tener una acción inhibidora de 2 (GCN2) no desreprimible de control general, y se espera que sea útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con GCN2 incluyendo cáncer y similares, a un método de producción del mismo y a su uso.

**(Antecedentes de la invención)**

- 10 La respuesta integrada al estrés (ISR, por sus siglas en inglés) desempeña un papel esencial cuando las células se adaptan a condiciones de estrés tales como hipoxia y desnutrición (documento no relacionado con patentes 1). La ISR está regulada por 4 tipos de eIF2 $\alpha$  quinasa (EIF2AK); factor de iniciación 2 alfa quinasa regulado por hemo (HRI), proteína quinasa activada por ARN bicatenario (PKR), quinasa del retículo endoplásmico similar a PKR (PERK), GCN2. Estas EIF2AK se activan bajo un estrés particular y fosforilan un factor regulador de inicio de traducción de proteínas, eIF2 $\alpha$ . Se sabe que GCN2 se activa por inanición de aminoácidos, irradiación ultravioleta y similares. Se considera que la fosforilación de eIF2 $\alpha$  por GCN2 causa la expresión del factor de transcripción activador 4 (ATF4) aguas abajo del mismo y la implicación en la síntesis de aminoácidos, metabolismo, muerte celular y similares.
- 15

- En el microentorno intratumoral, la angiogénesis puede llegar a ser localmente insuficiente junto con la proliferación anormal de células cancerosas y similares. Cuando el suministro hematológico está estancado, se induce un estado de deficiencia de oxígeno o nutrientes. Las células cancerosas apoyan el crecimiento tumoral al tener la capacidad de sobrevivir superando estos entornos rigurosos.

- 20 Se sugiere que la ruta de GCN2/eIF2 $\alpha$ /ATF4 tiene la posibilidad de desempeñar un papel importante en la supervivencia y proliferación de células en el estado de falta de aminoácidos y está implicada en la angiogénesis en tumores (documentos no relacionado con patentes 2, 3). Además, se ha informado de que GCN2 muestra una alta expresión en ciertos tumores en comparación con tejidos normales (documento no relacionado con patentes 3).

- 25 Como compuesto inhibidor de GCN2, se conocen los compuestos descritos en los documentos de patente 1-3 y similares. Sin embargo, está ausente la divulgación específica de la acción anticancerosa y los efectos preventivos y terapéuticos sobre otras enfermedades que están provocadas por la inhibición de GCN2. El documento no relacionado con patentes 4 divulga inhibidores de Raf y los documentos de patente 4, 5 y 6 divulgan derivados de pirimidina y compuestos que son derivados de pirimidilpirrolopiridinona y que tienen una estructura de sulfonamida para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias. Hasta la fecha, no se ha lanzado ningún compuesto como agente terapéutico para el cáncer y otras enfermedades basadas en una acción inhibidora de GCN2.
- 30

**[Lista de documentos]****[Documentos de patente]**

- Documento de patente 1: WO 2013/110309  
 Documento de patente 2: WO 2014/135244  
 35 Documento de patente 3: WO 2014/135245  
 Documento de patente 4: WO 2006/082371  
 Documento de patente 5: WO 2010/145998  
 Documento de patente 6: CN105732614

**[Documentos no relacionados con patentes]**

- 40 Documento no relacionado con patentes 1: Wek et al., Biochem. Soc. Trans. (2006), 34 (Pt1) :7-11  
 Documento no relacionado con patentes 2: Wang et al., Neoplasia, agosto 2013, vol. 15, Núm. 8, pág. 989-997  
 Documento no relacionado con patentes 3: Ye et al., The EMBO Journal (2010), 29, Núm. 12, 2082-2096  
 Documento no relacionado con patentes 4: Li et al., ACS Med. Chem. Lett. (2015), 6, 543-547

**[Compendio de la invención]****[Problemas a resolver por la invención]**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico que puede tener una acción inhibidora de GCN2, y se espera que sea útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con GCN2, incluyendo cáncer y similares, y un medicamento que lo contiene.

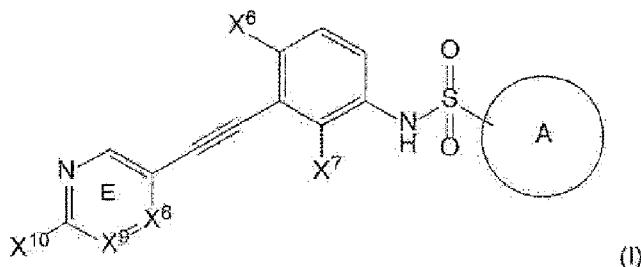
5

**[Medios para resolver los problemas]**

Los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente y han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) puede tener una acción inhibidora de GCN2 superior, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

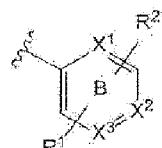
10 Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es la fórmula:



15

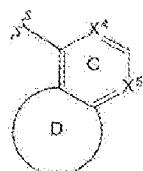
en donde el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son átomos de carbono y el restante es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno, metilo opcionalmente halogenado, o un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado;

20

R<sup>2</sup> es un sustituyente, o la fórmula:



en donde el anillo C es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo D es un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

uno de X<sup>4</sup>, y X<sup>5</sup> es un átomo de carbono y el otro es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno:

el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente;

X<sup>8</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

$X^9$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

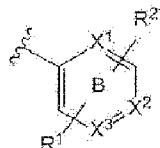
$X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido, o

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo (a veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente memoria descriptiva).

5

[2] El compuesto de [1], en donde el anillo A es:



en donde el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

dos de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son átomos de carbono y el restante es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

10  $R^1$  es un átomo de halógeno, metilo opcionalmente halogenado, o un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado;

$R^2$  es un sustituyente;

$X^6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

$X^7$  es un átomo de halógeno;

15 el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente;

$X^8$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

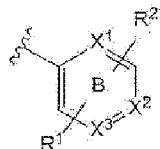
$X^9$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

$X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido,

20

o una sal del mismo.

[3] El compuesto de [1], en donde el anillo A es (1) la fórmula:

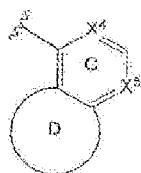


25 en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

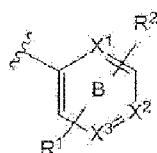
30  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o (5) un grupo mono- o dialquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o (2) la fórmula:

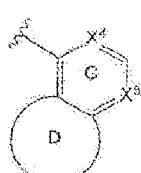


- en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);  
el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;  
el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros;
- 5 el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo hidroxi;
- $X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;  
 $X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- 10 la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);  
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y (2) un grupo amino; y
- 15  $X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o  
 $X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros,
- 20 o una sal del mismo.

[4] El compuesto de [1], en donde el anillo A es (1) la fórmula:



- en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);  
R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;
- 25 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

5 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

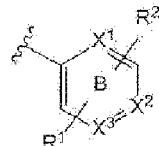
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

10 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros; o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros,

o una sal del mismo.

[5] El compuesto de [1], en donde el anillo A es la fórmula:



15 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

20 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

25 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

30 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros; o una sal del mismo.

[6] N-(3-((2-Aminopiridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida o una sal de la misma.

[7] 5-Cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-

35 sulfonamida o una sal de la misma.

[8] 2,5-Dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida o una sal del mismo.

[9] Un medicamento que comprende el compuesto de [1] o una sal del mismo.

[10] El medicamento de [9] que es un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer.

[11] El medicamento de [9] que es un inhibidor de GCN2.

[12] Un método para inhibir GCN2 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de [1] o una sal del mismo al mamífero.

5 [13] Un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de [1] o una sal del mismo al mamífero.

[14] El uso del compuesto de [1] o una sal del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer.

[15] El compuesto de [1] o una sal del mismo que se utiliza para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

**[Efecto de la invención]**

10 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico que puede tener una acción inhibidora de GCN2, y se espera que sea útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con GCN2, incluyendo cáncer y similares, y un medicamento que lo contiene.

**(Descripción detallada de la invención)**

15 La definición de cada sustituyente utilizado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se indique particularmente, cada sustituyente es como se define a continuación.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo y adamantilo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)oxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente halogenado" incluye un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamolio" incluyen metilcarbamolio, etilcarbamolio, dimetilcarbamolio, dietilcarbamolio y N-etil-N-metilcarbamolio.

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamolio" incluyen bencilcarbamolio y fenetilcarbamolio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilo, difluorometsulfonilo, trifluorometsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilo" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocílico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocabamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" (incluyendo "grupo hidrocarbonado" de "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>.

50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes A.

**[Grupo de sustituyentes A]**

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- 5       (4) un grupo oxo,
- (5) un grupo hidroxi,
- (6) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado,
- (7) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)oxi (p. ej., fenoxy, naftoxi),
- (8) un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)oxi (p. ej., benciloxi),
- 10      (9) un grupo heterociclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiloxi),
- (10) un grupo heterociclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfoliniloxi, piperidiniloxi),
- (11) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi (p. ej., acetoxi, propanoiloxi),
- (12) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carboniloxi (p. ej., benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
- 15      (13) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi (p. ej., metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
- (14) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiloxí (p. ej., metilcarbamoiloxí, etilcarbamoiloxí, dimetilcarbamoiloxí, dietilcarbamoiloxí),
- (15) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbamoiloxí (p. ej., fenilcarbamoiloxí, naftilcarbamoiloxí),
- (16) un grupo heterociclico carboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotiniloxi),
- 20      (17) un grupo heterociclico carboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
- (18) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfoniloxi opcionalmente halogenado (p. ej., metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
- (19) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfoniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
- 25      (20) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio opcionalmente halogenado,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- 30      (25) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo,
- (27) un grupo heterociclico carbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclico carbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,
- 35      (30) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo (p. ej., feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
- (31) un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)oxicarbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
- (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoílo,

- (34) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo,
- (35) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbamoilo (p. ej., fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- 5 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilo,
- (40) un grupo heterociclsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinilo opcionalmente halogenado,
- 10 (42) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfinilo (p. ej., fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- 15 (46) un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)amino (p. ej., fenilamino),
- (47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilamino),
- (48) grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)amino (p. ej., bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino (p. ej., acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- 20 (51) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino (p. ej., N-acetil-N-metilamino),
- (52) grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilamino (p. ej., fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino (p. ej., metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino),
- (54) un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)oxicarbonilamino (p. ej., benciloxicarbonilamino),
- 25 (55) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilamino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado,
- (58) un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,
- 30 (59) un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,
- (60) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>,
- (61) un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y
- (62) un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>.

35 El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros, contenido cada uno, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

- 5 Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi- o tricíclicos) condensados de 8-14 miembros tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, p-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

- 20 Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroisotiazolilo, tetrahydrooxazolilo, tetrahydroisoxazolilo, 25 piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos condensados de 9 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos) tales como dihidrobenzofuranilo, 30 dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo, 4H-quinalizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahydروبزنازپينيلو, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydronenanthridinilo, hexahydrofenotiazinilo, hexahydrofenoxazinilo, tetrahydroftalazinilo, tetrahydronaftiridinilo, tetrahydroquinazolinilo, tetrahydrocinolinilo, tetrahydrocarbazolilo, tetrahydro- $\beta$ -carbolinilo, tetrahydroacridinilo, tetrahydrofenazinilo, tetrahydrotioxantenilo, octahydroisoquinolilo y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabiciclo[2,2,1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes seleccionado del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocabamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitrógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

50 Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarbonsulfonilo, un grupo heterociclicsulfonilo, un grupo hidrocarbonsulfinilo y un grupo heterociclicsulfinilo.

55 En este caso, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarbonado, el grupo heterociclicsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarbonado y el grupo heterociclicsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

Los ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., crotonoílo), un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclobutanocarbonilo, ciclopantanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., 2-ciclohexencarbonilo), un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo (p. ej., feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)oxicarbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo, un grupo mono- o di-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo (p. ej., dialilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbamoiilo (p. ej., ciclopropilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbamoiilo (p. ej., fenilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamoiilo, un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoiilo), un grupo tiocabamoilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tiocabamoilo (p. ej., metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)tiocabamoilo (p. ej., dialitiocabamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)tiocabamoilo (p. ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)tiocabamoilo (p. ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)tiocabamoilo (p. ej., benciltiocarbamoilo, fenetitiocabamoilo), un grupo heterociclitioocabamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piriditiocabamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfinito (p. ej., metilsulfinito, etilsulfinito), un grupo sulfo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilo, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fosfono (p. ej., dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo, un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamoiilo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo y un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado)amino (p. ej., metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)amino (p. ej., ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)amino (p. ej., fenilamino), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)amino (p. ej., bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente halogenado)carbonilamino (p. ej., acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilamino (p. ej., benzoilamino), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilamino (p. ej., bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotinolamino, isonicotinolamino), un grupo mono- o di-heterociclicarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiil)amino (p. ej., metilcarbamoiilamino), un grupo (mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamoiil)amino (p. ej., bencilcarbamoiilamino), un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)sulfonilamino (p. ej., fenilsulfonilamino), un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonil)amino (p. ej., N-acetyl-N-metilamino) y un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonil)amino (p. ej., N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo y un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamoiilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo, un grupo mono- o di-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo (p. ej., dialilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbamoiilo (p. ej., ciclopropilcarbamoiilo, ciclohexilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbamoiilo (p. ej., fenilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbamoiilo, un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilcarbamoiilo (p. ej., acetilcarbamoiilo, propionilcarbamoiilo), un grupo mono- o di-aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilcarbamoiilo (p. ej., benzoilcarbamoiilo) y un grupo heterociclicarbonamoiilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoiilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocabamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocabamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo.

$C_6$ )carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )carbamolilo y un grupo mono- o di-aryl( $C_7-C_{16}$ )carbamolilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )tiocarbamoilo (p. ej., metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil( $C_2-C_6$ )tiocarbamoilo (p. ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )tiocarbamoilo (p. ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_6-C_{14}$ )tiocarbamoilo (p. ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_7-C_{16}$ )tiocarbamoilo (p. ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )carboniltiocarbamoilo (p. ej., acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_6-C_{14}$ )carboniltiocarbamoilo (p. ej., benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclitiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un grupo arilo  $C_6-C_{14}$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{16}$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )carbonilo, un grupo aralquil( $C_7-C_{16}$ )carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )carbamolilo y un grupo mono- o di-aryl( $C_7-C_{16}$ )carbamolilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )sulfamoilo (p. ej., metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquenil( $C_2-C_6$ )sulfamoilo (p. ej., dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )sulfamoilo (p. ej., ciclopropsulfamoilo, cyclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_6-C_{14}$ )sulfamoilo (p. ej., fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_7-C_{16}$ )sulfamoilo (p. ej., bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )carbonilsulfamoilo (p. ej., acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aryl( $C_6-C_{14}$ )carbonilsulfamoilo (p. ej., benzoilsulfamoilo) y un grupo heterocyclsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxi que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un grupo arilo  $C_6-C_{14}$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{16}$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )carbonilo, un grupo aralquil( $C_7-C_{16}$ )carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil( $C_1-C_6$ )carbamolilo, un grupo mono- o di-aryl( $C_7-C_{16}$ )carbamolilo, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo y un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxi opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxi, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ , un grupo alqueniloxi  $C_2-C_6$  (p. ej., aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )oxi (p. ej., ciclohexiloxi), un  $C_6-C_{14}$  grupo ariloxi (p. ej., fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquil( $C_7-C_{16}$ )oxi (p. ej., benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carboniloxi (p. ej., acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )carboniloxi (p. ej., benzoiloxi), un aralquil( $C_7-C_{16}$ )carboniloxi (p. ej., bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotiniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ )carboniloxi (p. ej., terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliloxo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiloxi), un grupo carbamoloxi, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbamoloxi (p. ej., metilcarbamoloxi), un aralquil( $C_7-C_{16}$ )carbamoloxi (p. ej., bencilcarbamoloxi), un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfoniloxi (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )sulfoniloxi (p. ej., fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un grupo arilo  $C_6-C_{14}$ , un grupo aralquilo  $C_7-C_{16}$ , un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo, un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio, un grupo alquenil( $C_2-C_6$ )tio (p. ej., aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )tio (p. ej., ciclohexiltio), un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )tio (p. ej., feniltio, naftiltio), un grupo aralquil( $C_7-C_{16}$ )tio (p. ej., benciltio, fenetiltio), un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carboniltio (p. ej., acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril( $C_6-C_{14}$ )carboniltio (p. ej., benzoiltilo), un grupo heterociclitio aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltio) y un grupo tio halogenado (p. ej., pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente de "1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_6$ .

C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo trialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo (p. ej., trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "hidrocarbociclo" incluyen un hidrocarbociclo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, cicloalcano C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "hidrocarbociclo aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>" incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalcano C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos aromáticos policíclicos condensados de 8 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos) tales como benzotifeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, p-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxatiina y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiopheno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidrosotiazol, tetrahidroxazol, tetrahidrosoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropiran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares; y heterociclos no aromáticos policíclicos condensados de 9 a 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos) tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-p-carbolina, tetrahydroacridina, tetrahydrofenazina, tetrahidrotixanteno, octahidroisoquinolina y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un "heterociclo" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que constituye el anillo.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" incluyen el "anillo de benceno" y el "heterociclo aromático" mencionado anteriormente que tiene 6 miembros, y como sustituyente del mismo, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

- 50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" incluyen el "anillo hidrocarbonado" y el "heterociclo" mencionados anteriormente que tienen de 5 a 7 miembros, y como sustituyente del mismo, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

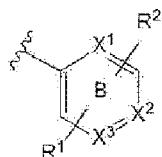
- 55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno" del "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente" incluyen el "heterociclo aromático" mencionado anteriormente que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo que

constituye el anillo y que tiene 6 miembros, y como sustituyente del mismo, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" incluyen el "anillo hidrocarbonado" y el "heterociclo" mencionados anteriormente, y como sustituyente de los mismos, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe en detalle a continuación.

El anillo A es (I) la fórmula:

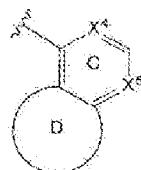


en donde el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son átomos de carbono y el restante es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno, metilo opcionalmente halogenado, o un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado; y

R<sup>2</sup> es un sustituyente, o (2) la fórmula:



en donde el anillo C es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo D es un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente; y

uno de X<sup>4</sup> y \*5 es un átomo de carbono, y el otro es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

(1) Dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> que constituyen el anillo B son átomos de carbono y el restante es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Esto es, el "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo B es un anillo de benceno o un anillo de piridina.

La combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es preferiblemente (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno).

El "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente, en la posición o posiciones sustituibles, con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes distintos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el grupo -NH-S(=O)<sub>2</sub>. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) o (6) un grupo carbamoilo, más preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) o (6) un grupo carbamoilo, adicionalmente de manera preferible, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), particularmente de manera preferible, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) o (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi. Cuando hay varios sustituyentes presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

R<sup>1</sup> es preferiblemente (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo), más preferiblemente, (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo, adicionalmente de manera preferible, (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2)

metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo.

Los ejemplos del "sustituyente" para R<sup>2</sup> incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo), más preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano,

(4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo), adicionalmente de manera preferible, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (5) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), particularmente de manera preferible, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor).

(2) Uno de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> que constituyen el anillo C es un átomo de carbono, y el otro es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Es decir, el "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C es un anillo de benceno o un anillo de piridina.

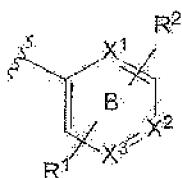
25 La combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es preferiblemente (átomo de carbono, átomo de carbono).

El "anillo aromático de 6 miembros" del "anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente, en la posición o posiciones sustituibles, con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes distintos del grupo -NH-S(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro). Cuando hay varios sustituyentes presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

30 El "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo D es preferiblemente un anillo de benceno, un heterocírculo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de furano, anillo de piridina) o un heterocírculo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano), más preferiblemente, un anillo de benceno, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de furano, un anillo de piridina o un anillo de dihidrofurano, adicionalmente de manera preferible, un anillo de imidazol, un anillo de furano o un anillo de dihidrofurano, particularmente de manera preferible, un anillo de dihidrofurano.

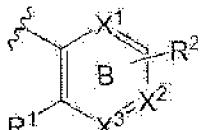
35 El "anillo de 5 a 7 miembros" del "anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes en la posición o posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi o (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), más preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) o (2) un grupo hidroxi. Cuando están presentes varios sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

40 En una realización de la presente invención, el anillo A es preferiblemente la fórmula:



45 en donde cada símbolo se define como antes.

En una realización de la presente invención, el anillo A es adicionalmente de manera preferible la fórmula:



donde cada símbolo se define como antes.

$X^6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

$X^6$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro

$X^7$  es un átomo de halógeno.

5  $X^7$  es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro

el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente,  $X^8$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,  $X^9$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,  $X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido, o  $X^9$  y  $X^{10}$  están unido entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido.

10  $X^8$  y  $X^9$  que constituyen el anillo E son cada uno un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Es decir, el "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno" del "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo E es un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina o un anillo de 1,2,4-triazina.

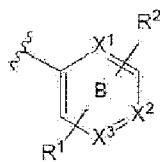
15 La combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es preferiblemente (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno), más preferiblemente, (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno).

20 El "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno" del "anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente, en una o más posiciones sustituibles, con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes distintos de  $X^{10}$  y el grupo  $-C\equiv C-$ . Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) o (4) un grupo amino opcionalmente sustituido, más preferiblemente, (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  (p. ej., metoxi) o (4) un grupo amino, adicionalmente de manera preferible, (1) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo) o (2) un grupo amino, particularmente de manera preferible, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo). Cuando hay varios sustituyentes presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

30 Los ejemplos del sustituyente del "grupo amino opcionalmente sustituido" para  $X^{10}$  incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, (1) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) o (6) un grupo cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopripilcarbonilo), más preferiblemente, (1) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil( $C_1-C_6$ )carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) o (6) un grupo cicloalquil( $C_3-C_{10}$ )carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo), adicionalmente de manera preferible, (1) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo), (2) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo) o (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., metilo), particularmente de manera preferible, (1) un grupo alquilo  $C_1-C_6$  (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo). Cuando hay varios sustituyentes presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

$X^{10}$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes

- seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopripilcarbonilo), más preferiblemente, un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopripilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopripilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo), adicionalmente de manera preferible, un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopripilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo) y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), particularmente de manera preferible, un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopripilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).
- Los ejemplos del "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" formado por X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> unidos entre sí incluyen el "anillo hidrocarbonado" y el "heterociclo" mencionados anteriormente, preferiblemente, un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), más preferiblemente, un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), adicionalmente de manera preferible, un anillo de pirazol, un anillo de piridina, un anillo de dihidropirrol, un anillo de tetrahidropiridina (particularmente, anillo de 1,2,3,4-tetrahidropiridina) o un anillo de dihidrooxazina (particularmente, anillo de 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina), particularmente de manera preferible, un anillo de pirazol.
- El "anillo" del "anillo opcionalmente sustituido" formado por X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> unidos entre sí está opcionalmente sustituido con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes en la posición o posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente, preferiblemente, un grupo oxo. Cuando hay varios sustituyentes presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.
- En una realización de la presente invención, preferiblemente, el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente, X<sup>8</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, X<sup>9</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido. Es decir, se excluye una realización en la que X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido.
- En otra realización de la presente invención, preferiblemente, el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente, X<sup>8</sup> es un átomo de carbono, X<sup>9</sup> es un átomo de nitrógeno y X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido. Es decir, se excluye una realización en la que X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido. Tal compuesto tiene una actividad inhibidora de GCN2 superior y es particularmente preferible desde los aspectos de farmacocinética y toxicidad.
- Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.
- [Compuesto A]**
- Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

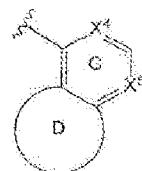


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

10 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo); y

15 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

20 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de cloro);

25 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

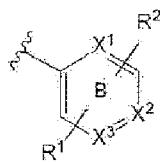
30 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

35 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

#### 40 [Compuesto B]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

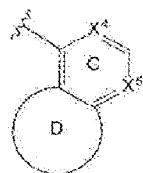


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

10 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo (p. ej., metilcarbamoiilo);

15 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

20 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

25 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

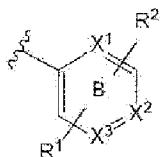
30 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor o átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

35 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piroolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo); o

40 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

**[Compuesto C]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

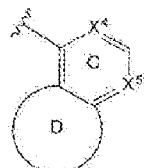


en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

$R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofuran);

$X^6$  es un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o un átomo de cloro;

$X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

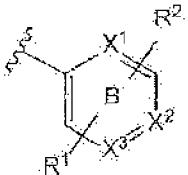
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), y (2) un grupo amino; y

$X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo); o

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

**[Compuesto D]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

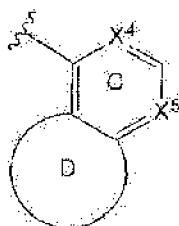


en donde la combinación de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

5 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

10 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

15 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

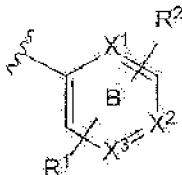
20 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo) y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo); o

25 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-1]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



30 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

35 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

5

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

10

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

15

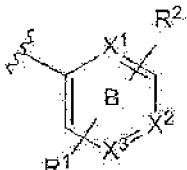
X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilcarbonilo); o

20

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol, un anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

### [Compuesto B-1]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



25

en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

30

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

35

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

40

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

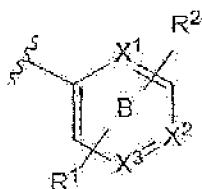
45

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo); o X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidroxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

#### [Compuesto C-1]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

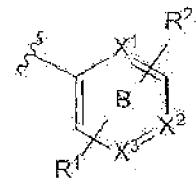
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidofuranilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto D-1]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o

(átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

5 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor); el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

10 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

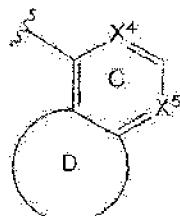
15 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo) y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofurano); o

20 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### **[Compuesto A-2]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



25 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofuran);

30 X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

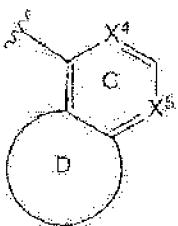
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido; o

35 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo de pirazol).

#### **[Compuesto B-2]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro); el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

$X^6$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

$X^7$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

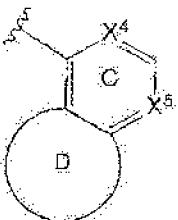
la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

$X^{10}$  es un grupo amino; o

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto C-2]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



15

en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

20

$X^6$  es un átomo de flúor;

$X^7$  es un átomo de flúor;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

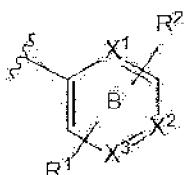
$X^{10}$  es un grupo amino; o

25

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-3]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



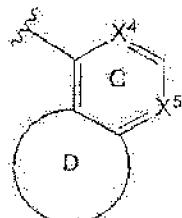
en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono)

o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

5 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo);

10 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

15 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

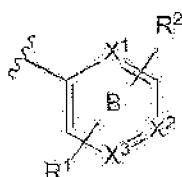
20 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

25 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tero- butilo, 1,1-dimetilpropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilcarbonilo).

### [Compuesto B-3]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



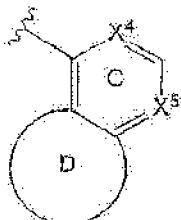
35 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

5

$R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



10

en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

15

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

20

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

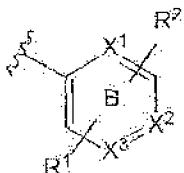
25

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo).

30

### [Compuesto C-3]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



35

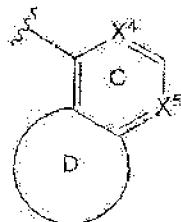
en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

40

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

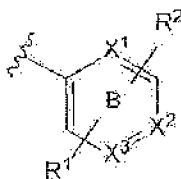
el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



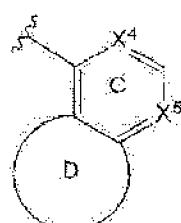
- 5 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);  
 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);  
 el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);  
 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;  
 10 X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;  
 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);  
 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y  
 15 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

#### [Compuesto D-3]

- 20 Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



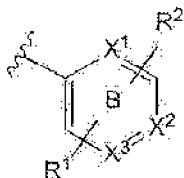
- en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);  
 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;  
 25 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);  
 30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



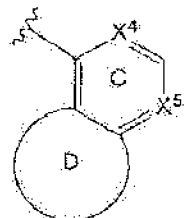
- en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);  
el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);  
el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);  
5       $X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;  
 $X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;  
la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);  
10     el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y  $X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo) y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

**[Compuesto A-4]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



- 15     en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);  
R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo) o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo);  
20     R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) o (7) un grupo carbamoilo;  
25     el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



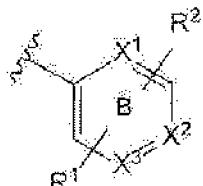
- 30     en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);  
el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);  
el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);  
35      $X^6$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);  
 $X^7$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol, un anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 [Compuesto B-4]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

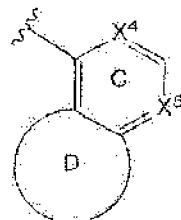


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

10 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo) o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo);

15 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) o (7) un grupo carbamoilo;

20 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

25 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

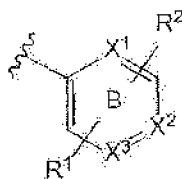
30 X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

35 [Compuesto C-4]

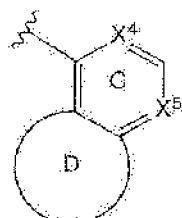
Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5  $R^1$  es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo;

10  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi); el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

15 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

$X^6$  es un átomo de flúor;

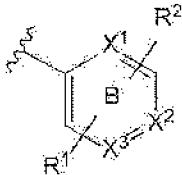
$X^7$  es un átomo de flúor;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

20  $X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto D-4]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

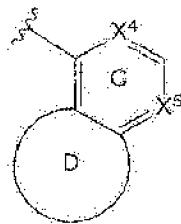


25 en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo;

$R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi);

30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

5 el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

$X^6$  es un átomo de flúor;

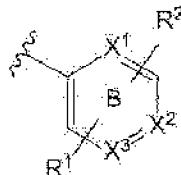
$X^7$  es un átomo de flúor;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

10 **[Compuesto A-5]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

15  $R^1$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

20  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

25 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo);

$X^6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

$X^7$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

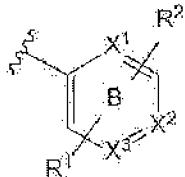
30 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

35  $X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (5)

un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilcarbonilo).

**[Compuesto B-5]**

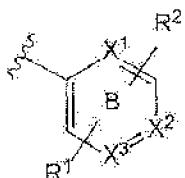
Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



- 5 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);
- 10 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);
- 15 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxicarbonilo), (7) un grupo carbamoilo u (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);
- 20 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;
- 25 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);
- 30 X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);
- 35 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);
- 40 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y
- X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (4) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (5) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo).

**[Compuesto C-5]**

- 35 Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

- 40 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;
- R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej.,

metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

5 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

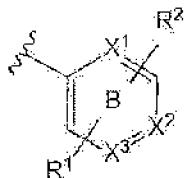
10 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y

15 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

#### [Compuesto D-5]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



20 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

25 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

30 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

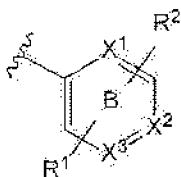
X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

35 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo) y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

#### [Compuesto A-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

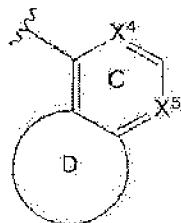


en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5  $R^1$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

10  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamolilo (p. ej., metilcarbamolilo);

15 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

20 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un anillo de benceno, un heterocírculo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de furano, anillo de piridina) o un heterocírculo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

25 el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

$X^6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

$X^7$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

30 la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

35 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

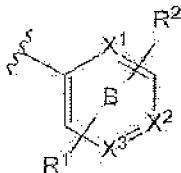
40  $X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej.,

ciclopropilcarbonilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 [Compuesto B-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

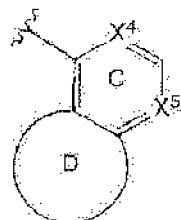


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

10 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

15 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamolilo (p. ej., metilcarbamolilo);

20 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



25 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

30 el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de furano, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

35 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

40 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo

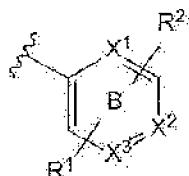
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

#### [Compuesto C-I]

20 Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

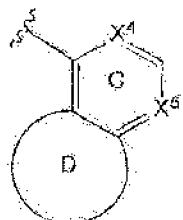


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

25 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodio), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (5) un grupo mono- o di- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



35 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro); el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., un anillo de imidazol, un anillo de furano) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

40 el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

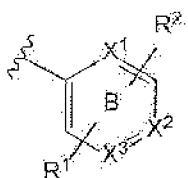
5 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y

10 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo) y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### 15 [Compuesto D-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

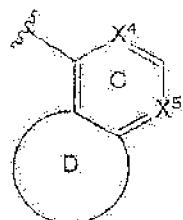


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

20 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

25 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



30 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

35 X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1)

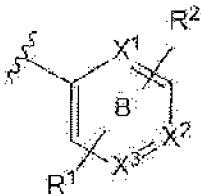
grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidofuranilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-1-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

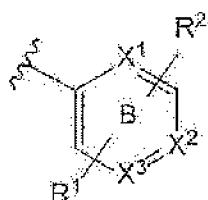
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopripilcarbonilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

#### [Compuesto B-1-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5       $R^1$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

10      $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo (p. ej., metilcarbamoiilo);

15     el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

20      $X^6$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

25      $X^7$  es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

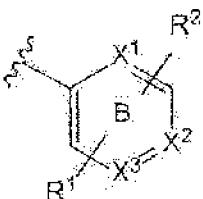
30     el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

35      $X^{10}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo); o

40      $X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

#### [Compuesto C-1-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

10 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (5) un grupo mono- o di- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

15 X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

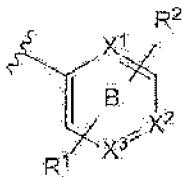
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y

20 X<sup>10</sup> es (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofurano), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofurano) o (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); o

25 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto D-1-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



30 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

35 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

40 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo nitrógeno, átomo de nitrógeno);

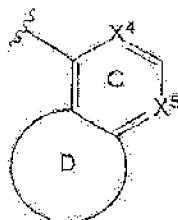
5 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y

10 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo); o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-2-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



15 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

20 el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de furano, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

25 X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

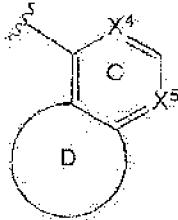
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido; o

30 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto B-2-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

5 el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de furano, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

10 X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

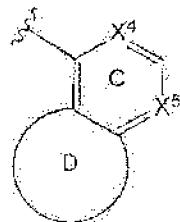
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi; o

15 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto C-2-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



20 en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, anillo de furano) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

25 el anillo D está sustituido opcionalmente adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de flúor;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor;

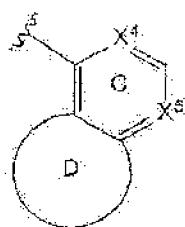
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

30 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi; o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto D-2-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

5 el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

$X^6$  es un átomo de flúor;

$X^7$  es un átomo de flúor;

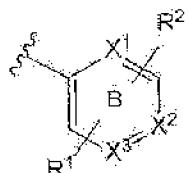
la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno); y

$X^{10}$  es un grupo amino; o

10  $X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-3-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

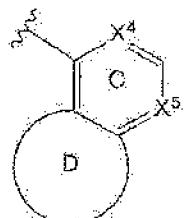


15 en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

20  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (8) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

25 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo) y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



30 en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de imidazol, un anillo de pirazol, anillo de furano) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

5 el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

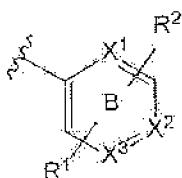
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

10 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

15 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopripilcarbonilo).

### [Compuesto B-3-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

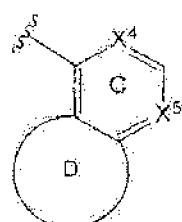


25 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

30 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con un grupo metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

35 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoiilo (p. ej., metilcarbamoiilo);

40 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo) y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro); el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de furano) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofuran);

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

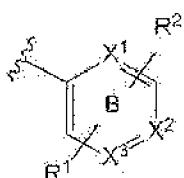
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopripilcarbonilo).

### [Compuesto C-3-I]

30 Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

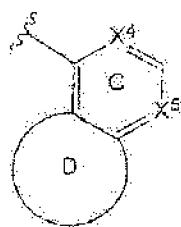


en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo, difluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (5) un grupo mono- o di- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino);

40 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

5 el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., un anillo de imidazol, un anillo de furano) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo hidroxi y (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo);

10  $X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

$X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

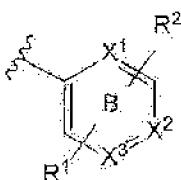
la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

15 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y

20  $X^{10}$  es (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo) o (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo).

### [Compuesto D-3-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

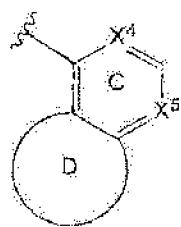


25 en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de cloro, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

30  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

5 el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

$X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

$X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

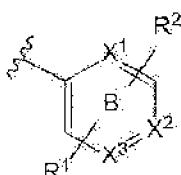
la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

10 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y

15  $X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

#### [Compuesto A-4-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:

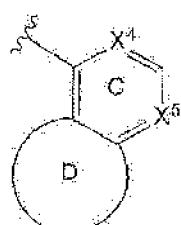


20 en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo) o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo);

25  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) o (7) un grupo carbamoilo;

30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



5

en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro); el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

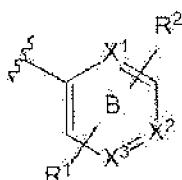
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

10

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

#### [Compuesto B-4-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



15

en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

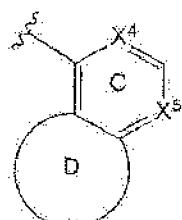
R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo) o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo);

20

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (5) un grupo carboxi, (6) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) o (7) un grupo carbamoilo;

25

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo, o (2) la fórmula:



30

en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

35

el anillo D es un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

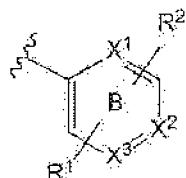
X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina) o un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., anillo de dihidropirrol, anillo de tetrahidropiridina, anillo de dihidrooxazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo oxo.

5 [Compuesto C-4-I]

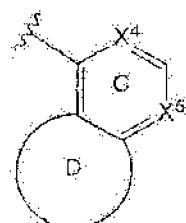
Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

10 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi); el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1) 15 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

20 el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofuran);

X<sup>6</sup> es un átomo de flúor;

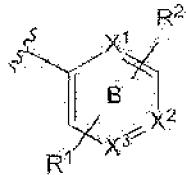
X<sup>7</sup> es un átomo de flúor;

25 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

[Compuesto D-4-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



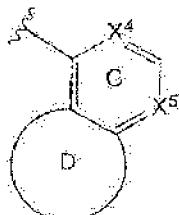
30 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo;

5

$R^2$  es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> (X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro);

10 el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros (p. ej., anillo de dihidrofurano);

X<sup>6</sup> es un átomo de flúor;

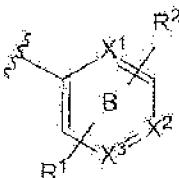
X<sup>7</sup> es un átomo de flúor;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono); y

15 X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de pirazol).

#### [Compuesto A-5-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



20 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

25 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, isopropilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

35 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

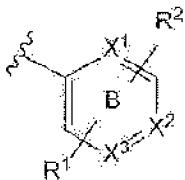
la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino opcionalmente sustituido; y

5 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo), (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., pirazolilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilcarbonilo).

#### [Compuesto B-5-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



15 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

20 R<sup>1</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, trifluorometilo), o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado (p. ej., metilo, difluorometilo, trifluorometilo);

25 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo hidroxi, (3) un grupo ciano, (4) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (6) un grupo carboxi, (7) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (8) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino), (9) un grupo carbamoilo o (10) un grupo mono- o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamilo (p. ej., metilcarbamilo);

30 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (4) un grupo carboxi, (5) un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y (6) un grupo carbamoilo;

35 X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro);

40 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono), (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

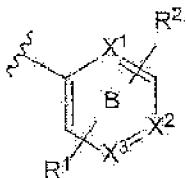
45 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) y (4) un grupo amino; y

50 X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo, isopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxi, (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (iv) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (v) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi.

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo), (5) un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo) y (6) un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo).

**[Compuesto C-5-I]**

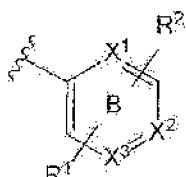
Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



- 5 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);
- R<sup>1</sup> es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;
- 10 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) o (5) un grupo mono- o di- alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino (p. ej., metilamino);
- 15 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi);
- X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- 20 la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);
- el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) y (2) un grupo amino; y
- 25 X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo), (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidrofuranilo) y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo).

**[Compuesto D-5-I]**

Compuesto (I) en donde el anillo A es la fórmula:



- 35 en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);
- R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;
- 40 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

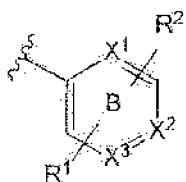
5 X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

10 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo).

#### [Compuesto D-6-I]

Compuesto (I) en donde el anillo A es (1) la fórmula:



15

en donde la combinación de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> (X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

R<sup>1</sup> es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

20 R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor);

25 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

X<sup>7</sup> es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

30 el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 3 (preferiblemente 1 - 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., metilo); y X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 - 2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (p. ej., isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidrofuranilo)

35 Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos mencionados más abajo de los Ejemplos 1-196, particularmente, N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipirimidin-3-sulfonamida (Ejemplo 7), 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipirimidin-3-sulfonamida (Ejemplo 174), o es preferible 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (Ejemplo 180).

40 Como sal de un compuesto representado por la fórmula (I), es preferible una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos alcalinos o ácidos.

45 Los ejemplos preferibles de las sales con bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sal de aluminio; y sal de amonio.

Los ejemplos preferibles de las sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina.

5 Los ejemplos preferibles de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico.

Los ejemplos preferibles de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido mágico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos alcalinos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina.

10 Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.

Cuando el compuesto (I) es una sal, es preferible una sal con ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mágico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido malónico o ácido trifluoroacético.

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

15 Los materiales de partida y los reactivos utilizados en cada etapa en el siguiente método de producción, y los compuestos obtenidos pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de la sal incluyen las similares a las sales mencionadas anteriormente del compuesto de la presente invención y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, este se puede convertir en una sal deseada mediante un método conocido per se. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en una forma libre o en otro tipo deseado de sal mediante un método conocido per se.

20 El compuesto obtenido en cada etapa también se puede utilizar para la siguiente reacción como una mezcla de reacción del mismo o después de obtener un producto bruto del mismo. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y/o purificar de la mezcla de reacción mediante un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares según un método convencional.

25 Cuando los materiales de partida y los compuestos reactivos de cada etapa están disponibles en el mercado, los productos disponibles en el mercado se pueden utilizar tal cual.

En la reacción de cada etapa, aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, generalmente es de 1 min - 48 h, preferiblemente de 10 min - 8 h.

30 En la reacción de cada etapa, aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, esta es generalmente de -78°C a 300°C, preferiblemente de -78°C a 150°C.

35 En la reacción de cada etapa, aunque la presión varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, esta generalmente es de 1 atm - 20 atm, preferiblemente de 1 atm - 3 atm.

En la reacción de cada etapa, por ejemplo, a veces se utilizan sintetizadores de microondas tales como Initiator fabricado por Biotage y similares. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, esta generalmente es de temperatura ambiente - 300°C, preferiblemente de 50°C - 250°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, este generalmente es de 1 min - 48 h, preferiblemente de 1 min - 8 h.

40 En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique lo contrario, se utiliza un reactivo en 0,5 equivalentes - 20 equivalentes, preferiblemente 0,8 equivalentes - 5 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando se utiliza un reactivo como catalizador, el reactivo se utiliza en 0,001 equivalentes - 1 equivalente, preferiblemente 0,01 equivalentes - 0,2 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando el reactivo es también un disolvente de reacción, el reactivo se utiliza en una cantidad disolvente.

45 En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique lo contrario, esta se realiza sin disolvente o mediante disolución o suspensión en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes.

50 alcoholos: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol y similares;

éteres: éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;  
 hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;  
 amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;  
 hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

5 nitrilos: acetonitrilo y similares;  
 sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;  
 bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;  
 anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;  
 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;

10 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;  
 ésteres: acetato de etilo y similares;  
 cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y agua.

Se pueden utilizar dos o más tipos de los disolventes mencionados anteriormente mezclando en una proporción apropiada.

15 Cuando se utiliza una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se utilizan las bases mostradas a continuación o las descritas en los Ejemplos.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido magnésico, carbonato de sodio, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato de sodio y similares;

20 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; y

litios orgánicos: n-butil litio y similares.

25 Cuando se utiliza un ácido o catalizador ácido en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se utilizan los ácidos y catalizadores ácidos mostrados a continuación o los descritos en los Ejemplos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares; y

30 Ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhídrico, cloruro de cinc anhídrico, cloruro de hierro anhídrico y similares.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción de cada etapa se realiza de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, los métodos descritos en Jikken Kagaku Kouza 5<sup>a</sup> edición, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); 2<sup>a</sup> edición (L.F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha); Volumen colectivo I - VII de ORGANIC SYNTHESES (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (supervisor de traducción Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN);

40 45 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 y similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se realiza mediante el método conocido per se, por ejemplo, los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "Protecting Groups 3<sup>a</sup> Ed." (P.J. Kocienski) Thieme, 2004 y similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

- Los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo del alcohol y similares y un grupo hidroxi fenólico incluyen grupos protectores éter tales como metoximetil éter, bencil éter, terc-butildimetilsilil éter, tetrahidropiranil éter y similares; grupos protectores éster carboxilato tales como éster acetato y similares; grupos protectores éster sulfonato tales como éster metanosulfonato y similares; grupos protectores éster carbonato tales como carbonato de terc-butilo y similares, y similares.
- 5 Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo del aldehido incluyen grupos protectores acetal tales como dimetil acetal y similares; grupos protectores acetal cíclico tales como 1,3-dioxano y similares, y similares.
- Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de la cetona incluyen grupos protectores cetal tales como dimetilcetal y similares; grupos protectores cetal cílicos tales como 1,3-dioxano y similares; grupos protectores oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores hidrazone tales como N,N-dimetilhidrazone y similares, y similares.
- 10 10 Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen grupos protectores éster tales como éster metílico y similares; grupos protectores amida tales como N,N-dimetilamida y similares, y similares.
- 15 Los ejemplos del grupo protector de tiol incluyen grupos protectores éter tales como bencil tioéter y similares; grupos protectores éster tales como éster tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.
- Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino y un heterociclo aromático tal como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores carbamato tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores amida tales como acetamida y similares; grupos protectores alquilamina tales como N-trifenilmetilamina, 4-metoxibencilamina y similares, grupos protectores sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.
- 20 20 El grupo protector se puede eliminar mediante un método conocido per se, por ejemplo, un método que utiliza ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción y similares.
- Cuando se realiza una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se va a utilizar incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos tales como complejo de borano y tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce un doble enlace o triple enlace carbono-carbono, se emplea un método que utiliza un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares. También está disponible un método que utiliza boranos y sales tales como cloruro cálcico y similares.
- 25 30 Cuando se realiza una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del oxidante que se va a utilizar incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; ácidos peryódicos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo de alta valencia tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; compuestos de plomo tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre y piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.
- Cuando se realiza una reacción de ciclación de radicales en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales que se va a utilizar incluyen compuestos azóicos tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoílo y similares. Además, los ejemplos del agente de reacción de radicales que se va a utilizar incluyen tributilestannano, tristrimetilsilsilano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.
- 35 40 Cuando se realiza la reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se va a utilizar incluyen alquilidenfosforanos y similares. Los alquilidenfosforanos se pueden preparar según un método conocido per se, por ejemplo, mediante reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 45 50 Cuando se realiza la reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen ésteres de ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, lítios orgánicos y similares.
- 55 Cuando se realiza la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido o una combinación de ácido de Lewis y un agente alquilante (p. ej., haluros de alquilo, alcohol, olefinas y similares). Alternativamente, también se pueden utilizar un ácido orgánico

y un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y también se puede utilizar anhídrido de ácido tal como anhídrido acético y similares en lugar de cloruro de ácido.

Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se utilizan como reactivo un agente nucleófilo (p. ej., aminas, imidazol y similares) y una base (p. ej., bases orgánicas y similares).

5 Cuando se realiza una reacción de adición nucleófila con carbanión, una reacción de adición 1,4 nucleófila con carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleófila con carbanión en cada etapa, los ejemplos de la base que se va a utilizar para desarrollar carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

10 Cuando se realiza la reacción de Grignard en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de aril magnesio tales como bromuro de fenil magnesio y similares; y haluros de alquil magnesio tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar por un método conocido per se, por ejemplo, haciendo reaccionar haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como disolvente.

15 Cuando se realiza la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se utilizan como reactivos un compuesto de metíleno activo mantenido entre dos grupos captadores de electrones (p. ej., ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo y similares) y una base (p. ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas).

Cuando se realiza la reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida y similares) como reactivos.

20 Cuando se realiza una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación que se va a utilizar incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsilil azida, azida sódica y similares. Por ejemplo, cuando se azidan alcoholes, se puede emplear un método que utiliza difenilfosforil azida y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método que utiliza trimetilsilil azida y el ácido de Lewis y similares.

25 Cuando se realiza una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se va a utilizar incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto amínico, los ejemplos del compuesto carbonílico que se va a utilizar además de paraformaldehído incluyen aldehídos tales como acetaldehído y similares, cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonílico, los ejemplos de las aminas que se van a utilizar incluyen amoniaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

30 Cuando se realiza la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se utilizan como reactivos ésteres azodicarboxilato (p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina.

35 Cuando se realiza una reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de ureación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen formas de acilo halogenado tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como anhídrido de ácido, forma de éster activo, forma de éster de ácido sulfúrico y similares. Los ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como hidrocloruro de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de éster carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; una combinación de los mismos y similares. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, se pueden añadir adicionalmente a la reacción aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOEt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.

45 Cuando se realiza una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico que se va a utilizar incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) y similares; compuestos de níquel tales como tetrakis(trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio tales como tris(trifenilfosfina)rodio(III) cloruro y similares; un compuesto de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre(II) y similares; un compuesto de platino y similares. Se puede añadir adicionalmente una base a la reacción y los ejemplos de dicha base incluyen bases inorgánicas, sales orgánicas y similares.

55 Cuando se realiza una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se utiliza de manera representativa pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación. Además del pentasulfuro de difósforo, también se puede utilizar un

reactivo que tiene una estructura de 2,4-disulfuro de 1,3,2,4-ditiadifosfetano tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) y similares.

Cuando se realiza la reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante que se va a utilizar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfuro y similares. Además, la reacción se puede acelerar añadiendo calor, luz, iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción.

Cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxi en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante que se va a utilizar incluyen haluro de ácido de ácido hidrohalogenado y ácido inorgánico; específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo y similares para la cloración, y ácido bromhídrico al 48% y similares para la bromación. Además, se puede utilizar un método para obtener una forma de haluro de alquilo a partir de alcohol por reacción con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, y similares. Alternativamente, también se puede utilizar un método para sintetizar una forma de haluro de alquilo mediante una reacción de dos etapas que incluye la conversión de alcohol en éster de ácido sulfónico, y la reacción del mismo con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

Cuando se realiza la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

Cuando se realiza una reacción de esterificación de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonilación que se va a utilizar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando se realiza una reacción de hidrólisis en cada etapa, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Además, cuando se realiza una reacción de hidrólisis ácida de éster terc-butílico, a veces se añaden ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar reductivamente el catión terc-butílico producido como subproducto.

Cuando se realiza una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante que se va a utilizar incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

Cuando se realiza una reacción de destrimetilsililación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen fluoruros tales como TBAF y similares, ácidos tales como ácido clorhídrico y similares y bases tales como hidróxido de potasio y similares.

Cuando se realiza una reacción de sulfonamidación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen haluros de sulfonilo tales como cloruro de sulfonilo y similares.

Cuando se realiza una reacción de síntesis de cloruro de sulfonilo a partir de anilinas mediante la reacción de Sandmeyer en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar para una etapa de diazotación incluyen sales nitrito tales como nitrito de sodio y similares. Además, se utiliza un ácido tal como ácido clorhídrico y similares. Como reactivo que se va a utilizar en una etapa para convertir un grupo diazonio en un grupo cloruro de sulfonilo, se pueden mencionar una solución que contiene dióxido de azufre, cloruro de cobre(I) y similares. La solución que contiene dióxido de azufre se obtiene mediante una reacción que utiliza cloruro de tionilo y agua y similares. La reacción se realiza preferiblemente a 0°C o menos.

Cuando se realiza una reacción de síntesis de un compuesto sulfuro de bencilo a partir de anilinas o un compuesto heterocíclico que tiene un grupo amino en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen nitritos de alquilo tales como nitrito de amilo y similares, disulfuro de 1,2-dibencilo y similares.

Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila de un anillo aromático que tiene halógeno y un compuesto heterocíclico a un compuesto sulfuro de bencilo en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen tioles tales como bencilmercaptano y similares, catalizadores de metales de transición tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y similares, ligandos tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y similares, bases tales como DIPEA y similares.

Cuando se realiza una reacción de síntesis de un compuesto heterocíclico que tiene halógeno a partir de un compuesto heterocíclico que tiene un grupo amino mediante la reacción de Sandmeyer en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar para una etapa de diazotación incluyen nitritos de alquilo tales como nitrito de amilo y similares, cloruro de cobre (II) y similares.

Cuando se realiza una reacción de síntesis de un compuesto cloruro de sulfonilo a partir de un compuesto sulfuro de bencilo en cada etapa, los ejemplos del disolvente y el reactivo que se van a utilizar incluyen disolventes tales como ácido acético, agua y similares, halógenos tales como N-clorosuccinimida y similares, y similares.

Cuando se realiza una reacción de clorosulfonilación de compuestos aromáticos en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen ácido clorosulfónico.

Cuando se realiza una reacción de metilación de un grupo hidroxi de cloruro de sulfonilo en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen hidrofluoruro de trifluoroborano, (diazometil)trimetilsilano y similares.

- 5 Cuando se realiza una reacción de metástasis de Curtius en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen bases tales como diisopropiletilamina (DIPEA) y similares, difenilfosforilazida, terc-butanol y similares.

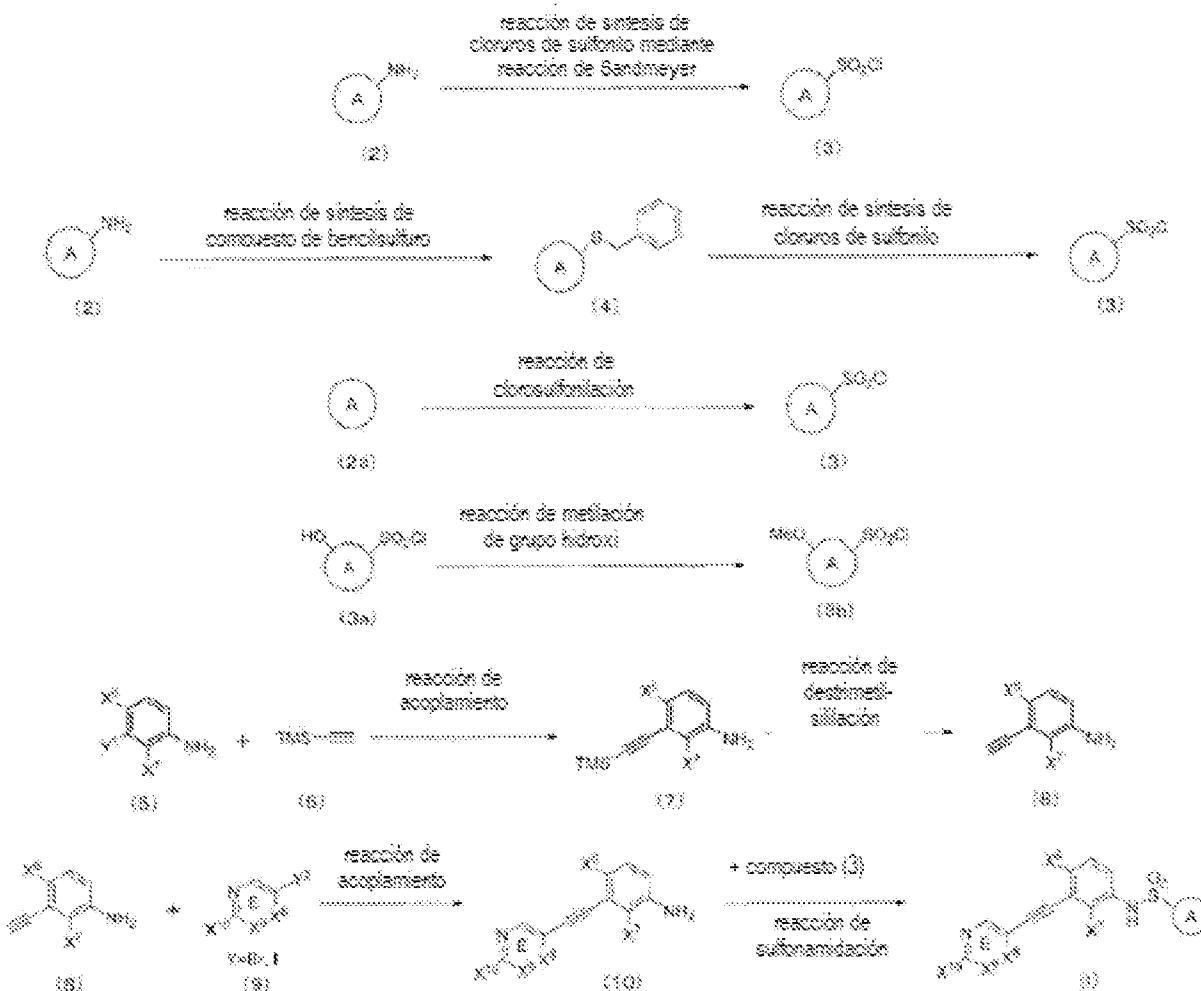
Cuando se realiza una reacción de síntesis de ácidos sulfónicos a cloruros de sulfonilo en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen cloruro de tionilo, una cantidad catalítica de DMF y similares.

- 10 A continuación, el método de producción del compuesto (1) se explica más específicamente incluyendo los esquemas de reacción.

A menos que se especifique lo contrario, cada símbolo en los siguientes esquemas de reacción se define como antes.

#### [Método de producción A-1]

El compuesto (1) se puede producir mediante el siguiente método.



- 20 en donde Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos se definen como antes.

- 25 El compuesto (3) (específicamente, el compuesto que es un cloruro de sulfonilo) utilizado para la reacción de sulfonamidación se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de síntesis de cloruros de sulfonilo mediante la reacción de Sandmeyer. Asimismo, el compuesto (3) se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de síntesis de un compuesto sulfuro de bencilo, y sometiendo el compuesto obtenido (4) a una reacción de síntesis de cloruros de sulfonilo. Además, el compuesto (3) también se puede producir sometiendo el compuesto (2a) a una reacción de clorosulfonilación.

Convirtiendo el sustituyente del compuesto (3) obtenido de este modo aplicando un medio conocido per se (es decir, introducción de sustituyente y conversión de grupo funcional), también se puede producir otro compuesto contenido en el compuesto (3) o una sal del mismo.

5 Por ejemplo, el compuesto (3b) contenido en el compuesto (3) se puede producir sometiendo el compuesto (3a) contenido en el compuesto (3) a una reacción de metilación del grupo hidroxi.

El compuesto (7) se puede producir sometiendo el compuesto (5) y el compuesto (6) a una reacción de acoplamiento.

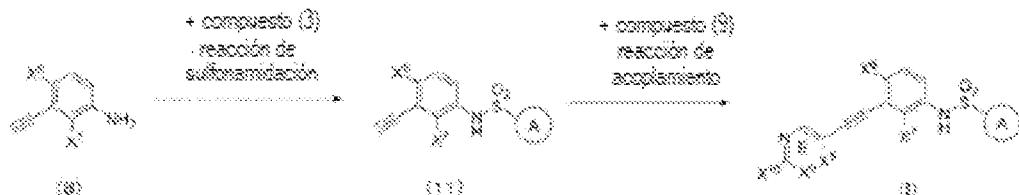
El compuesto (8) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de destrimetilsililación.

El compuesto (10) se puede producir sometiendo el compuesto (8) y el compuesto (9) a una reacción de acoplamiento.

El compuesto (l) se puede producir sometiendo el compuesto (10) a una reacción de sulfonamidación.

#### 10 [Método de producción A-2]

El compuesto (l) también se puede producir a partir del compuesto (8) mediante el siguiente método.

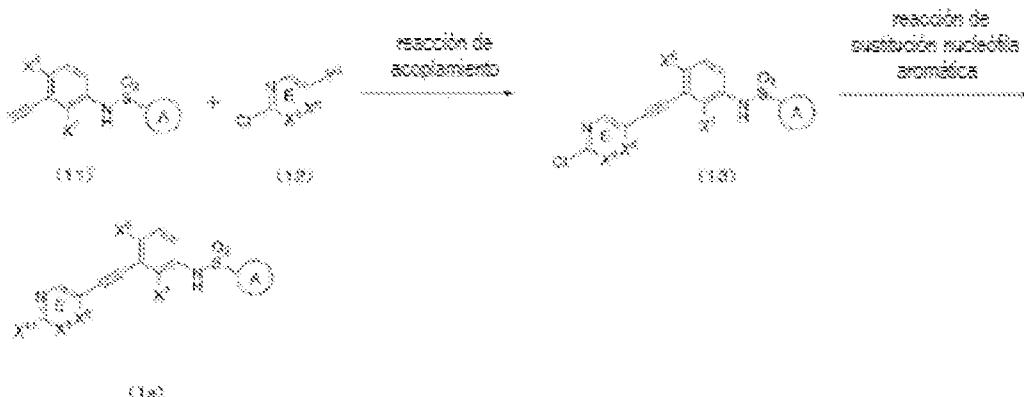


El compuesto (11) se puede producir sometiendo el compuesto (8) a una reacción de sulfonamidación.

El compuesto (l) se puede producir sometiendo el compuesto (11) y el compuesto (9) a una reacción de acoplamiento.

#### 15 [Método de producción A-3]

El compuesto (1a) contenido en el compuesto (l) también se puede producir mediante el siguiente método.



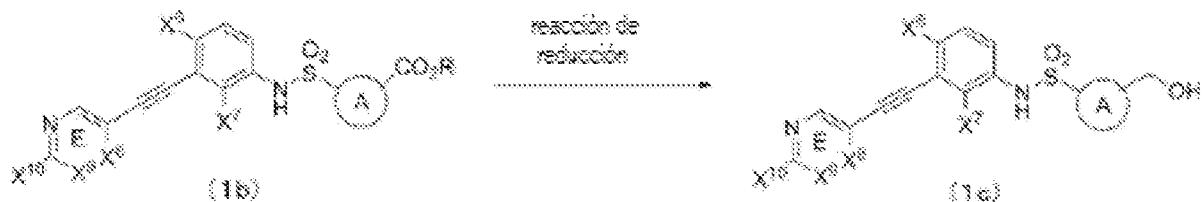
en donde X<sup>11</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido, Y<sup>3</sup> es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos se definen como antes.

20 El compuesto (13) se puede producir sometiendo el compuesto (11) y el compuesto (12) a una reacción de acoplamiento.

El compuesto (1a) se puede producir sometiendo el compuesto (13) a una reacción de sustitución nucleófila aromática.

#### [Método de producción A-4]

El compuesto (1c) contenido en el compuesto (l) se puede producir a partir del compuesto (1b) contenido en el compuesto (l) mediante el siguiente método. El compuesto (1b) se puede producir mediante los métodos de producción A-1 a A-3 mostrados anteriormente.

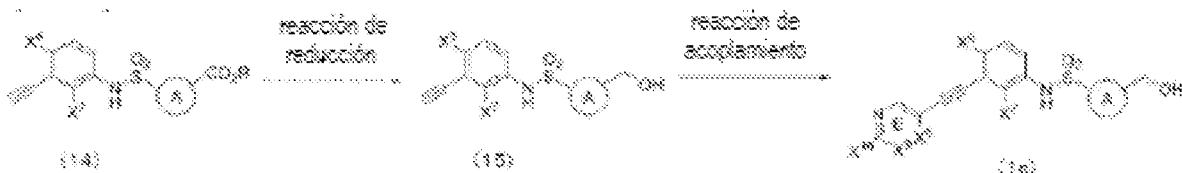


en donde R es un grupo alquilo, y otros símbolos se definen como antes.

El compuesto (1c) se puede producir sometiendo el compuesto (1b) a una reacción de reducción.

### [Método de producción A-5]

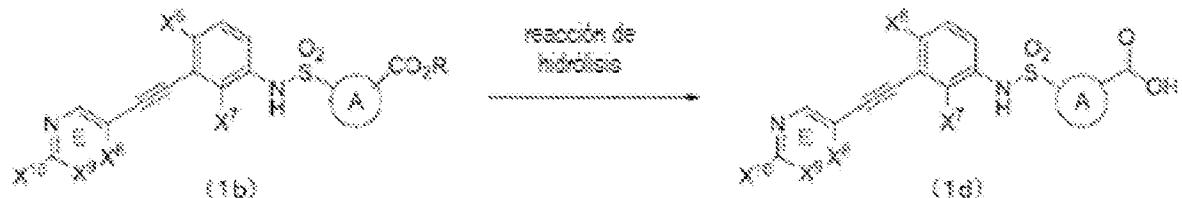
- 5 El compuesto (1c) también se puede producir a partir del compuesto (14) contenido en el compuesto (11) mediante el siguiente método.



El compuesto (15) se puede producir sometiendo el compuesto (14) a una reacción de reducción. El compuesto (1c) se puede producir sometiendo el compuesto (15) a una reacción de acoplamiento.

- ## 10 [Método de producción A-6]

El compuesto (1d) contenido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1b) contenido en el compuesto (I) mediante el siguiente método.



El compuesto (1d) se puede sintetizar sometiendo el compuesto (1b) a una reacción de hidrólisis.

- 15 [Método de producción A-7]

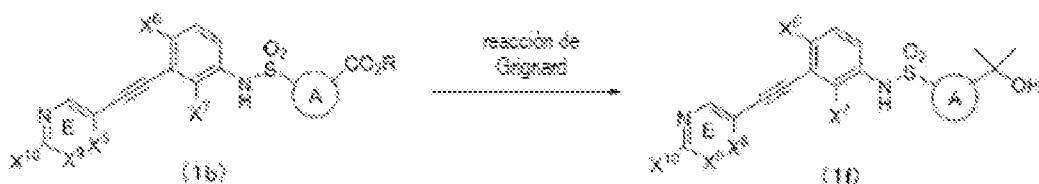
El compuesto (1e) contenido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1d) contenido en el compuesto (I) mediante el siguiente método.



El compuesto (1e) se puede sintetizar sometiendo el compuesto (1d) a una reacción de amidación.

- 20 [Método de producción A-8]

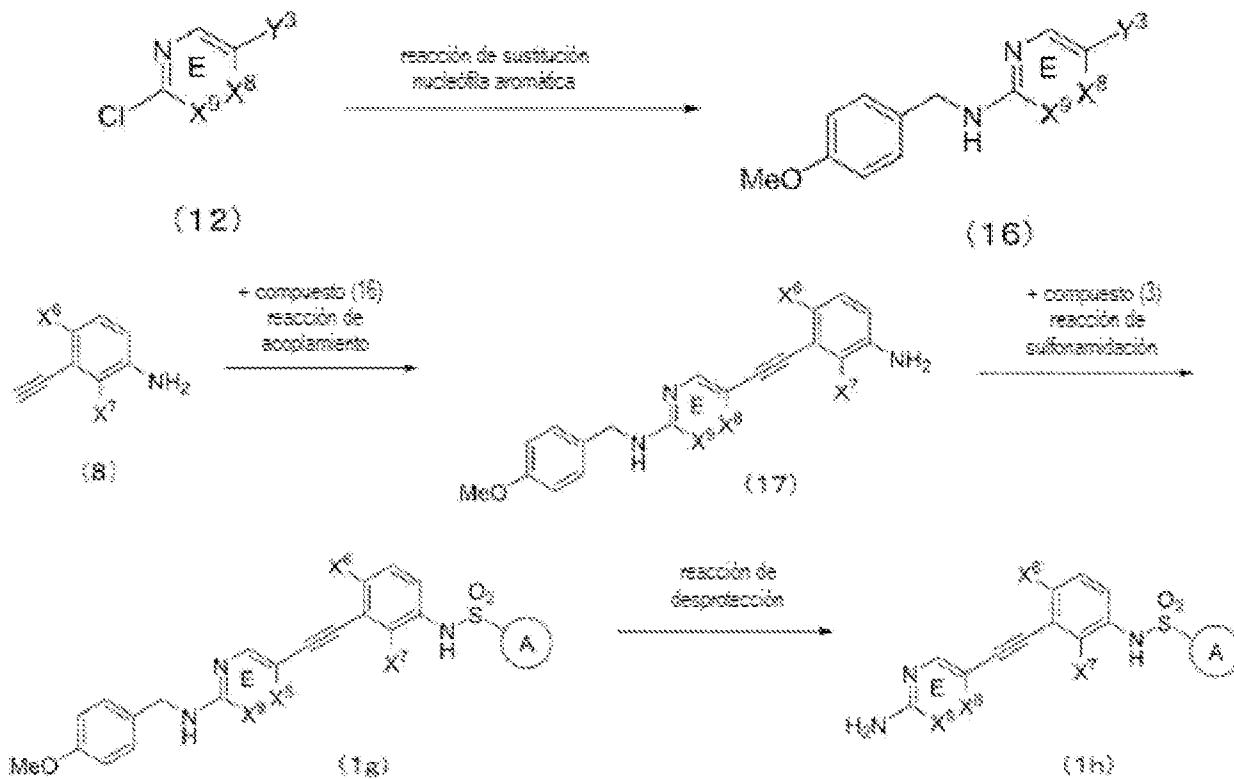
El compuesto (1f) contenido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1b) contenido en el compuesto (I) mediante el siguiente método.



El compuesto (1f) se puede producir sometiendo el compuesto (1b) a reacción de Grignard.

### [Método de producción A-9]

5 El compuesto (1g) y el compuesto (1h) contenidos en el compuesto (I) se pueden producir mediante el siguiente método.



- 10 El compuesto (16) se puede producir sometiendo el compuesto (12) a una reacción de sustitución nucleófila aromática utilizando 4-metoxibencilamina.

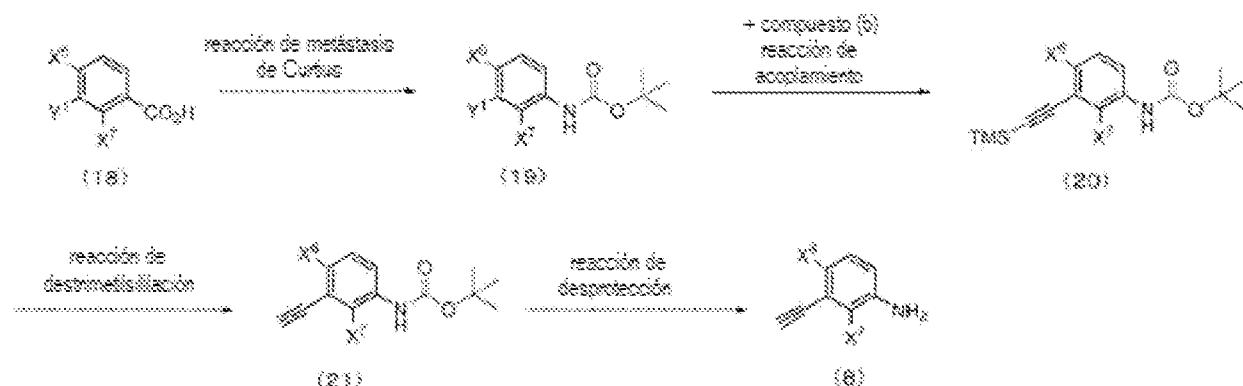
El compuesto (17) se puede producir sometiendo el compuesto (8) y el compuesto (16) a una reacción de acoplamiento.

El compuesto (1g) se puede producir sometiendo el compuesto (17) y el compuesto (3) a una reacción de sulfonamidación.

15 El compuesto (1h) se puede producir sometiendo el compuesto (1g) a una reacción de desprotección del grupo 4-metoxibencilo utilizando ácidos tales como ácido trifluoracético y similares.

#### [Método de producción A-10]

El compuesto (8) también se puede producir mediante el siguiente método.



El compuesto (19) se puede producir sometiendo el compuesto (18) a una reacción de metástasis de Curtius.

El compuesto (20) se puede producir sometiendo el compuesto (19) y el compuesto (6) a una reacción de acoplamiento.

5 El compuesto (21) se puede producir sometiendo el compuesto (20) a una reacción de destrimetilsililación.

El compuesto (8) se puede producir sometiendo el compuesto (21) a una reacción de desprotección del grupo terc-butoxicarbonilo utilizando ácidos tales como ácido clorhídrico/dioxano y similares.

10 El compuesto (2), el compuesto (2a), el compuesto (5), el compuesto (6), el compuesto (9), el compuesto (12) y el compuesto (18) están disponibles como productos disponibles en el mercado o se producen mediante un método conocido per se.

Convirtiendo el sustituyente del compuesto (I) obtenido de este modo aplicando un medio conocido per se (es decir, introducción de sustituyente y conversión de grupo funcional), también se puede producir otro compuesto contenido en el compuesto (I) o una sal del mismo.

15 Como método para la introducción de sustituyentes y la conversión de grupos funcionales, se utiliza un método general conocido. Por ejemplo, se pueden mencionar la conversión de un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo) y un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfoniloxy opcionalmente halogenado [por ejemplo, metanosulfoniloxy, etanosulfoniloxy, triclorometanosulfoniloxy, trifluorometanosulfoniloxy(triflato)] en un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo vinilo, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo borilo y similares, la conversión de un grupo formilo en un grupo etinilo mediante una reacción de homologación de 20 Seyferth-Gilbert, la conversión de un éster a un grupo carboxi mediante hidrólisis, la conversión de un grupo carboxi en un grupo carbamoilo mediante amidación, la conversión de un grupo carboxi en un grupo hidroximetilo mediante reducción, la conversión de un grupo carbonilo en una forma de alcohol mediante reducción y alquilación, la aminación reductora de un grupo carbonilo, la oximación de un grupo carbonilo, la acilación de un grupo amino, la ureación de un grupo amino, la sulfonilación de un grupo amino, la alquilación de un grupo amino, la sustitución o aminación de halógeno activo mediante amina, la alquilación de un grupo hidroxi, y la sustitución o aminación de un grupo hidroxi.

25 Al realizar la introducción del sustituyente y conversión de grupo funcional, cuando está presente un sitio reactivo en el que se produce una reacción diferente de la reacción prevista, se puede introducir previamente un grupo protector según sea necesario en el sitio reactivo por un medio conocido per se y, después de llevar a cabo la reacción prevista, el grupo protector también se elimina por un medio conocido per se para producir un compuesto dentro del alcance 30 de la presente invención.

Por ejemplo, cuando un compuesto de partida y un intermedio tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxi como sustituyente, estos grupos pueden protegerse mediante un grupo protector generalmente utilizado en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objeto se puede obtener eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.

35 El compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante un medio conocido, tal como extracción con disolvente, cambio de pH de la solución, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

40 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regiosímero o un rotámero, éstos también están englobados en el compuesto (I), y se pueden obtener como un producto individual según un método de síntesis y un método de separación conocidos per se. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir del compuesto también está incluido en el compuesto (I).

El isómero óptico se puede producir de acuerdo con un método conocido per se.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

Un cristal del compuesto (I) (en lo sucesivo en el presente documento a veces abreviado como el cristal de la presente invención) se puede producir mediante cristalización, aplicando un método de cristalización conocido *per se*.

El cristal de la presente invención tiene superiores propiedades fisicoquímicas (p. ej., punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (p. ej., farmacocinética (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), eficacia), y se espera que sea útil como medicamento.

Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocrystal o sal de cocrystal significan una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidos a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopidad y estabilidad). El cocrystal y la sal de cocrystal se pueden producir mediante un procedimiento de co-cristalización conocido *per se*.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato, o un solvato, o un no solvato, cada uno de los cuales está incluido en el compuesto (I).

Los compuestos marcados con un isótopo (p. ej.,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) y similares también están englobados en el compuesto (I). El compuesto (I) marcado con o sustituido con un isótopo se puede utilizar, por ejemplo, como un trazador utilizado para Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (trazador de PET), y puede ser útil en el campo del diagnóstico médico y similares.

El compuesto (I) puede ser un profármaco.

El profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas *in vivo*, por tanto, un compuesto que experimenta oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc. para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que experimenta hidrólisis y similares mediante ácido gástrico, etc. para convertirse en el compuesto (I).

Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen

(1) un compuesto obtenido sometiendo el amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo el amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofurlación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etoxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación, acetilación, ciclopripilcarbonilación y similares);

(2) un compuesto obtenido sometiendo el hidroxi en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo el hidroxi en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación y similares);

(3) un compuesto obtenido sometiendo el carboxi en el compuesto (I) a esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo el carboxi en el compuesto (I) a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo o metilamidación, y similares) y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como las descritas por IYAKUHIN no KAIHATSU, en Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, pág. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN, 1990.

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede estar en forma de una sal. Los ejemplos de la sal incluyen los ilustrados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) tiene una actividad inhibidora de GCN2 y puede ser útil como un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer, un inhibidor del crecimiento del cáncer o un inhibidor de la metástasis del cáncer.

El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora selectiva contra GCN2 y también tiene superior expresión de eficacia, farmacocinética (p. ej., capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), solubilidad (p. ej., solubilidad en agua), interacción con otros productos farmacéuticos (p. ej., acción inhibidora de enzimas metabolizantes de fármacos), seguridad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad del sistema nervioso central) y estabilidad (p. ej., estabilidad química, estabilidad enzimática). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser útil como medicamento.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede utilizar para inhibir la acción excesiva (anormal) de GCN2 en mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, ganado bovino, oveja, mono, ser humano).

Se espera que el compuesto de la presente invención sea útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades posiblemente influenciadas por GCN2 (a veces abreviadas como "enfermedad asociada a GCN2" en la presente memoria descriptiva), por ejemplo, cáncer [p. ej., cáncer colorrectal (p. ej., cáncer colorrectal, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (p. ej., cáncer del conducto pancreático, tumor endocrino pancreático), cáncer faríngeo, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer duodenal, cáncer del intestino delgado, cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio), cáncer de ovario (p. ej., carcinoma epitelial de ovario, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovario, tumor de bajo potencial maligno de ovario), tumor de testículos, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, cáncer de próstata resistente a castración), cáncer de hígado (p. ej., hepatoma, cáncer de hígado primario, cáncer de conducto biliar extrahepático), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma medular de tiroides), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células renales (p. ej., carcinoma de células renales de células claras), carcinoma de células transicionales de pelvis renal y uréter), cáncer uterino (p. ej., cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma de útero), coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral (p. ej., meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma hipofisario), blastoma de retina, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células basales, melanoma maligno (melanoma)), sarcoma (p. ej., rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de células de huso, osteosarcoma), tumor óseo maligno, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico (p. ej., mieloma múltiple, leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda (incluyendo crisis blástica de leucemia crónica)), linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, enfermedad mieloproliferativa crónica), cáncer de núcleo primario desconocido], inhibidor del crecimiento del cáncer, inhibidor de metástasis de cáncer, promotor de apoptosis, y para la profilaxis o tratamiento de lesión precancerosa (p. ej., síndrome mielodisplásico de médula ósea).

Particularmente, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como medicamento para osteosarcoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, melanoma y linfoma maligno.

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral tal cual o como un medicamento añadiendo un portador farmacológicamente aceptable a un mamífero (preferiblemente, un ser humano).

A continuación, se describe en detalle un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención (a veces abreviado como "el medicamento de la presente invención"). Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (p. ej., comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos de integración rápida por vía oral), píldoras, gránulos, polvo, cápsulas (p. ej., cápsulas blandas, microcápsulas), jarabe, emulsión, suspensión, película (p. ej., película disagregable por vía oral, película de parche para la mucosa de la cavidad bucal) y similares. Además, los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen agentes parenterales tales como inyectables, infusión por goteo, agente transdérmico (p. ej., agente transdérmico de iontoporesis), suppositorio, pomada, preparación nasal, preparación pulmonar, gotas oculares y similares. El medicamento de la presente invención también puede ser una preparación de liberación controlada tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida (p. ej., microcápsula de liberación sostenida) y similares.

El medicamento de la presente invención se puede producir mediante un método de producción conocido generalmente utilizado en el campo técnico de las preparaciones (p. ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa). Además, el medicamento de la presente invención puede contener apropiadamente, cuando sea necesario, una cantidad apropiada de aditivo tal como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante, colorante, conservante, compuesto aromático, corrector, estabilizante, espesante y similares utilizados generalmente en el campo farmacéutico.

Como portador farmacológicamente aceptable mencionado anteriormente, se pueden mencionar estos aditivos.

Por ejemplo, se puede producir un comprimido utilizando excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y similares, y se pueden producir píldoras y gránulos utilizando excipientes, aglutinantes y disgregantes. Además, se pueden producir polvos y cápsulas utilizando un excipiente y similares, se puede producir jarabe utilizando un agente edulcorante y similares, y se pueden producir emulsiones y suspensiones utilizando un agente de suspensión, tensioactivo, emulsionante y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, Glycyrrhiza uralensis, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio.

Los ejemplos del aglutinante incluyen de 5 a 10% en peso de solución de almidón, de 10 a 20% en peso de solución de goma arábiga o solución de gelatina, de 1 a 5% en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio, glicerol.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carbonato de calcio.

5 Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado.

Los ejemplos del agente edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerol, jarabe simple.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, monoéster de ácido graso de sorbitán, estearato de polioxilo 40.

10 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, bentonita.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, polisorbato 80.

Por ejemplo, cuando el medicamento de la presente invención es un comprimido, el comprimido se puede producir de acuerdo con un método conocido per se, añadiendo, por ejemplo, excipiente (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón), disgregante (p. ej., almidón, carbonato cálcico), aglutinante (p. ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa) o lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000) al compuesto de la presente invención, moldeando por compresión la mezcla y, cuando sea necesario, recubriendola mediante un método conocido per se para enmascarar el sabor, recubrimiento entérico o sostenibilidad. Los ejemplos del agente de recubrimiento que se va a utilizar para el recubrimiento incluyen hidroxipropilmelcelulosa, etilcelulosa,

15 hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poloxietilenglicol, Tween 80, pluronic F68, acetato ftalato de celulosa, 20 ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (fabricado por Rohm, Alemania, copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico) y tinte (p. ej., óxido de hierro rojo, dióxido de titanio).

El inyectable mencionado anteriormente incluye inyección intravenosa, así como inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección muscular, inyección intraperitoneal, inyección por goteo y similares.

25 Tal inyectable se puede preparar mediante un método conocido per se, es decir, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto de la presente invención en una solución acuosa aseptica o solución oleosa. Los ejemplos de la solución acuosa incluyen solución isotónica (p. ej., D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio) que contiene solución salina, glucosa y otros agentes auxiliares y similares. La solución acuosa puede contener agentes solubilizantes adecuados, por ejemplo, alcohol (p. ej., etanol), polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), tensioactivo no iónico (p. ej., polisorbato 80, HCO-50). Los ejemplos de la solución oleosa incluyen aceite de sésamo, aceite de soja y similares. La solución oleosa puede contener agentes solubilizantes adecuados. Los ejemplos del agente solubilizante incluyen benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. El inyectable puede contener un agente tamponador (p. ej., tampón fosfato, tampón acetato de sodio), un agente calmante (p. ej., cloruro de benzalconio, hidrocloruro de procaína), un estabilizante (p. ej., albúmina de suero humano, polietilenglicol), un conservante (p. ej., alcohol bencílico, fenol) y similares. El inyectable preparado se puede cargar generalmente en una ampolla.

35 El contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía según la forma de preparación. Generalmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 85% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso, con respecto a toda la preparación.

40 El contenido del aditivo en el medicamento de la presente invención varía según la forma de preparación. Generalmente, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 99.9% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, con respecto a toda la preparación.

45 El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico y se puede utilizar de forma segura. La dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la afección y el peso corporal del paciente, el tipo del compuesto, la vía de administración y similares. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes con el propósito del tratamiento del cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 300 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg, del compuesto de la presente invención, y este se puede administrar de una vez o en 2 o 3 porciones.

50 Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, generalmente se administra en forma de un líquido (p. ej., inyectable). Una dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, órgano diana, síntoma, método de administración y similares. Por ejemplo, generalmente se administran de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, del compuesto de la presente invención preferiblemente por 1 kg de peso corporal mediante inyección intravenosa.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar combinado con otros fármacos. Específicamente, el compuesto de la presente invención se puede utilizar combinado con fármacos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos o acciones inhibidoras de medicamentos del factor de crecimiento celular y el receptor del mismo y similares. A continuación, un fármaco que se puede utilizar combinado con el compuesto de la presente invención se debe abreviar como un "fármaco concomitante".

Como "agente terapéutico hormonal" se pueden utilizar, por ejemplo, fosfestrol, dietilestilbestrol clorotriานiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, meparticina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (p. ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparaciones de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (p. ej., acetato de goserelina, buserelina, acetato de leuprorelina), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (p. ej., hidrocloruro de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorazol, formestano), antiandrogenos (p. ej., flutamida, bicartamida, nilutamida, enzalutamida), inhibidores de la 5α-reductasa (p. ej., finasterida, epristerida, dutasterida), farmacos de hormonas adrenocorticales (p. ej., dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidores de la síntesis de androgenos (p. ej., abiraterona), retinoides y farmacos que retrasan el metabolismo de retinoides (p. ej., liarozol), hormona de la glandula tiroidea y preparaciones de DDS (Sistema de Suministro de Farmacos) de los mismos.

Como "agente quimioterapéutico" se pueden utilizar, por ejemplo, agentes alquilantes, antagonistas metabólicos, antibióticos antitumorales y fármacos antitumorales derivados de plantas.

Como "agente alquilante" se pueden utilizar, por ejemplo, mostaza nitrogenada, hidrocloruro de N-óxido de mostaza nitrogenada, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulfán, busulfán, hidrocloruro de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato de estramustina de sodio, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplacino, nedaplatino, oxaliplacino, altretamina, ambamustina, hidrocloruro de dibrosidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, y preparaciones de DDS de los mismos.

Como "antagonista metabólico" se pueden utilizar, por ejemplo, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidrocloruro de ancitabina, fármaco 5-FU (p. ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorina cálcica, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofurina, ambamustina, bendamustina y preparaciones de DDS de los mismos.

Como "antibiótico antitumoral" se pueden utilizar, por ejemplo, actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, hidrocloruro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, hidrocloruro de daunorrubicina, hidrocloruro de doxorubicina, hidrocloruro de aclarrubicina, hidrocloruro de pirarrubicina, hidrocloruro de epirrubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carcinofilina, mitotano, hidrocloruro de zorrubicina, hidrocloruro de mitoxantrona, hidrocloruro de idarrubicina y preparaciones de DDS de los mismos (p. ej., ribosoma de PEG encapsulado con doxorubicina).

Como "agente antitumoral derivado de plantas" se pueden utilizar, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y preparaciones de DDS de los mismos.

Como el "agente inmunoterapéutico", se pueden utilizar picibanil, krestin, esquizofilano, lentinano, ubenimex, interferón, interleucina, cloroquina, hidroxicloroquina, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna de BCG, corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4 (p. ej., ipilimumab, tremelimumab), anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., nivolumab, pembrolizumab), anticuerpo anti-PD-L1.

Los "factores de crecimiento celular" en las "acciones inhibidoras de medicamentos del factor de crecimiento celular y del receptor del mismo" pueden ser cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que es normalmente un péptido que tiene no más de 20.000 de peso molecular, y capaz de exhibir la actividad a bajas concentraciones uniéndose a un receptor, y específicamente, (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que EGF [por ejemplo, TGФ], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que insulina [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a insulina)-1, IGF-2], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que FGF [por ejemplo, FGF ácido, FGF alcalino, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10], y (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias)]. Se pueden utilizar EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), herregulina, angiopoyetina]; y similares.

El "receptor del factor de crecimiento celular" puede ser cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados anteriormente, y específicamente, se pueden utilizar el receptor de EGF, el receptor de heregulina (p. ej., HER3), el receptor de insulina, el receptor de IGF-1, el receptor de IGF-2, el receptor de FGF-1 o el receptor de FGF-2, el receptor de VEGF, el receptor de angiopoietina (p. ej., Tie2), el receptor de PDGF y similares.

Como "acciones inhibidoras de medicamentos del factor de crecimiento celular y el receptor del mismo", se pueden utilizar inhibidor de EGF, inhibidor de TGFA, inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF $\beta$ , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoietina, inhibidor de receptor de EGF, inhibidor de HER<sup>2</sup>, inhibidor de HER4, inhibidor de receptor de insulina, inhibidor de receptor de IGF-1, inhibidor de receptor de IGF-2, inhibidor de receptor de FGF-2, inhibidor de receptor de FGF-3, inhibidor de receptor de FGF-4, inhibidor de receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor de receptor de PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Smo, inhibidor de ALK, inhibidor de ROR<sup>1</sup>, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK (MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK, inhibidor de PI3K y similares. Más específicamente, se pueden utilizar anticuerpo anti-VEGF (p. ej., Bevacizumab, Ramucurumab), anticuerpo anti-HER<sup>2</sup> (p. ej., Trastuzumab, Pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (p. ej., Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Mimotuzumab), anticuerpo anti-HGF, Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinib, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, Ibrutinib, Bosutinib, Cabozantinib, Crizotinib, Alectinaib, Vismodegib, Axitinib, Motesanib, Nilotinib, 6-[4-(4-etylpirerazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(r)-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurina, Tozasertib, éster 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamolmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etylamino]étilico de ácido fosfórico (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico, sal sódica de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), Volasertib, Selumetinib, Trametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), Bosutinib, Regorafenib, Afatinib, Idelalisib, Ceritinib, Dabrafenib y similares.

Además de los medicamentos mencionados anteriormente, también se pueden utilizar como fármaco concomitante asparraginasa (independientemente de la derivación tal como asparraginasa derivada de *E. coli*, se puede añadir asparraginasa derivada de *Erwinia* y similares, con modificación tal como PEGilación y similares, o se puede encapsular utilizando células eritrocíticas y similares), arginasa (p. ej., arginasa derivada de ser humano), arginina desiminasa (p. ej., derivada de Mycoplasma), cisteinasa, metioninasa, inhibidor de glutaminasa (p. ej., CB839), inhibidor de transportadores de aminoácidos (p. ej., inhibidor de LAT1), aceglatona, hidrocloruro de procarbazina, sal compleja de protoporfirina-cobalto, hematoporfirina sódica mercúrica, inhibidor de topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán, indotecan, indimitecan), inhibidor de topoisomerasa II (p. ej., sobuzoxano), factor inductor de diferenciación (p. ej., retinoide, vitaminas D), otros inhibidores de angiogénesis (p. ej., fumagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2),  $\alpha$ -bloqueante (p. ej., hidrocloruro de tamsulosina), ácido bisfosfónico (p. ej., pamidronato, zoledronato), talidomida, lenalidomida, pomalidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor de proteasoma (p. ej., bortezomib, carfizomib, ixazomib), inhibidor de NEDD8 (p. ej., pevoendistat), inhibidor de UAE, inhibidor de PARP (p. ej., Olaparib, Niraparib, Veliparib), anticuerpos antitumorales tales como anticuerpo anti-CD20 (p. ej., Rituximab, Obinutuzumab), anticuerpo anti-CCR4 (p. ej., Mogamulizumab) y similares, complejo de anticuerpo-fármaco (p. ej., Trastuzumab emtansina, Brentuximab vedotina) y similares.

Como fármaco concomitante, son preferibles asparraginasa, arginina desiminasa, inhibidor de LAT1, y es particularmente preferible asparraginasa.

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se pueden obtener efectos superiores, por ejemplo, (1) se pueden reducir la dosis, la frecuencia de administración o ambas de los mismos en comparación con una administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante, (2) el fármaco que se va a combinar con el compuesto de la presente invención se puede seleccionar según el estado de los pacientes (caso leve, caso grave y similares), (3) se puede establecer un periodo de tratamiento más largo, (4) se puede diseñar la suspensión del efecto del tratamiento, (5) se puede proporcionar un efecto sinérgico, (6) se puede reducir una acción no preferible de los efectos secundarios y similares de un fármaco concomitante, y similares.

Particularmente, se puede obtener un alto efecto antitumoral utilizando el compuesto de la presente invención y asparraginasa (p. ej., L-asparraginasa) combinado con un tumor resistente o tolerante a asparraginasa.

En lo sucesivo, el uso del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante combinado se denomina "agente combinado de la presente invención".

Para el uso del agente combinado de la presente invención, el periodo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está limitado, y el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente, o se pueden administrar de una manera escalonada. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo varía dependiendo del ingrediente eficaz que se vaya a administrar, la forma de dosificación y el método de administración y, por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, el compuesto de la presente invención se puede administrar dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3

- días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, el fármaco concomitante se puede administrar dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis utilizada clínicamente, y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de un sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.
- Como modo de administración del uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, se pueden mencionar los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan simultáneamente para proporcionar una única preparación que se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en momentos escalonados. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por las diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por las diferentes vías de administración en momentos escalonados (p. ej., el compuesto de la presente invención → el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso).
- La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. La razón de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, se pueden utilizar de 0,01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante con relación a1 parte en peso del compuesto de la presente invención.
- Además, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se pueden utilizar combinados con una terapia no farmacológica. Específicamente, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se pueden utilizar combinados con, por ejemplo, una terapia no farmacológica tal como (1) operación, (2) terapia química hipertensiva utilizando angiotensina II y similares, (3) terapia génica, (4) terapia hipertérmica, (5) crioterapia; (6) método de ablación láser; (7) radioterapia; (8) terapia dietética (p. ej., dieta de restricción de aminoácidos) y similares.
- Por ejemplo, utilizando el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes o después de la cirugía mencionada anteriormente y similares, o antes o después del tratamiento de dos o tres tipos de estos combinados, pueden lograr efectos tales como inhibición de la expresión de resistencia, prolongación de la supervivencia libre de enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia del cáncer, prolongación de la vida y similares.
- Además, el tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se puede combinar con una terapia de apoyo [(i) administración de antibióticos (p. ej., sistema β-lactámico tal como pansporina y similares, sistema macrólido tal como claritromicina y similares) para complicaciones de diversas enfermedades infecciosas, (ii) administración de hiperalimentación intravenosa, preparación de aminoácidos, preparación de múltiples vitaminas para mejorar la malnutrición, (iii) administración de morfina para aliviar el dolor, (iv) administración de medicamento para mejorar efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de la concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, CID, fiebre y similares y (v) administración de medicamento para suprimir la resistencia a múltiples fármacos del cáncer y similares].
- [Ejemplo]**
- La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos, Ejemplos de preparación y Ejemplos Experimentales, que no deben considerar limitantes, y la invención se puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.
- En los siguientes Ejemplos, la "temperatura ambiente" generalmente significa de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las razones indicadas para mezclas disolventes son razones en volumen, a menos que se especifique lo contrario. % significa % en peso, a menos que se especifique lo contrario.
- En la cromatografía en columna de gel de sílice, cuando se indica NH, se utilizó gel de sílice unido a aminopropilsilano, y cuando se indica C18 en HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), se utilizó gel de sílice unido a octadecilo. A menos que se especifique lo contrario, la razón de disolventes de elución es una razón en volumen.
- En los Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

MS: espectro de masas

[M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>: pico de ion molecular

M: concentración molar

N: normal

CDCl<sub>3</sub>: deuterocloroformo

5 DMSO-d<sub>6</sub>: deuterodimetil sulfóxido

RMN <sup>1</sup>H: resonancia magnética nuclear de protón

LC/MS: Espectrometría de masas - cromatografía líquida

ESI: Ionización por pulverización electrónica

APCI: ionización química a presión atmosférica

10 THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

15 IPE: diisopropil éter

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

NBS: N-bromosuccinimida

NIS: N-yodosuccinimida

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

20 TFA: ácido trifluoroacético

TLC: cromatografía en capa fina

La RMN <sup>1</sup>H se midió mediante RMN con transformada de Fourier. Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. No se describen picos muy suaves para protones de un grupo hidroxi, un grupo amino y similares.

25 El MS se midió mediante LC/MS. Como ionización, se utilizó el método ESI o el método APCI. Los datos indican los encontrados. Generalmente, se observa un pico de ion molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo terc-butilo como un ion fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxi, se puede observar un pico después de la eliminación de H<sub>2</sub>O como un ion fragmento. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ion molecular o pico de ion fragmento de forma libre.

### Ejemplo 1

**2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

#### a) 1,3-difluoro-2-yodo-6-nitrobenceno

35 Se añadió 1,3-difluoro-2-yodobenceno (125 g) a ácido sulfúrico (500 mL) poco a poco a 0°C. Se añadió nitrato de potasio (79 g) a 0°C poco a poco, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a 15°C durante 3,5 h. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 4 veces en total. Las mezclas de reacción se combinaron y se añadieron a agua helada (1 L) a 0°C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 9. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se extrajo dos veces con DCM (3 L). La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada (5 L), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (410 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,37-7,41 (1H, m), 8,28-8,32 (1H, m).

#### b) 2,4-difluoro-3-yodoanilina

5 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (321 mL) a una solución de 1,3-difluoro-2-yodo-6-nitrobenceno (300 g) en etanol (1 L) a 15°C. Se añadió cloruro de estaño dihidratado (948 g) a 15°C poco a poco, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua helada (1 L) a 0°C, y se añadió una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 9. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo (600 mL). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (165 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,17 (2H, s), 6,76-6,81 (2H, m).

**c) 2,4-difluoro-3-((trimetilsilil)etinil)anilina**

10 Se añadieron etinil(trimetil)silano (39 g), trietilamina (110 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (6,9 g) y cloruro de cobre(I) (3,7 g) a una solución de 2,4-difluoro-3-yodoanilina (50 g) en DMF (150 mL)/THF (350 mL) a 15°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 5 h. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 4 veces en total. Las mezclas de reacción se combinaron a 15°C, se añadieron a agua (1 L) y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado (170 g). Esto se utilizó para la siguiente reacción.

**d) 3-etinil-2,4-difluoroanilina**

20 Se añadió TBAF (130 g) a una solución de 2,4-difluoro-3-((trimetilsilil)etinil)anilina (56 g) en THF (500 mL) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 30 min. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 3 veces en total. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (47 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,64 (1H, s), 5,17 (2H, s), 6,78-6,89 (2H, m).

**e) 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina**

25 Una mezcla de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (1,00 g), 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,29 g), trietilamina (2,74 mL), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (0,088 g), yoduro de cobre(I) (0,044 g) y DMSO (15 mL) se agitó con radiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 2 veces en total. Las mezclas de reacción se combinaron, y se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La materia insoluble se filtró, y la materia insoluble se lavó con acetato de etilo/THF (3/1). La capa orgánica se recogió del producto filtrado y la capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo/THF (5/1, 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano) y se sometió a acetato de etilo/IPM/hexano, y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,15 g).

35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,22 (2H, s), 6,77-7,00 (2H, m), 8,21 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,97 (1H, s ancho).

**f) 3-amino-2,5-diclorobenzoato de etilo**

40 Se añadió ácido sulfúrico (5,17 mL) a una solución de ácido 3-amino-2,5-diclorobenzoico (10 g) en etanol (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h y a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio a 0°C y se concentró hasta aproximadamente la mitad de la cantidad. Se añadió agua (50 mL) y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (9,75 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,97 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz).

**g) 2,5-dicloro-3-(clorosulfonil)benzoato de etilo**

45 50 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (18,7 mL) a agua (108 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó durante 16 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre(I) (0,211 g) y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la solución A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,62 g) en agua (6,54 mL) a una mezcla de 3-amino-2,5-diclorobenzoato de etilo (5,00 g) y ácido clorhídrico concentrado (21,4 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min para proporcionar la mezcla B. El sobrenadante de la mezcla B se añadió a la solución A a 0°C durante 30 min. La mezcla se filtró y se filtró. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,01 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz).

**h) 3-(N-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,5-diclorobenzoato de etilo**

Se añadió 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (161 mg) a una solución de 2,5-dicloro-3-(clorosulfonil)benzoato de etilo (530 mg) en piridina (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se sometió a etanol/agua, y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (87 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,14-7,30 (1H, m), 7,36 (1H, td, J = 8,9, 5,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,93 (1H, s), 13,98 (1H, s).

**i) 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (15,9 mg) a una solución de 3-(N-(3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,5-diclorobenzoato de etilo (77 mg) en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (34 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,74 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,02-7,24 (1H, m), 7,24-7,47 (1H, m), 7,80 (2H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,78 (1H, s ancho), 13,98 (1H, s ancho).

**Ejemplo 2****25 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida****a) 3-(benciltio)-5-cloro-2-metilpiridina**

Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (5,32 mL) a una solución de 5-cloro-2-metilpiridin-3-amina (2,56 g) y disulfuro de 1,2-dibencílo (5,32 g) en acetonitrilo (37,8 mL) a 80°C durante 5 min. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (744 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 250.0.

**b) cloruro de 5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo**

Se añadió NCS (2,38 g) a una mezcla disolvente de 3-(benciltio)-5-cloro-2-metilpiridina (744 mg) en ácido acético (8,53 mL) y agua (2,69 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo 2 veces con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado (396 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

**40 c) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de cloruro de 5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (147 mg), 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (176 mg) y piridina (2,62 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La misma reacción se realizó a una cantidad de 2,70 veces y una cantidad de 2,37 veces. Las mezclas de reacción se combinaron y se añadió metanol (5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado (1 g). El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se disolvió en DMF/tolueno y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (50 mL), ácido acético (10 mL) y agua (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró, y el gel de sílice en el filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético/agua (50 mL/10 mL/20 mL) y 2 veces con acetato de etilo/ácido acético (50 mL/10 mL) para eluir el producto objetivo. La capa orgánica se recogió del producto filtrado y se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió calentando en DMSO (3 mL) a 50°C. Se retiró una cantidad traza de sólido en la solución por filtración y se añadió etanol (4 mL). La solución obtenida se calentó a 50°C y se añadió agua (8 mL) gota a gota durante 10 minutos.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol/agua (1 mL/10 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (653 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (3H, s), 7,18-7,28 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,75-10,94 (1H, m), 13,98 (1H, s ancho).

5

**Ejemplo 3****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonamida****a) 5-yodo-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina**

Se añadió 4-metoxibencilamina (1,40 mL) a una solución de 2-cloro-5-yodopirimidina (2,0 g) y trietilamina (1,75 mL) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sometió a agua y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,20 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> 341,9.

10

**b) 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina**

Se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (0,039 g) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (0,45 g), 5-yodo-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (1,0 g), trietilamina (1,2 mL) y yoduro de cobre(I) (0,022 g) en DMSO (18 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 2 veces en total. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo/THF. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (1,58 g). MS: [M+H]<sup>+</sup> 367,1.

15

20

**c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (0,15 g), cloruro de 5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (0,16 g) y piridina (1,58 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadieron metanol (1,62 mL) y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió TFA (2,28 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (20 mL), ácido acético (5 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (5 mL/1 mL) para eluir el producto objetivo. La capa orgánica se recogió del producto filtrado, se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se sometió a acetato de etilo/hexano, y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (88 mg).

25

30

35

40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,76 (3H, s), 7,17-7,24 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (2H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,81 (1H, s).

**Ejemplo 4****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-dicloro-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

45

**a) 2,5-dicloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)benzoato de etilo**

Se añadió 2,5-dicloro-3-(clorosulfonil)benzoato de etilo (6,00 g) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (2,41 g) en piridina (31,8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (3,97 g).

50

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, s), 7,15-7,23 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,87 (1H, s).

**b) 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

Se añadió gota a gota una solución de 2,5-dicloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)benzoato de etilo (1,09 g) en THF (24 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (190 mg) en THF (15,2 mL) a 0°C durante 20 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y se añadió agua (5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, 5 se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró, una materia insoluble en el papel de filtro se lavó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica obtenida a partir del producto filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el 10 compuesto del título (858 mg).

MS: [M-H]<sup>-</sup> 390,1.

**c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-dicloro-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (900 mg), 5-yodopirimidin-2-amino (761 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (113 mg), carbonato de cesio (2,99 g) y DMSO (14,5 mL) 15 se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. La misma reacción se realizó dos veces más a una cantidad de 1,3 veces. Después de enfriar a temperatura ambiente, las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con agua/solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de 20 etilo/hexano) y se sometió a acetato de etilo/hexano, y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto purificado bruto. El producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El producto purificado bruto del compuesto del título y el residuo obtenido se combinaron, y se purificaron adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las 25 fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en etanolagua (90 mL/9 mL) a 60°C, y la mezcla se filtró, y una cantidad traza de material insoluble se lavó con etanol (10 mL). El producto filtrado se calentó a 60°C y se añadió agua (191 mL) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó 3 veces con etanolagua (1/1, 5 mL) y se secó a 50°C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,25 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,12-7,36 (4H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,73 (1H, s).

**Ejemplo 5****5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida****a) 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxipiridina**

Se añadió gota a gota nitrito de pentilo (17,6 mL) a una solución de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-amino (9,52 g) y disulfuro de 1,2-dibencilo (17,7 g) en acetonitrilo (126 mL) a 80°C durante 20 min. La mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (9,22 g).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 266,0.

**b) cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo**

Se añadió NCS (16,3 g) a una mezcla disolvente de 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxipiridina (5,40 g) en ácido acético (34,9 mL) y agua (11,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, 45 se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,40 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,86 (3H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,6 Hz).

**c) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

50 Se añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (90 mg) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (54 mg) en piridina (0,81 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto

purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a gel de sílice (NH, 6 g) y se hizo fluir metanol/acetato de etilo (2/8, v/v) hasta la terminación de la elución de un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (50 mL), ácido acético (10 mL) y agua (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró, y la capa orgánica se recogió del producto filtrado, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (45 mg).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,94 (3H, s), 7,15-7,41 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,48-8,55 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,50 (1H, s), 13,98 (1H, s).

#### Ejemplo 6

10 **N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

##### a) cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo

15 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 mL) a agua enfriada con hielo (12 mL), y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. A esta solución se le añadió cloruro de cobre(I) (28 mg) para proporcionar la solución A. Al ácido clorhídrico concentrado enfriado con hielo (3 mL) se le añadió 5-cloro-2-(trifluorometil)anilina (500 mg) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. A la mezcla obtenida se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (210 mg) en agua (0,8 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla obtenida se añadió gota a gota a la solución A a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (663 mg). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,56-7,64 (1H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 2,4 Hz).

##### b) 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

20 A una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (247 mg) en piridina (5 mL) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (660 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (378 mg).

25 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,85 (1H, s), 7,15-7,27 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,95-8,09 (3H, m), 10,69 (1H, s ancho).

##### c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

30 Una mezcla de 2-amino-5-yodopirimidina (172 mg), 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (212 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (30 mg), carbonato de cesio (656 mg) y DMSO (4 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se separó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (142 mg).

35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,05-7,36 (4H, m), 7,87-7,95 (1H, m), 7,95-8,02 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,43 (2H, s), 10,72 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 7

40 **acetato de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

##### a) 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

45 Una mezcla de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (2,78 g), cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (4,40 g) y piridina (43,1 g) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,02 g).

50 MS: [M+H]<sup>+</sup> 359,0.

##### b) acetato de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

55 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (1,24 g), 5-yodopirimidin-2-amina (1,15 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (170 mg), carbonato de cesio (4,51 g) y DMSO (16,5 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con

agua/salmuera saturada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado en forma libre. El compuesto del título obtenido como un producto bruto purificado en una forma libre se disolvió en DMF/tolueno y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{NH}_3$ , metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba una forma libre del compuesto del título a acetato de etilo (100 mL), ácido acético (18 mL) y agua (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (30 mL/6 mL) para eluir el producto objetivo. La capa orgánica se recogió del producto filtrado, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de acetato de etilo/THF/hidrogenocarbonato de sodio y la capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado en forma libre. La misma reacción se realizó a una cantidad de 4,05 veces y una cantidad de 4,12 veces. Los compuestos del título obtenidos como productos purificados en bruto en forma libre se recogieron, se añadió ácido acético (24,8 mL) y la mezcla se calentó a 50°C. A la mezcla se le añadió DMSO (66 mL) a 50°C y se disolvió en la misma. La mezcla se filtró, y una cantidad traza de una materia insoluble en el filtro se lavó con ácido acético (24,8 mL). El producto filtrado se calentó a 50°C y se añadió agua (50 mL) gota a gota. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó tres veces con etanol/agua (1/10, 33 mL) y se secó a 50°C a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,53 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,14-7,37 (4H, m), 8,07 (1H, d,  $J$  = 2,6 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d,  $J$  = 2,6 Hz), 10,46 (1H, s), 11,94 (1H, s).

## 25 Ejemplo 7a

### N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

El compuesto (500 mg) del Ejemplo 7 se disolvió en una mezcla disolvente 1:1 (aproximadamente 50 mL) de acetato de etilo y THF y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (2 mL) y la mezcla se calentó a 50°C. A la solución obtenida se le añadió gota a gota agua (5 mL) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 80°C a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido obtenido se disolvió en acetona (20 mL) calentando y se añadió agua (20 mL) gota a gota a la solución obtenida y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 80°C para proporcionar el compuesto del título (338 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,83-4,04 (3H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 8,07 (1H, d,  $J$  = 2,5 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d,  $J$  = 2,5 Hz), 10,46 (1H, s).

## Ejemplo 8

### 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida

Se añadió cloruro de 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonilo (47 mg) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenilina (50 mg) en piridina (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se solidificó con metanol y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (3 mg). El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (36 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,27 (2H, t,  $J$  = 9,0 Hz), 4,65 (2H, t,  $J$  = 8,8 Hz), 7,16-7,37 (3H, m), 7,60 (1H, d,  $J$  = 2,2 Hz), 8,22 (1H, d,  $J$  = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d,  $J$  = 1,3 Hz), 8,68 (1H, d,  $J$  = 2,0 Hz), 10,35 (1H, s), 13,99 (1H, s).

## Ejemplo 9

### N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida

A una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencínil)pirimidin-2-amina (50 mg) en piridina (1 mL) se le añadió cloruro de 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonilo (70 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se disolvió en TFA

(2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (39 mg).

5 <sup>1</sup>RMN H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,26 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,64 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,11-7,36 (5H, m), 7,55-7,62 (1H, m), 8,44 (2H, s), 10,30 (1H, s).

#### 10 Ejemplo 10

##### **sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)bencenosulfonamida**

A una solución de cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo (22 mg) en THF (0,2 mL) se le añadió una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de -15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió, y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg).

#### 20 Ejemplo 11

##### **sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

###### **a) 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo (1,6 g) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (1,0 g) en piridina (15 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se lavó con IPE/hexano para proporcionar el compuesto del título (1,67 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,85 (1H, s), 7,12-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 2,0, 0,9 Hz), 10,73 (1H, s).

#### 30 **b) 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

35 Se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (0,56 g) a una solución de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (3,0 g), 2-cloro-5-yodopirimidina (2,6 g), DIPEA (3,0 mL) y yoduro de cobre(I) (79 mg) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (761 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,32 (1H, m), 7,42 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,71-7,81 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz), 9,03 (2H, s), 10,83 (1H, s).

###### **c) sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

45 Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), aminociclopropano (6,7 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (14,7 mg).

#### Ejemplo 12

##### **N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida**

###### **50 a) cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,2 mL) a agua (2,2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre(I) (23 mg) y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la solución A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (179 mg) en agua (2,2 mL) a una mezcla de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (500 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2,2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min para proporcionar la mezcla B. La mezcla B se añadió a la solución A a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (233 mg).

10 MS, encontrado: [M-H]-275,0.

**b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida**

15 Se añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (233 mg) a una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (120 mg) en piridina (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Una parte de TFA en la mezcla de reacción se evapó a presión reducida, al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado del compuesto del título se solidificó con DMSO/agua para proporcionar el compuesto del título (34 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17-7,37 (4H, m), 7,60-7,69 (1H, m), 7,82-7,94 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,71 (1H, s).

**Ejemplo 13**

**sal de TFA de N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida**

25 Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (29 mg), dicloruro de 5-yodopirimidin-2-amina (35 mg), carbonato de cesio (104 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (5,6 mg) y DMSO (0,5 mL) se agitó con radiación de microondas a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y el producto filtrado se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (10,5 mg).

**Ejemplo 14**

**2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)bencenosulfonamida**

35 Se añadió cloruro de 2,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (4,47 g) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (4,47 g) en piridina (60 mL) a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se disolvió en etanol y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. Los productos purificados brutos del compuesto del título obtenidos mediante la operación mencionada anteriormente se combinaron, y cristalizaron en etanol (300 mL) y agua (200 mL) a 50°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto purificado bruto. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se disolvió en etanol (300 mL) y se añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido de litio (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 6 N a temperatura ambiente para ajustar a pH 6 y se añadió agua (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (4,34 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,18-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,9, 1,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,80 (1H, s), 13,99 (1H, s ancho).

**Ejemplo 15**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilbencenosulfonamida**

50 Se añadió cloruro de 5-cloro-2-metilbenceno-1-sulfonilo (55 mg) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (65 mg) en piridina (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. A la mezcla de

reacción se le añadió metanol a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y el residuo se solidificó con acetato de etilo/hexano/éter diisopropílico y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,58 (3H, s), 7,18-7,37 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,66 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,58 (1H, s), 13,97 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 16

##### **sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), 3-aminotetrahidrofuran (10 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (21,2 mg).

#### Ejemplo 17

##### **N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (0,65 g), dicloruro de 5-yodopirimidin-2-amina (0,60 g), carbonato de cesio (2,34 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (0,088 g) y DMSO (20 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 h. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 2 veces en total. Las mezclas de reacción se combinaron, se separó por filtración una materia insoluble, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El producto purificado bruto obtenido del compuesto del título se sometió a una operación de recristalización con etanol/agua a 60°C para proporcionar el compuesto del título (0,52 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,10-7,23 (1H, m), 7,24-7,41 (3H, m), 7,76 (2H, s), 7,83-7,94 (1H, m), 8,43 (2H, s), 10,76 (1H, s).

#### Ejemplo 18

##### **3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-metilbencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 3-bromo-5-metilbenceno-1-sulfonilo (83 mg) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (83 mg) en piridina (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió metanol a 0°C y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se solidificó con acetato de etilo y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (36 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,37 (3H, s), 7,13-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,44 (1H, s), 13,98 (1H, s).

#### Ejemplo 19

##### **N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilbencenosulfonamida**

###### **a) 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 5-cloro-2-metilbencenosulfonilo (920 mg) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (596 mg) en piridina (12 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con IPE/hexano para proporcionar el compuesto del título (340 mg). El precipitado resultante de las aguas madre se recogió mediante filtración para proporcionar adicionalmente el compuesto del título (178 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,55 (3H, s), 4,84 (1H, s), 7,12-7,23 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,43-7,52 (1H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 10,08-10,82 (1H, m).

**b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilbencenosulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida (100 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (78 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (14 mg), carbonato de cesio (381 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción

5 se filtró a través de celite, y el producto filtrado se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2, 57 (3H, s), 7, 15-7, 23 (1H, m), 7, 23-7, 34 (3H, m), 7, 48 (1H, d, J = 8, 0 Hz), 7, 60-7, 70 (2H, m), 8, 43 (2H, s), 10, 55 (1H, s).

**Ejemplo 20****2,3,5-tricloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida****a) cloruro de 2,3,5-triclorobenceno-1-sulfonilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 mL) a agua (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre(I) (9,9 mg) y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la solución A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (76 mg) en agua (1 mL) a una mezcla de 2,3,5-tricloroanilina (196 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min para proporcionar la mezcla B. El sobrenadante de la mezcla B se añadió a la solución A a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar un producto purificado bruto del compuesto del título (141 mg). El producto se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

**b) 2,3,5-tricloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

A una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (108 mg) en piridina (1,62 mL) se le añadió cloruro de 2,3,5-triclorobenceno-1-sulfonilo (140 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (102 mg).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17-7,40 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21-8,26 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,96 (1H, s ancho), 13,98 (1H, s).

**Ejemplo 21****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(difluorometoxi)bencenosulfonamida**

A una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (70 mg) en piridina (2 mL) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-(difluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (52,9 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (22 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,00-7,53 (6H, m), 7,72-7,86 (2H, m), 8,43 (2H, s), 10,51 (1H, s).

**Ejemplo 22****sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

45 Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), D-alaninol (9 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (21,4 mg).

**Ejemplo 23****2,3,5,6-tetracloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)bencenosulfonamida****a) cloruro de 2,3,5,6-tetraclorobenceno-1-sulfonilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 mL) a agua (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre(I) (9,9 mg) y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la solución A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (76 mg) en agua (1 mL) a una mezcla de 2,3,5,6-tetracloroanilina (231 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min para proporcionar la mezcla B. El sobrenadante de la mezcla B se añadió a la solución A a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar un producto purificado bruto del compuesto del título (196 mg). El producto se utilizó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

**b) 2,3,5,6-tetracloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)bencenosulfonamida**

A una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (20 mg) en piridina (0,30 mL) se le añadió cloruro de 2,3,5,6-tetraclorobenceno-1-sulfonilo (46,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de 2,3,5,6-tetraclorobenceno-1-sulfonilo (46,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró para proporcionar un residuo. La misma reacción utilizando las mismas cantidades se realizó 2 veces en total. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (21,1 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,16-7,41 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,10 (1H, s ancho), 13,97 (1H, s).

**Ejemplo 24****sal de TFA de 5-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida**

Se añadió una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a una solución de cloruro de 5-bromo-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (24 mg) en THF (0,2 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de -15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se concentró soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (11,2 mg).

**Ejemplo 25****3,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)bencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (72 mg) a una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (80 mg) en piridina (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (73 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,01-7,42 (2H, m), 7,71 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,64 (1H, s), 13,98 (1H, s ancho).

**Ejemplo 26****sal de TFA de 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida**

Se añadió una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a una solución de cloruro de 5-cloro-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (20 mg) en THF (0,2 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de -15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se concentró soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg).

**Ejemplo 27****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3,5-diclorobencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (68 mg) a una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (50 mg) en piridina (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (39 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,06-7,16 (1H, m), 7,17-7,34 (3H, m), 7,66 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,43 (2H, s), 10,60 (1H, s ancho).

**Ejemplo 28****sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-5-****il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), 3-amino-1-propanol (9 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (20,7 mg).

**Ejemplo 29****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-cianobencenosulfonamida****a) cloruro de 5-cloro-2-cianobenceno-1-sulfonilo**

A agua enfriada con hielo (60 mL) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (10 mL) durante 1,5 h y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A esta solución se le añadió cloruro de cobre(I) (0,13 g) para proporcionar la solución A. Al ácido clorhídrico concentrado enfriado con hielo (12 mL) se le añadió 2-amino-4-clorobenzonitrilo (2,0 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. A la mezcla obtenida se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,10 g) en agua (4,4 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla obtenida se añadió gota a gota a la solución A a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,24 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz).

**b) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-cianobencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 5-cloro-2-cianobenceno-1-sulfonilo (65 mg) a una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (50 mg) en piridina (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de 5-cloro-2-cianobenceno-1-sulfonilo (35 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,12-7,39 (4H, m), 7,93-8,05 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,43 (2H, s), 10,87 (1H, s ancho).

**Ejemplo 30**

**sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), etilamina (5 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (19,6 mg).

**Ejemplo 31****N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilbencenosulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida (100 mg), 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina (55 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (14 mg), carbonato de cesio (381 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE/hexano para proporcionar el compuesto del título (32 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,29 (3H, s), 2,57 (3H, s), 6,87 (2H, s), 7,13-7,33 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,58-7,68 (2H, m), 8,04 (1H, s), 10,56 (1H, s).

**Ejemplo 32****sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), trans-4-aminociclohexanol (14 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg).

**Ejemplo 33****3,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibencenosulfonamida****a) cloruro de 3,5-dicloro-2-metoxibenceno-1-sulfonilo**

A una mezcla de cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno-1-sulfonilo (300 mg), solución acuosa de fluoruro de trifluoroborano al 42% (0,183 mL) y éter dietílico (2 mL) se le añadió solución de (diazometil)trimetilsilano/hexano 0,6 M (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió adicionalmente solución de (diazometil)trimetilsilano/hexano 0,6 M (1 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h y se añadió adicionalmente una solución 0,6 M de (diazometil)trimetilsilano/hexano (1 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (390 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

**b) 3,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibencenosulfonamida**

A una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (355 mg) en piridina (5 mL) se le añadió cloruro de 3,5-dicloro-2-metoxibenceno-1-sulfonilo (317 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE/hexano para proporcionar el compuesto del título (17 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,89 (3H, s), 7,13-7,26 (1H, m), 7,26-7,42 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,52 (1H, s), 13,98 (1H, s).

**Ejemplo 34****2,5-dicloro-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida****a) 5-yodopirimidina-2,4-diamina**

Se añadió NIS (2,30 g) a una mezcla de pirimidina-2,4-diamina (1,12 g), ácido acético (20 mL) y metanol (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a 0°C y se neutralizó con una solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1,85 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6, 07 (2H, s), 6, 35 (2H, s ancho), 7, 92 (1H, s).

**b) 2,5-dicloro-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (100 mg), 5-yodopirimidina-2,4-diamina (98 mg), trietilamina (1 mL), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg), yoduro de cobre(I) (3,7 mg) y DMF (1 mL) se agitó con radiación de microondas a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo). El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se lavó con acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (64 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,38-6,62 (4H, m), 7,05-7,32 (2H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J = 1,8, 1,1 Hz), 7,92-7,96 (1H, m), 10,83 (1H, s ancho).

**Ejemplo 35****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida****a) cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,48 mL) a agua (25,8 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó durante 16 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre(I) (51 mg) y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la solución A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (388 mg) en agua (1,57 mL) a una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)anilina (1 g) y ácido clorídrico concentrado (5,11 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min para proporcionar la mezcla B. El sobrenadante de la mezcla B se añadió a la solución A a 0°C durante 10 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (944 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,61-7,73 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

**b) 2-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

Se añadió cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (167 mg) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (77 mg) en piridina (1,01 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. Al producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se añadieron metanol (2,02 mL), THF (3,6 g) y solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (229 mg).

MS: [M-H]-394,0.

**c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-S-(trifluorometil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida (198 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (166 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (24,6 mg), DMSO (3,16 mL) y carbonato de cesio (652 mg) se agitó con radiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se sometió a acetato de etilo. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13-7,23 (1H, m), 7,25-7,36 (3H, m), 7,96-8,01 (1H, m), 8,06-8,11 (2H, m), 8,42 (2H, s), 10,86 (1H, s).

#### Ejemplo 36

##### **sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

###### 5 **i) etinil)fenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (28 mg), etanolamina (7 mg), DIPEA (0,031 mL) y DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (20,5 mg).

#### Ejemplo 37

##### **sal de TFA de 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida (29 mg), dicloruro de 5-yodo-N-metilpirimidin-2-amina (38 mg), carbonato de cesio (104 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (5,6 mg) y DMSO (0,5 mL) se agitó con radiación de microondas a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y el producto filtrado se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg).

#### Ejemplo 38

##### **20 sal de TFA de 2,3-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida**

A una solución de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (22 mg) en THF (0,2 mL) se le añadió una solución de 3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de -15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa. La capa orgánica combinada se concentró soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (11,7 mg).

#### Ejemplo 105

##### **30 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

###### a) 5-yodo-N-isopropilpirimidin-2-amina

Se añadió propan-2-amina (0,713 mL) a una solución de 2-cloro-5-yodopirimidina (1,0 g), DIPEA (1,49 mL) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (815 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,94 (1H, dt, J = 7,9, 6,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,39 (2H, s).

###### 40 b) 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida

Una mezcla de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (289 mg), cloruro de cloro-2-metilpiridin-3-sulfonilo (427 mg) y piridina (4,48 g) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (420 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,72-2,77 (3H, m), 4,85 (1H, s), 7,19 (1H, td, J = 8,9, 1,6 Hz), 7,35 (1H, dt, J = 9,0, 5,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,79 (1H, s).

**c) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (86 mg), 5-yodo-N-isopropilpirimidin-2-amina (99 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (12 mg), carbonato de cesio (326 mg) y DMSO (2,13 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua/salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se disolvió en DMF/tolueno y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (10 mL), ácido acético (2 mL) y agua (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (3 mL/0,6 mL) para eluir el producto objetivo. La capa orgánica se recogió del producto filtrado, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (44,9 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,76 (3H, s), 3,94-4,15 (1H, m), 7,14-7,36 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, s ancho), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

**Ejemplo 106****5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), 5-yodo-N-isopropilpirimidin-2-amina (95 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (14 mg), carbonato de cesio (363 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con radiación de microondas 120°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,94 (3H, s), 4,00-4,15 (1H, m), 7,09-7,24 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,47 (2H, s ancho), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,45 (1H, s).

**Ejemplo 107****30 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida****a) 1-((5-yodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol**

Se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,39 mL) a una solución de 2-cloro-5-yodopirimidina (1,0 g), DIPEA (1,49 mL) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,13 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (6H, s), 3,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,48 (1H, s), 7,03 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,39 (2H, s).

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), 1-((5-yodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (106 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (14 mg), carbonato de cesio (363 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con radiación de microondas a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con etanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (9,3 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10 (6H, s), 3,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,51 (1H, s), 7,11-7,24 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,52 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,40-8,63 (3H, m), 10,45 (1H, s).

**Ejemplo 108**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

**a) 2-((5-yodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol**

Se añadió DIPEA (1,49 mL) a una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,80 mL) y 2-cloro-5-yodopirimidina (1,0 g) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (215 mg).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (6H, s), 3,46 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,84 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,63 (1H, s), 8,40 (2H, s).

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), 2-((5-yodopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol (106 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (14 mg), carbonato de cesio (363 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (15 mg).

25 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (6H, s), 3,51 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,87 (1H, s ancho), 7,12 (1H, s), 7,14-7,25 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,8, 6,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,47 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,45 (1H, s).

**Ejemplo 109**

**N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

**a) 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina**

30 Se añadió agua (15 mL) a una suspensión de 3-amino-1,2,4-triazina (1,0 g) en acetonitrilo (10 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta que se convirtió en una solución. A la solución obtenida se le añadió NBS (2,0 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con etanol/IPE para proporcionar el compuesto del título (816 mg).

35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (2H, s ancho), 8,40 (1H, s).

**b) N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (50 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (10 mg), yoduro de cobre(I) (5 mg), trietilamina (0,12 mL) y acetonitrilo (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (10 mL), ácido acético (2 mL) y agua (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (4 mL/1 mL) para eluir el producto objetivo. El producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (53 mg).

50 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,93 (3H, s), 7,24 (1H, td, J = 8,9, 1,4 Hz), 7,40 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,86 (2H, s ancho), 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,52 (1H, s).

**Ejemplo 110****N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (108 mg), 2-amino-5-bromo-3-metilpirazina (54 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (11 mg), carbonato de cesio (290 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajeron 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (63 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 2,30 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,86 (2H, s), 7,10-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, td,  $J$  = 8,9, 6,0 Hz), 8,04 (1H, s), 8,06 (1H, d,  $J$  = 2,5 Hz), 8,49 (1H, d,  $J$  = 2,6 Hz), 10,46 (1H, s).

**Ejemplo 111****sal de TFA de N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-dimetilbencenosulfonamida**

A una solución de cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo (18 mg) en THF (0,2 mL) se le añadió una solución de 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de

-15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa.

La capa orgánica combinada se concentró soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg).

**Ejemplo 112****sal de TFA de N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,5-dimetilbencenosulfonamida**

A una solución de cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo (18 mg) en THF (0,2 mL) se le añadió una solución de 3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluoroanilina (22 mg) en piridina (0,6 mL) a -15°C. La mezcla se agitó de

-15°C a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua, y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La capa orgánica se recogió y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo de la capa acuosa.

La capa orgánica combinada se concentró soplando aire a 60°C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). Las fracciones que contenían el producto objetivo se recogieron y se concentraron soplando aire a 60°C para proporcionar el compuesto del título (12,3 mg).

**Ejemplo 123****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida****a) 2-fluoro-3-[2-(trimetilsilil)etinil]anilina**

Se añadieron yoduro de cobre(I) (3,0 g), trifenilfosfina (8,3 g) y diisopropiletilamina (111 mL) a una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (60,0 g) en tolueno (300 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron en una atmósfera de argón dicloruro de trimetilsililacetileno (65,5 mL) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) (11,5 g). La mezcla se calentó en un tubo sellado durante 5 h a 80°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se filtró a través de celite. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (55,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 0,22 (9H, s), 5,27 (2H, s ancho), 6,57-6,61 (1H, m), 6,76-8,86 (2H, m).

**b) 3-eticil-2-fluoroanilina**

Se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio al 1% (29,8 g) a una solución de 2-fluoro-3-[2-(trimetilsilil)etinil]anilina (55,0 g) en metanol (300 mL) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 4 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (400 mL). La sustancia orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 mL). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua (300 mL) y una vez con salmuera saturada (300 mL). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (35,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,32 (1H, s), 5,29 (2H, s ancho), 6,61-6,64 (1H, m), 6,77-8,87 (2H, m).

**c) 5-cloro-N-(3-etinil-2-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 3-etinil-2-fluoroanilina (135 mg), cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (290 mg) y piridina (2,41 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (225 mg).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,91 (3H, s), 4,52 (1H, s), 7,11-7,19 (1H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,46 (1H, s).

**d) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

10 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (225 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (190 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (22,2 mg), yoduro de cobre(I) (12,6 mg), trietilamina (0,92 mL) y DMSO (2,34 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua/salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se sometió a acetato de etilo. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (121 mg).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,93 (3H, s), 7,12-7,32 (4H, m), 7,39 (1H, t, J = 6,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (2H, s), 8,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,48 (1H, s).

**Ejemplo 124**

**N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-4-cloro-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

**a) N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida**

Una mezcla de 4-cloro-2-fluoroanilina (50,0 g), anhídrido acético (52,6 g) y ácido acético (500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto purificado bruto. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (62,5 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,22 (3H, s), 7,11-7,13 (2H, m), 7,35 (1H, s ancho), 8,27 (1H, t, J = 8,5 Hz).

**b) N-(4-cloro-2-fluoro-3-yodofenil)acetamida**

A una solución de N-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamida (20,0 g) en THF (100 mL) se le añadió una solución 2,5 M de n-butil litio/hexano (85,2 mL) a -70°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (21,0 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de confirmar que la reacción se había completado mediante TLC, la mezcla de reacción se sofocó con ácido clorhídrico 3 N y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (20,0 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

**c) 4-cloro-2-fluoro-3-yodoanilina**

40 A una solución de N-(4-cloro-2-fluoro-3-yodofenil)acetamida (20,0 g) en metanol (200 mL) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (25 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se calentó a refljo durante 2 h. Después de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada, y la mezcla se ajustó a pH ~9-10 con solución acuosa 3 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (12,0 g).

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,80 (2H, s ancho), 6,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz).

**d) 4-cloro-3-etinil-2-fluoroanilina**

50 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-3-yodoanilina (5,0 g) en DMF (7,6 mL) se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,258 g), yoduro de cobre(I) (0,140 g), trietilamina (12,9 mL) y trimetilsililacetileno (3,9 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 20 min. Después de la

confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. A una solución del producto purificado bruto obtenido del compuesto del título en THF (75 mL) se le añadió una solución 1 M de TBAF/THF (25 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min.

5 Despues de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto purificado bruto. La misma reacción se realizó 6 veces en total y los productos purificados brutos combinados del compuesto del título se lavaron con n-pentano para proporcionar el compuesto del título (10,0 g).

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,57 (1H, s), 3,76 (2H, s ancho), 6,70 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz).

**e) 5-cloro-N-(4-cloro-3-etinil-2-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

A una solución de 4-cloro-3-etinil-2-fluoroanilina (100 mg) en piridina (1 mL) se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (185 mg) en THF (0,1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (164 mg).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,90 (3H, s), 4,93 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,29-7,44 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,59 (1H, s).

**f) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-4-cloro-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

20 Una mezcla de 5-cloro-N-(4-cloro-3-etinil-2-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (88 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (67 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (12 mg), carbonato de cesio (233 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 130°C durante 30 min. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (10 mL), ácido acético (2 mL) y agua (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (4 mL/1 mL) para eluir el producto objetivo. El producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (55 mg).

25 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,92 (3H, s), 7,26-7,36 (3H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,44 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,61 (1H, s).

**Ejemplo 125**

30 **N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-cloro-4-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

**a) 1-cloro-3-fluoro-2-yodobenceno**

35 A una solución de 1-cloro-3-fluorobenceno (20,0 g) en THF (100 mL) se le añadió una solución 2,5 M de n-butil litio/hexano (79,7 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de yodo (46,6 g) en THF (100 mL) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Despues de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (20,0 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

**b) 2-cloro-4-fluoro-3-yodo-1-nitrobenceno**

40 A una solución de 1-cloro-3-fluoro-2-yodobenceno (15,0 g) en ácido sulfúrico concentrado (75 mL) se le añadió ácido nítrico concentrado (5,1 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. Despues de confirmar que la reacción se había completado mediante TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (15,0 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

**c) 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina**

45 A una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-3-yodo-1-nitrobenceno (15,0 g) en ácido clorhídrico concentrado/etanol (120 mL, 1:7) se le añadió hierro (8,33 g) a 50°C, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Despues de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió en agua, se ajustó a pH ~8-9 con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g).

5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,07 (2H, s ancho), 6,73 (1H, dd, J = 9,0, 5,0 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0, 7,0 Hz).

#### d) 2-cloro-3-etinil-4-fluoroanilina

A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (5,0 g) en DMF (7,6 mL) se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,258 g), yoduro de cobre(I) (0,140 g), trietilamina (12,8 mL) y trimetilsililacetileno (3,9 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120°C durante 20 min. Después de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. A una solución del producto purificado bruto obtenido del compuesto del título en THF (75 mL) se le añadió una solución 1 M de TBAF/THF (25 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después de la confirmación de la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,690 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,58 (1H, s), 3,98 (2H, s ancho), 6,72 (1H, dd, J = 9,1, 5,1 Hz), 6,86 (1H, t, J = 8,8 Hz).

#### e) 5-cloro-N-(2-cloro-3-etinil-4-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

A una solución de 2-cloro-3-etinil-4-fluoroanilina (50 mg) en piridina (1 mL) se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (98 mg) en THF (0,1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. A una solución de 2-cloro-3-etinil-4-fluoroanilina (50 mg) en piridina (1 mL) se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (98 mg) en THF (0,1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. Estos residuos se combinaron y purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (150 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,86 (3H, s), 4,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,28-7,46 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,44 (1H, s ancho).

#### f) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-cloro-4-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

Una mezcla de 5-cloro-N-(2-cloro-3-etinil-4-fluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (146 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (140 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (21 mg), carbonato de cesio (546 mg) y DMSO (4 mL) se agitó con irradiación de microondas a 130°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (10 mL), ácido acético (2 mL) y agua (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (4 mL/1 mL) para eluir el producto objetivo. El producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,90 (3H, s), 7,25-7,44 (4H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,43 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,44 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 126

#### 45 N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida

##### a) ácido 2-cloro-3-yodobenzoico

Una solución de ácido 3-amino-2-cloro-benzoico (20,0 g) en ácido sulfúrico acuoso al 20% (130 mL) se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (10,4 g) en agua (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y se añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (25,6 g) en agua (20 mL) mientras se mantenía a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó 5 veces con agua (60 mL) y se secó. El producto bruto purificado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (20,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,17 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 13,60 (1H, s ancho).

**b) N-(2-cloro-3-yodofenil)carbamato de terc-butilo**

Se añadieron DIPEA (76,3 mL) y difenilfosforilazida (66,3 mL) a una solución de ácido 2-cloro-3-yodobenzoico (60,0 g) en terc-butanol (1,2 L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a 110°C y se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (400 mL) y la sustancia orgánica se extrajo 2 veces con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con agua (500 mL) y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (55,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,45 (9H, s), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,78 (1H, s ancho).

**c) N-[2-cloro-3-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil]carbamato de terc-butilo**

Se añadieron yoduro de cobre(I) (3,0 g), trifenilfosfina (8,3 g) y diisopropiletilamina (113 g) a una solución de N-(2-cloro-3-yodofenil)carbamato de terc-butilo (112 g) en tolueno (338 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió en una atmósfera de argón dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (11,6 g). Se añadió trimetilsililacetileno (77,8 mL) y la mezcla se calentó en un tubo sellado durante 20 h a 80°C. Despues de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se filtró a través de celite. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (72,4 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25 (9H, s), 1,46 (9H, s), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33-7,35 (1H, dd, J = 1,6, 7,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, s).

**d) N-(2-cloro-3-etinilfenil)carbamato de terc-butilo**

A una solución de hidróxido de potasio (39,5 g) y N-[2-cloro-3-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil]carbamato de terc-butilo (76,0 g) en metanol (750 mL) se le añadió poco a poco enfriando con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (400 mL). La sustancia orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 mL) y la capa orgánica combinada se lavó 3 veces con agua (500 mL) y una vez con salmuera saturada (400 mL). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (55,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (9H, s), 4,57 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,76 (1H, s ancho).

**e) Hidrocloruro de 2-cloro-3-etinilanilina**

Una mezcla de N-(2-cloro-3-etinilfenil)carbamato de terc-butilo (56,5 g) y una solución 4 N de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (1 L) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió éter dietílico (500 mL) al residuo. La mezcla se agitó durante 20 min, y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó en una atmósfera de argón para proporcionar el compuesto del título (40,5 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,41 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,7 Hz).

**f) 5-cloro-N-(2-cloro-3-etinilfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de hidrocloruro de 2-cloro-3-etinilanilina (188 mg), cloruro de 5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonilo (242 mg) y piridina (2,41 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (185 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS: [M+H]<sup>+</sup> 357,0.

**g) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(2-cloro-3-etinilfenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (185 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (149 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (17,4 mg), yoduro de cobre(I) (9,9 mg), trietilamina (0,72 mL) y DMSO (1,83 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua/salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (20 mL), ácido

acético (4 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (6 mL/1,2 mL) para eluir el producto objetivo. La capa orgánica se recogió del producto filtrado, y la capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se sometió a acetato de etilo/hexano y el precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (31 mg).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (3H, s), 7,24 (2H, s ancho), 7,31-7,38 (2H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,42 (2H, s), 8,48-8,52 (1H, m), 10,37 (1H, s).

## 10 Ejemplo 127

### **acetato de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo**

#### **a) 3-bromo-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo**

15 Una mezcla de 5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (30,0 g), NBS (32,0 g) y ácido acético (160 mL) se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (27,5 g). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,81 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,76 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,6 Hz).

#### 20 **b) 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo**

25 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (26,4 g), bencilmercaptano (12,2 mL), tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (4,32 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5,47 g), DIPEA (41,2 mL) y tolueno (220 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (29,1 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,23-7,38 (3H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,5 Hz).

#### 35 **c) (3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxifenil)metanol**

35 Se disolvió cloruro cálcico (14,2 g) en etanol (170 mL) a temperatura ambiente. A la solución obtenida se le añadió borohidruro de sodio (9,70 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (23,0 g) en THF (170 mL), y la mezcla se agitó en un baño de agua durante 2 h mientras se prestaba atención a evitar que la temperatura interior excediera de 30°C. La mezcla de reacción se sofocó a 0°C con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (20,3 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,67 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,29 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,20-7,28 (3H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m).

#### **d) acetato de 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxibencilo**

45 A una solución de (3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxifenil)metanol (20,3 g), DMAP (1,68 g) y trietilamina (19,2 mL) en THF (160 mL) se le añadió gota a gota anhídrido acético (7,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (23,0 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,07 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,29 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,19-7,44 (7H, m).

**e) acetato de 5-cloro-3-(clorosulfonil)-2-metoxibencilo**

A una solución de acetato de 3-(benciltio)-5-cloro-2-metoxibencilo (8,18 g) en ácido acético (45 mL)-agua (15 mL) se le añadió NCS (13,0 g) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,18 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,06 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,8 Hz).

**f) acetato de 5-cloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo**

A una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (2,20 g) en piridina (20 mL) se le añadió una solución de acetato de 5-cloro-3-(clorosulfonil)-2-metoxibencilo (4,95 g) en THF (10 mL) a 70°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (5,38 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,11 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,84 (1H, s), 5,14 (2H, s), 7,11-7,20 (1H, m), 7,29 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,34 (1H, s).

**g) acetato de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo**

Una mezcla de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (300 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (51,5 mg), DIPEA (2 mL), yoduro de cobre(I) (26,6 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (201 mg) y DMSO (3 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (258 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,12-7,28 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,43 (2H, s), 10,34 (1H, s).

**Ejemplo 128****acetato de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo**

Una mezcla de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (300 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (51,5 mg), DIPEA (2 mL), yoduro de cobre(I) (26,6 mg), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (159 mg) y DMSO (3 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (227 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,09 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,71-8,03 (3H, m), 8,45 (1H, s), 10,41 (1H, s).

**Ejemplo 129****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo (230 mg) en metanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,27 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,44 (2H, s), 10,27 (1H, s).

**Ejemplo 130****N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo (205 mg) en metanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (93 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,66-8,09 (3H, m), 8,45 (1H, s), 10,34 (1H, s).

**Ejemplo 131****N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida****a) acetato de 3-(N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo**

Una mezcla de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (200 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (34,3 mg), DIPEA (2 mL), yoduro de cobre(I) (17,7 mg), 5-bromo-3-metilpirazin-2-amina (114 mg) y DMSO (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (216 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 537,0.

**b) N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 3-(N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo (215 mg) en metanol (3 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (45,6 mg). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,87 (2H, s ancho), 7,11-7,35 (2H, m), 7,57 (1H, s ancho), 7,73 (1H, s ancho), 8,05 (1H, s), 10,28 (1H, s).

**Ejemplo 136****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida****a) 3-(benciltio)-5-cloro-2-(trifluorometil)piridina**

Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-(trifluorometil)piridina (804 mg), bencilmercaptano (0,40 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (142 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (172 mg), DIPEA (1,10 mL) y tolueno (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró para eliminar una materia insoluble, y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano) para proporcionar el compuesto del título (810 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,50 (2H, s), 7,21-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz).

**b) cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo**

Se añadió NCS (1,41 g) a una solución de 3-(benciltio)-5-cloro-2-(trifluorometil)piridina (802 mg) en ácido acético (10 mL)-agua (2 mL) poco a poco a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (893 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz).

**c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida**

Se añadió cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (128 mg) a una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (80 mg) en piridina (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla

5 se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió adicionalmente cloruro de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo (90 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se

10 lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. A una solución del producto bruto purificado obtenido del compuesto del título en metanol (3 mL)-THF (3 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla

15 se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (52 mg).

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,16-7,26 (1H, m), 7,27-7,41 (3H, m), 8,43 (2H, s), 8,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,92 (1H, s ancho).

**Ejemplo 137**

**5-cloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

**a) acetato de 5-cloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo**

25 Una mezcla de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (3,00 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (515 mg), DIPEA (20 mL), yoduro de cobre(I) (266 mg), 2-cloro-5-yodopirimidina (2,18 g) y DMSO (18 mL) se agitó con irradiación de microondas a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (3,37 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,09 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,19-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,03 (2H, s), 10,43 (1H, s).

**b) 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

35 A una solución de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (100 mg) en THF (3 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (89 mg).

40 MS: [M-H]-498,1.

**c) 5-cloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-**

**metoxibencenosulfonamida**

45 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenceno-sulfonamida (15 mg), etilamina (4 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg).

**Ejemplo 138**

**5-cloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

50 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibenceno-sulfonamida (15 mg), ciclopropilamina (5 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4

horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,3 mg).

#### Ejemplo 140

5 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), 3-oxetanamina (7 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,2 mg).

#### Ejemplo 141

5 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

15 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), 3-aminotetrahidrofurano (8 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (9,9 mg).

20 **Ejemplo 145**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

25 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), (tetrahidrofuran-3-il)metanamina (9 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (12,3 mg).

#### Ejemplo 149

30 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

35 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), etanolamina (5 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg).

#### Ejemplo 150

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

40 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), D-alaninol (7 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg).

#### Ejemplo 153

45 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

50 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida (15 mg), trans-4-aminociclohexanol (10 mg), DIEPA (0,016 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0,5 mL) y se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio/acetonitrilo), y la fracción obtenida se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg).

**Ejemplo 158****N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (103 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (22 mg), DIPEA (0,84 mL), yoduro de cobre(I) (11 mg), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (68 mg) y DMSO (1,3 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (20 mL), ácido acético (4 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (6 mL/1,2 mL) para eluir el producto objetivo. El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (39,9 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (3H, s), 7,20-7,46 (2H, m), 7,87 (2H, s ancho), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,88 (1H, s).

**Ejemplo 159****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida****a) 2-bromo-1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)etanona**

A una solución de 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (7,93 g) en ácido acético (50 mL) se le añadió bromo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (6,90 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,03 (2H, s), 8,03-8,07 (2H, m), 11,89 (1H, s ancho).

**b) 7-bromo-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona**

A una solución de 2-bromo-1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (6,70 g) en acetonitrilo (130 mL) se le añadió carbonato de potasio (4,23 g) a 0°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se aciduló con ácido clorhídrico 1 N a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (3,41 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,99 (2H, s), 7,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,2 Hz).

**c) 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol**

A una solución de 7-bromo-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona (3,40 g) en THF (50 mL)-metanol (5 mL) se le añadió borohidruro de sodio (0,78 g) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma temperatura y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,30 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,35 (1H, dd, J = 10,3, 3,2 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,3, 7,0 Hz), 5,36 (1H, td, J = 6,3, 3,2 Hz), 5,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,1, 0,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,1 Hz).

**d) acetato de 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

A una solución de 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (3,29 g), DMAP (322 mg) y trietilamina (4,6 mL) en THF (35 mL) se le añadió gota a gota anhídrido acético (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,18 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,04 (3H, s), 4,64 (1H, dd, J = 11,4, 2,5 Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 6,7, 2,4 Hz), 7,48-7,51 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz).

**e) acetato de 7-(benciltio)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

Una mezcla de acetato de 7-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (3,17 g), bencilmercaptano (1,7 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (498 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (629 mg), DIPEA (4,7 mL) y tolueno (30 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 3 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,95 g).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03 (3H, s), 4,28 (2H, s), 4,55-4,63 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 6,19 (1H, dd, J = 6,6, 2,3 Hz), 7,23-7,37 (7H, m).

**f) acetato de 5-cloro-7-(clorosulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

Se añadió NCS (4,69 g) a una solución de acetato de 7-(benciltio)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (2,94 g) en ácido acético (27 mL)-agua (9 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,53 g).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03 (3H, s), 4,50-4,59 (1H, m), 4,62-4,71 (1H, m), 6,17 (1H, dd, J = 6,6, 2,1 Hz), 7,41-7,43 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,5 Hz).

**g) acetato de 5-cloro-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

A una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (1,13 g) en piridina (15 mL) se le añadió una solución de acetato de 5-cloro-7-(clorosulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (2,52 g) en THF (5 mL) a 70°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (2,46 g).

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,05 (3H, s), 4,62 (1H, dd, J = 11,4, 2,4 Hz), 4,70-4,79 (1H, m), 4,86 (1H, s), 6,24 (1H, dd, J = 6,5, 2,3 Hz), 7,13-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 10,46 (1H, s).

**h) acetato de 7-(N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

25 Una mezcla de acetato de 5-cloro-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (290 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (50,0 mg), DIPEA (2 mL), yoduro de cobre(I) (25,8 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (195 mg) y DMSO (3 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (254 mg).

30 MS: [M-H]-519,1.

**i) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

35 A una solución de acetato de 7-(N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (253 mg) en metanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (137 mg).

40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,28-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,13-7,27 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (2H, s), 10,37 (1H, s).

**Ejemplo 162****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-sulfonamida****a) 3-amino-5-cloropiridin-2-ol**

5 Una mezcla de 5-cloro-3-nitropiridin-2-ol (30,0 g), hierro (14,5 g), cloruro de amonio (46,5 g) y etanol/agua (300 mL, 3/1, v/v) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (20,0 g).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 145,3.

**b) 5-cloro-2-hidroxipiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo**

10 Una mezcla de 3-amino-5-cloropiridin-2-ol (20,0 g), dicarbonato de di-terc-butilo (33,4 g), DMAP (848 mg), trietilamina (14,0 g) y DCM (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (9,50 g).

MS: [M+Na]<sup>+</sup> 267,1.

**c) 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo**

15 Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxipiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (22,0 g), ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (16,4 g), carbonato de potasio (37,3 g) y DMF (200 mL) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (18,0 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS: [M+H]<sup>+</sup> 295,2.

**d) 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-amina**

20 Una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (18,0 g), TFA (20 mL) y DCM (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,61 g).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 194,6.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,66 (2H, s ancho), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, t, J = 51,2 Hz).

30 RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 114,90 (t, J = 253,0 Hz), 120,27, 127,15, 129,18, 134,09, 144,70.

**e) 3-(benciltio)-5-cloro-2-(difluorometoxi)piridina**

35 Se añadió gota a gota nitrito de pentilo (0,293 mL) a una solución de 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-amina (195 mg) y disulfuro de 1,2-dibencilo (296 mg) en acetonitrilo (2,1 mL) a 80°C. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto purificado bruto del compuesto del título (109 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS: [M+H]<sup>+</sup> 302,0.

**f) cloruro de 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-sulfonilo**

40 Se añadió NCS (289 mg) a una solución de 3-(benciltio)-5-cloro-2-(difluorometoxi)piridina (109 mg) en ácido acético (0,62 mL)-agua (0,20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (58 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

**g) 5-cloro-2-(difluorometoxi)-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**

45 Se añadió cloruro de 5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-sulfonilo (58 mg) a una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (32 mg) en piridina (0,50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (2 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un

producto bruto purificado del compuesto del título (52 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS: [M-H]<sup>-</sup> 393,1.

**h) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(difluorometoxi)piridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fostina)dicloropaladio(II) (4,5 mg), 5-cloro-2-(difluorometoxi)-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida (53 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (39 mg), trietilamina (0,19 mL) y yoduro de cobre(I) (2,6 mg) en DMSO (0,48 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (NH<sub>2</sub>, metanol/acetato de etilo) para eluir un subproducto. Se añadió gel de sílice que soportaba el compuesto del título a acetato de etilo (20 mL), ácido acético (4 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y el gel de sílice del filtro se trató 4 veces con acetato de etilo/ácido acético (6 mL/1,2 mL) para eluir el producto objetivo. El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13-7,22 (1H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,49-8,00 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (2H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,75 (1H, s).

**Ejemplo 163**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

**a) 5-yodo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina**

A una solución de 2-cloro-5-yodopirimidina (100 mg) en 2-metoxietanol (3 mL) se le añadieron 1-metil-1H-pirazol-4-amina (53 mg) y TFA (0,064 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (74 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,79 (3H, s), 7,44 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,55 (2H, s), 9,61 (1H, s).

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (77 mg), dicloruro de 5-yodo-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (74 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (11 mg), carbonato de cesio (291 mg) y DMSO (2 mL) se agitó a 120°C durante 16 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (28 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,15-7,27 (1H, m), 7,33 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,91 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,60 (2H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,02 (1H, s), 10,84 (1H, s ancho).

**Ejemplo 165**

**N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida**

**a) 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina**

Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-piridinamina (5,0 g), dietilacetal de bromoacetoaldehído (7,3 mL), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (498 mg) y etanol (20 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (4,71 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,68 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,8 Hz).

10 **b) 8-(benciltio)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina**

Una mezcla de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (2,50 g), bencilmercaptano (1,40 mL), tris(dibencildenacetona)dipaladio (0) (248 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (298 mg), DIPEA (3,8 mL) y tolueno (20 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar una materia insoluble y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,01 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,47 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,22-7,39 (3H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1,9 Hz).

15 **c) ácido 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfónico**

A una mezcla de 8-(benciltio)-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (1,50 g), ácido acético (15 mL) y agua (5 mL) se le añadió NCS (3,0 g) poco a poco a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua/acetato de etilo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (438 mg).

20 MS: [M+H]<sup>+</sup> 266,9.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,40 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**d) cloruro de 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonilo**

Una mezcla de ácido 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfónico (250 mg), DMF (0,3 mL) y cloruro de tionilo (3 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (135 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 284,9.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, s), 9,13 (1H, d, J = 1,9 Hz).

35 **e) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida**

A una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (98 mg) en piridina (3 mL) se le añadió una solución de cloruro de 3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonilo (124 mg) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto purificado. El producto bruto purificado obtenido del compuesto del título se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (64 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,06-7,16 (1H, m), 7,22 (1H, td, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,29 (2H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, s), 8,42 (2H, s), 8,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,66 (1H, s ancho).

**Ejemplo 168**

50 **5-cloro-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

**a) acetato de 5-cloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo**

A una solución de acetato de 3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo (1,80 g) y cloruro de cobre(II) (0,92 g) en DMF (5 mL)-acetonitrilo (20 mL) se le añadió gota a gota nitrito de amilo (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (1,01 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,10 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,45 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,11 (1H, s), 10,50 (1H, s).

**b) 5-cloro-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida**

Una mezcla de acetato de 5-cloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2-metoxibencilo (250 mg), ciclopropilamina (53 mg), DIEPA (0,16 mL) y acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1 mL) a la solución obtenida a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (207 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,52-0,63 (2H, m), 0,77 (2H, d, J = 5,1 Hz), 2,69-3,00 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,18-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22-9,03 (2H, m), 10,35 (1H, s).

**Ejemplo 171**

**25 N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

**a) cloruro de 2,5-dicloropiridin-3-sulfonilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,75 mL) a agua (50,4 mL) a 0°C durante 30 min. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de cobre(I) (99 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió a 0°C para proporcionar la mezcla de reacción A. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (759 mg) en agua (3,06 mL) a una mezcla de 2,5-dicloropiridin-3-amina (1,63 g) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min para proporcionar la mezcla B. La mezcla B se añadió gota a gota a la mezcla de reacción A mencionada anteriormente a 0°C durante 30 min. La mezcla obtenida se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 min y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,85 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,6 Hz).

**b) 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de cloruro de 2,5-dicloropiridin-3-sulfonilo (271 mg), 3-etinil-2,4-difluoroanilina (153 mg) y piridina (2,42 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió tolueno (3 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (292 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,85 (1H, s), 7,17 (1H, td, J = 9,0, 1,2 Hz), 7,36 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,98 (1H, s ancho).

**c) 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

45 Una mezcla de 2,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida (116 mg), solución acuosa de metilamina al 40% (0,276 mL) y THF (2,59 mL) se agitó con irradiación de microondas a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (116 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa. MS: [M+H]<sup>+</sup> 358,0.

**d) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida (114 mg), 5-yodopirimidin-2-amina (92 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fostfina)dicloropaladio(II) (11 mg), yoduro de cobre(I) (6,0 mg), trietilamina (0,45 mL) y DMSO (1,14 mL) se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente,

5 la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se sometió a DMSO/metanol. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (46,9 mg).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  2,91 (3H, d,  $J$  = 4,7 Hz), 6,61-6,69 (1H, m), 7,16-7,35 (4H, m), 7,70 (1H, d,  $J$  = 2,6 Hz), 8,34 (1H, d,  $J$  = 2,4 Hz), 8,44 (2H, s), 10,54 (1H, s).

**Ejemplo 173****N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-1-benzofuran-7-sulfonamida****a) 5-cloro-2,3-dihidrobenzofurano**

15 Una mezcla de 2,3-dihidrobenzofurano (2,00 g), NCS (2,70 g), ácido acético (2,0 mL) y acetonitrilo (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,28 g).

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3,18 (2H, t,  $J$  = 8,8 Hz), 4,54 (2H, t,  $J$  = 8,7 Hz), 6,76 (1H, dd,  $J$  = 8,5, 0,3 Hz), 7,10 (1H, ddt,  $J$  = 8,4, 2,3, 0,8 Hz), 7,27 (1H, dt,  $J$  = 2,1, 1,1 Hz).

**b) cloruro de 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonilo**

25 Se añadió 5-cloro-2,3-dihidrobenzofurano (2,22 g) a ácido clorosulfónico (4 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,17 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3,15 (2H, t,  $J$  = 8,9 Hz), 4,55 (2H, t,  $J$  = 8,8 Hz), 7,23 (1H, dt,  $J$  = 2,3, 1,1 Hz), 7,27-7,32 (1H, m).

**c) cloruro de 5-clorobenzofuran-7-sulfonilo**

35 Una mezcla de cloruro de 5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-sulfonilo (1,00 g), NBS (842 mg), peróxido de benzoilo (96 mg) y clorobenceno (15 mL) se agitó a 1000°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (656 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  6,95 (1H, d,  $J$  = 2,2 Hz), 7,46 (1H, dd,  $J$  = 2,2, 0,4 Hz), 7,71 (1H, d,  $J$  = 2,3 Hz), 8,09 (1H, d,  $J$  = 2,2 Hz).

**d) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

40 A una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (102 mg) en piridina (3 mL) se le añadió una solución de cloruro de 5-clorobenzofuran-7-sulfonilo (100 mg) en THF (0,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (39 mg).

45 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7,11 (1H, d,  $J$  = 2,3 Hz), 7,13-7,26 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,56 (1H, d,  $J$  = 2,1 Hz), 8,09 (1H, d,  $J$  = 2,1 Hz), 8,19 (1H, d,  $J$  = 2,3 Hz), 8,41 (2H, s), 10,72 (1H, s).

**Ejemplo 174****5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida****a) 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

5 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (359 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (74 mg), DIPEA (2,62 mL), yoduro de cobre(I) (38 mg), 2-cloro-5-yodopirimidina (313 mg) y DMSO (2,84 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (393 mg). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS: [M+H]<sup>+</sup> 471,0.

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

15 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), trans-4-aminociclohexanol (48,9 mg), DIPEA (0,074 mL) y acetonitrilo (1,12 mL) se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (64,6 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18-1,38 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,24-7,36 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 25 8,40-8,53 (3H, m), 10,45 (1H, s).

**Ejemplo 175****5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida**

30 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida (100 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (31,9 mg), DIPEA (0,074 mL) y acetonitrilo (1,11 mL) se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (64,6 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,46 (1H, dt, J = 10,7, 5,6 Hz), 3,89-4,08 (5H, m), 4,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,12-7,21 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,44-8,52 (3H, m), 10,45 (1H, s).

**Ejemplo 176****2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida****a) 3-(benciltio)-2,5-diclorobenzoato de etilo**

40 Se añadió nitrito de amilo (8 mL) gota a gota a una solución de 3-amino-2,5-diclorobenzoato de etilo (5,0 g) y disulfuro de 1,2-dibencílo (6,32 g) en acetonitrilo (60 mL) a 70°C. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Se repitió la misma reacción 4 veces en total, y las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (9,81 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, s), 7,25-7,39 (3H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,4 Hz).

**b) (3-(benciltio)-2,5-diclorofenil)metanol**

A una solución de cloruro de calcio (6,37 g) en etanol (70 mL) se le añadió borohidruro de sodio (4,35 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-(benciltio)-2,5-diclorobenzoato de etilo (9,80 g) en THF (70 mL), y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un producto bruto purificado del compuesto del título (8,42 g). El producto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,37 (2H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,57 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,26-7,38 (5H, m), 7,41-7,46 (2H, m).

**c) acetato de 3-(benciltio)-2,5-diclorobencilo**

A una solución de (3-(benciltio)-2,5-diclorofenil)metanol (8,41 g), DMAP (0,687 g) y trietilamina (8 mL) en THF (70 mL) se le añadió gota a gota anhídrido acético (3,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (8,15 g).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,10 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,11 (2H, s), 7,24-7,40 (4H, m), 7,41-7,49 (3H, m).

**d) acetato de 2,5-dicloro-3-(clorosulfonil)bencilo**

20 Se añadió NCS (12,7 g) a una solución de acetato de 3-(benciltio)-2,5-diclorobencilo (8,13 g) en ácido acético (40 mL)-THF (10 mL)-agua (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,50 g).

25 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,12 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,8 Hz).

**e) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo**

A una solución de 3-etinil-2,4-difluoroanilina (3,30 g) en piridina (30 mL) se le añadió una solución de acetato de 2,5-dicloro-3-(clorosulfonil)bencilo (7,50 g) en THF (10 mL) a 70°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (7,46 g).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (3H, s), 4,86 (1H, s), 5,22 (2H, s), 7,13-7,22 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 7,88-7,91 (1H, m), 10,78 (1H, s).

**f) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo**

35 Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (1,45 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (246 mg), DIPEA (9 mL), yoduro de cobre(I) (127 mg), 2-cloro-5-yodopirimidin-2-amina (1,04 g) y DMSO (10 mL) se agitó con irradiación de microondas a 60°C durante 1 hora. Se repitió la misma reacción dos veces en total, se combinaron las mezclas de reacción, se enfriaron a temperatura ambiente, se diluyeron con agua y acetato de etilo y se eliminó por filtración una materia insoluble. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (2,60 g).

40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,12 (3H, s), 5,23 (2H, s), 7,21-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,86-7,93 (2H, m), 9,03 (2H, s), 10,89 (1H, s).

**g) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((2-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-****50 -il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), hidrocloruro de trans-4-aminociclohexanol (125 mg), DIPEA (0,20 mL) y THF (4 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La

mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (243 mg).MS: [M+H]<sup>+</sup> 625.1.

**h) 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencílo (243 mg) en metanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (103 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,14-1,40 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,61-3,78 (1H, m), 4,51-4,59 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,13-7,22 (1H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,83 (2H, m), 8,40-8,54 (2H, m), 10,72 (1H, s).

**Ejemplo 177**

**2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

**a) acetato de 3-(N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,5-diclorobencílo**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencílo (4,50 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (765 mg), DIPEA (27 mL), yoduro de cobre(I) (395 mg), 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (2,36 g) y DMSO (30 mL) se agitó con radiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y se eliminó una materia insoluble por filtración. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (2,78 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,12 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,18-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,69-8,04 (4H, m), 8,44 (1H, s), 10,86 (1H, s).

**b) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencílo**

A una solución de acetato de 3-(N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,5-diclorobencílo (2,45 g) y cloruro de cobre(II) (1,25 g) en DMF (5 mL)-acetonitrilo (20 mL) se le añadió gota a gota nitrito de amilo (1,9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (1,28 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (3H, s), 5,22 (2H, s), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 1,5 Hz), 7,48 (1H, td, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 9,11 (1H, s), 10,95 (1H, s ancho).

**c) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencílo**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencílo (300 mg), DIPEA (0,2 mL), hidrocloruro de trans-4-aminociclohexanol (125 mg) y THF (4 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (207 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 626.0.

**d) 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((3-(trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo (275 mg) en metanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (172 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1,25-1,44 (4H, m), 1,79-1,96 (4H, m), 3,37-3,48 (1H, m), 3,63-3,96 (1H, m), 4,57 (1H, s ancho), 4,63 (2H, d,  $J$  = 4,9 Hz), 5,75 (1H, t,  $J$  = 5,6 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, td,  $J$  = 8,9, 6,0 Hz), 7,78-7,84 (2H, m), 8,04-8,67 (2H, m), 10,79 (1H, s).

**Ejemplo 178**

**2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

**a) acetato de (R)-2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (62 mg), DIPEA (0,2 mL) y THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (279 mg).

MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  586,1.

**b) 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

A una solución de acetato de (R)-2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo (279 mg) en metanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (139 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1,15-1,19 (3H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,44-3,55 (1H, m), 3,87-4,31 (1H, m), 4,63 (2H, d,  $J$  = 5,2 Hz), 4,77 (1H, s ancho), 5,75 (1H, t,  $J$  = 5,6 Hz), 7,19-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, td,  $J$  = 8,9, 5,9 Hz), 7,78-7,83 (2H, m), 7,83-8,45 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,79 (1H, s).

**Ejemplo 179**

**2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

**a) acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), oxetan-3-amino (60 mg), DIPEA (0,2 mL) y THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (277 mg). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  584,0.

**b) 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

A una solución de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)sulfamoil)bencilo (277 mg) en metanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio

(1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (175 mg).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, d, J = 4,3 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,89-5,17 (1H, m), 5,75 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,18-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,75-7,87 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,80-9,52 (1H, m), 10,80 (1H, s).

#### Ejemplo 180

10 **2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (62 mg), DIPEA (0,2 mL) y THF (4 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (4 mL) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a la solución obtenida a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (209 mg).

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,6, 5,3 Hz), 3,95-4,08 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,76 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,22 (1H, m), 7,27 (1H, td, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,83 (2H, m), 8,47 (2H, s ancho), 10,73 (1H, s ancho).

Agitando una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), (S)-2-aminopropan-1-ol (82 mg), DIPEA (0,2 mL) y THF (3 mL) a 60°C durante 6 h y tratando la mezcla de reacción obtenida de la misma manera que anteriormente, se obtuvo un isómero del Ejemplo 180, 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (Ejemplo 180a; 235 mg).

- 30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,26-3,38 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,72 (1H, s ancho), 5,76 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,13-7,33 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,76-7,85 (2H, m), 8,47 (2H, s ancho), 10,74 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 181

25 **2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida**

Una mezcla de acetato de 2,5-dicloro-3-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)bencilo (300 mg), oxetan-3-amina (60 mg), DIPEA (0,2 mL) y THF (4 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (4 mL) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,5 mL) a la solución obtenida a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (243 mg).

- 40 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,53 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,88-5,03 (1H, m), 5,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,14-7,23 (1H, m), 7,29 (1H, td, J = 8,8, 5,9 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 6,0 Hz), 10,73 (1H, s).

#### Ejemplo 182

45 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

**a) 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

50 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida (321 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (66 mg), DIPEA (2,35 mL), yoduro de cobre(I) (34 mg), 2-cloro-5-yodopirimidina (280 mg) y DMSO (2,55 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para

proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (256 mg).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,91 (3H, d, J = 4,5 Hz), 6,62-6,70 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,41 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,03 (2H, s), 10,62 (1H, s ancho).

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

10 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida (128 mg), trans-4-aminociclohexanol (62,7 mg), DIPEA (0,095 mL) y acetonitrilo (1,4 mL) se agitó a 60°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (49,5 mg).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,14-1,39 (4H, m), 1,75-1,93 (4H, m), 2,87 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,28-3,46 (2H, m), 3,60-3,76 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,85 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,10-7,23 (2H, m, J = 6,2 Hz), 7,63-7,68 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,43 (2H, s ancho).

**Ejemplo 183**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida**

25 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida (128 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (40,9 mg), DIPEA (0,095 mL) y acetonitrilo (1,4 mL) se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contenía TFA al 0,1%). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (86,7 mg).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,90 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,6, 5,5 Hz), 3,94-4,07 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,82-6,91 (1H, m), 7,00-7,11 (1H, m), 7,24 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, s ancho), 10,55 (1H, s ancho).

**Ejemplo 184**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

35 **a) acetato de 5-cloro-7-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

40 Una mezcla de acetato de 5-cloro-7-(N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (2,44 g), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (421 mg), DIPEA (16 mL), yoduro de cobre(I) (217 mg), 2-cloro-5-yodopirimidina (1,65 g) y DMSO (16 mL) se agitó con irradiación de microondas a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (2,33 g).

45 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03 (3H, s), 4,60-4,69 (1H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 6,4, 2,3 Hz), 7,21-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,04 (2H, s), 10,56 (1H, s).

**b) acetato de 5-cloro-7-(N-(2,4-difluoro-3-((2-((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

50 Una mezcla de acetato de 5-cloro-7-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (600 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (125 mg), DIPEA (0,4 mL) y THF (6 mL) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (628 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 579.1.

5    **c) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

A una solución de acetato de 5-cloro-7-(N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (628 mg) en metanol (5 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (417 mg).

10    RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,26-3,38 (1H, m), 3,46 (1H, dt, J = 10,7, 5,5 Hz), 3,94-4,09 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,8 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,39 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,11-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (2H, s ancho), 10,37 (1H, s).

**Ejemplo 185**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

20    **a) acetato de 5-cloro-7-(N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo**

Una mezcla de acetato de 5-cloro-7-(N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (600 mg), trans-4-aminociclohexanol (192 mg), DIPEA (0,4 mL) y THF (6 mL) se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (538 mg).

MS: [M+H]<sup>+</sup> 619.1.

30    **b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida**

35    A una solución de acetato de 5-cloro-7-(N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo (538 mg) en metanol (5 mL) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (363 mg).

40    RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17-1,37 (4H, m), 1,77-1,94 (4H, m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,2, 3,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,12-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (2H, d, J = 12,2 Hz), 10,37 (1H, s).

**Ejemplo 186**

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico que no tiene configuración absoluta del radical de anillo de dihidrobenzofurano)**

45    La 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (150 mg) se resolvió ópticamente mediante HPLC (CHIRALPAC AD, fase móvil: hexano/2-propanol (450/550, v/v)), la fracción del pico eluido anteriormente se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (43,5 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,94-4,09 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,11-7,31 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,47 (2H, s ancho), 10,37 (1H, s).

##### 5 Ejemplo 187

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico que no tiene configuración absoluta del radical de anillo de dihidrobenzofurano)**

En la etapa de resolución óptica mostrada en el Ejemplo 186, la fracción del pico eluido más tarde se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (60,3 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,42-3,52 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,12-7,29 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,47 (2H, s ancho), 10,37 (1H, s).

##### Ejemplo 188

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

**a) 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 2-cloro-5-yodopirimidina (225 mg), 5-cloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (265 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (58 mg), yoduro de cobre(I) (30 mg), DIPEA (2,1 mL) y DMSO (2,1 mL) se agitó con irradiación de microondas a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (307 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77 (3H, s), 7,23 (1H, td, J = 8,9, 1,4 Hz), 7,41 (1H, td, J = 9,0, 6,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,02 (2H, s), 10,91 (1H, s ancho).

**b) 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (70 mg), trans-4-aminociclohexanol (32 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitrilo (3 mL) y THF (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (63 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11-1,41 (4H, m), 1,73-1,95 (4H, m), 2,76 (3H, s), 3,31-3,47 (1H, m), 3,58-3,79 (1H, m), 4,56 (1H, s ancho), 7,15-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35-8,56 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

##### Ejemplo 189

**5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (70 mg), (R)-2-aminopropan-1-ol (24 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitrilo (3 mL) y THF (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,76 (3H, s), 3,23-3,54 (2H, m), 3,91-4,10 (1H, m), 4,72 (1H, s ancho), 7,15-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 8,9, 6,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (2H, s ancho), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

#### Ejemplo 190

5 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico)**

La 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-

benzofuran-7-sulfonamida (150 mg) se resolvió ópticamente mediante SFC (CHIRALCEL AD-H, fase móvil: CO<sub>2</sub>/metanol (600/400, v/v)), y la fracción del pico eluida antes se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (44,5 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13-1,39 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,63-3,78 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,27-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,10-7,30 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (2H, d, J = 11,6 Hz), 10,37 (1H, s).

#### Ejemplo 191

5 **5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico)**

En la etapa de resolución óptica mostrada en el Ejemplo 190, la fracción del pico eluida más tarde se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con acetato de etilo/IPE y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50,8 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13-1,40 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 3,64-3,78 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 10,3, 3,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 5,27-5,38 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,10-7,30 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,47 (2H, d, J = 11,2 Hz), 10,37 (1H, s).

#### Ejemplo 192

**N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamida**

**a) 4-(benciltio)-6-cloro-1-metil-1H-indazol**

Una mezcla de 4-bromo-6-cloro-1H-indazol (740 mg), yodometano (0,23 mL), carbonato de cesio (1,34 g), THF (12 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar una materia insoluble y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar una mezcla (735 mg) de 4-bromo-6-cloro-1-metil-1H-indazol y 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-indazol. Una mezcla de esta mezcla (730 mg), bencilmercaptano (0,40 mL), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (68 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (83 mg), DIPEA (1,10 mL) y tolueno (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar una materia insoluble y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (592 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,01 (3H, s), 4,44 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,21-7,37 (3H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 1,0 Hz).

**b) cloruro de 6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-sulfonilo**

A una suspensión de 4-(benciltio)-6-cloro-1-metil-1H-indazol (205 mg), ácido acético (6 mL) y agua (1,5 mL) se le añadió NCS (410 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (176 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,03 (3H, s), 7,27 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 1,7, 0,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 0,9 Hz).

**c) N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamida**

A una solución de 5-((3-amino-2,6-difluorofenil)etinil)-N-(4-metoxibencíl)pirimidin-2-amina (90 mg) en piridina (3 mL) se le añadió cloruro de 6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-sulfonilo (78 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró para proporcionar un residuo.

5 Al residuo se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (91 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,10 (3H, s), 7,11-7,28 (2H, m), 7,30 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 1,6, 1,0 Hz), 8,40 (2H, s), 10,70 (1H, s).

**Ejemplo 193****5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida**

15 Una mezcla de 5-cloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida (70 mg), (S)-2-aminopropan-1-ol (26 mg), DIPEA (0,08 mL), acetonitrilo (3 mL) y THF (3 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/IPE para proporcionar el compuesto del título (56 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,77 (3H, s), 3,24-3,54 (2H, m), 3,91-4,11 (1H, m), 4,72 (1H, s ancho), 7,15-7,26 (1H, m), 7,32 (1H, td, J = 8,9, 5,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (2H, s ancho), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,82 (1H, s).

25 Los compuestos de los Ejemplos 39-104, 113-122, 132-135, 139, 142-144, 146-148, 151-152, 154-157, 160-161, 164, 166-167, 169-170, 172, 194-196 en las siguientes Tablas se produjeron de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente, o un método análogo a los mismos. Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes Tablas. En las Tablas, MS muestra el valor medido.

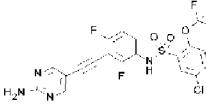
[Tabla 1-1]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
1	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	509,1
2	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	457,9 460,0
3	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	433,8
4	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-dicloro-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	485,0 485,0 485,1

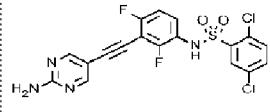
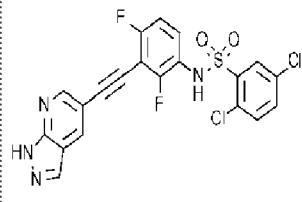
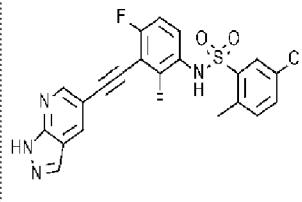
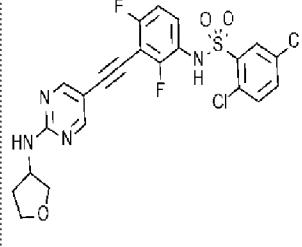
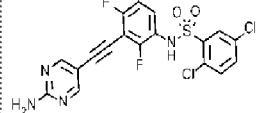
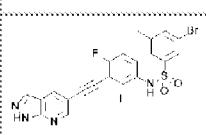
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
5	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	476,1
6	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	489,0

[Tabla 1-2]

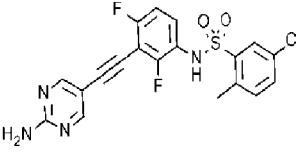
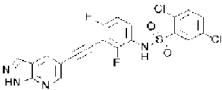
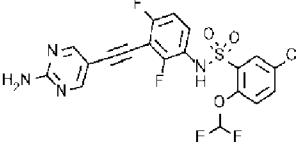
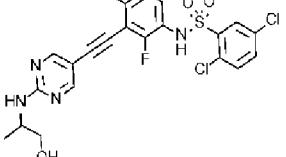
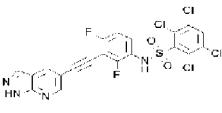
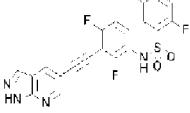
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
7	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		AcOH	452,0 449,9 452,1 452,0
8	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	487,1
9	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	463,1
10	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	479,1
11	2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	495,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
12	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometoxi)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	505,0

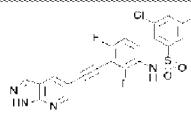
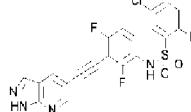
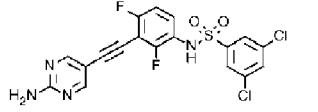
[Tabla 1-3]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
13	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	455,0
14	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	479,0 477,0 477,0
15	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	456,8
16	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	525,2
17	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		base/ácido libres	455,0 452,9
18	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-5-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	503,0 501,1

[Tabla 1-4]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
19	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	435,0
20	2,3,5-tricloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	510,9
21	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(difluorometoxi)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	487,0
22	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	513,1
23	2,3,5,6-tetracloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	547,0
24	5-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	505,0

[Tabla 1-5]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
25	3,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		2CF <sub>3</sub> COOH	351,2
26	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	477,1 477,1
27	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	463,0

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
28	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	452,9
29	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-cianobencenosulfonamida		CF3COOH	513,1
30	2,5-dicloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	444,0

[Tabla 1-6]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
31	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	449,1
32	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	553,1
33	3,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	507,0
34	2,5-dicloro-N-(3-((2,4-diaminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	470,0
35	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-cloro-5-(trifluorometil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	489,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
36	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	499,1

[Tabla 1-7]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
37	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	469,0
38	2,3-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	479,1
39	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	469,0
40	2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	459,1
41	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	541,2
42	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-(trifluorometil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	557,1

[Tabla 1-8]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
43	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	497,1
44	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	527,2
45	2,6-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	479,0
46	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	472,9
47	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	539,2
48	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	475,0

[Tabla 1-9]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
49	5-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	519,1 519,0
50	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-2-hidroxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	513,1
51	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	513,1
52	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	497,1
53	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fluorobencenosulfonamida		CF3COOH	505,1
54	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-metilciclopropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	509,1

[Tabla 1-10]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
55	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2-fluoro-5-metilbencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	443,2
56	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-2-hidroxipropil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	513,1
57	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(trans-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		2CF <sub>3</sub> COOH	540,2
58	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	527,2
59	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,5-difluorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	447,1
60	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroximetil)ciclopropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	525,1

[Tabla 1-11]

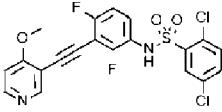
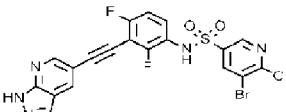
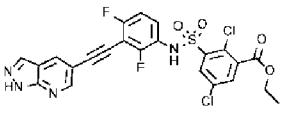
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
61	N-(3-((5-aminopirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	455,0
62	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	448,8
63	2,5-Dicloro-N-(3-((2-((ciclopropilmethyl)-amino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	509,1
64	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((cis-4-hidroxipirrolidin-3-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		2CF <sub>3</sub> COOH	540,2
65	2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-6-metilbencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	459,2
66	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)-fenil)bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	527,2

[Tabla 1-12]

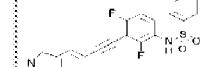
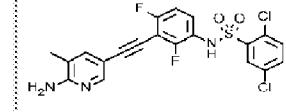
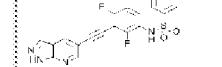
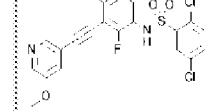
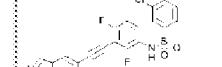
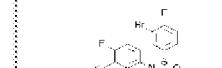
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
67	2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclopentilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	523,2
68	N-((3-((2,5-diclorofenil)-sulfonil)amino)-2,6-difluorofenil)-etinil)piridin-2-il)acetamida		CF3COOH	495,9
69	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida		CF3COOH	447,1
70	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida		CF3COOH	506,0
71	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metoxi-5-(trifluorometil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	485,2
72	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	519,0

[Tabla 1-13]

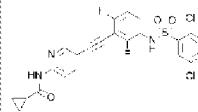
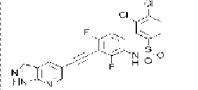
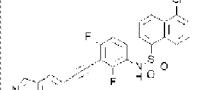
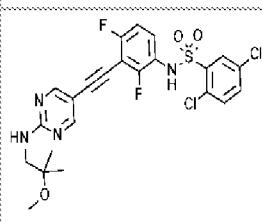
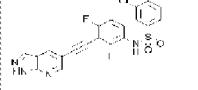
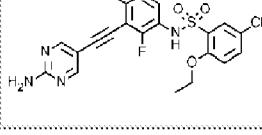
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
73	N-(3-((6-amino-5-fluoropiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF3COOH	472,0
74	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isobutilamino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	511,1
75	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	510,0

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
76	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((4-metoxipiridin-3-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	469,0
77	5-bromo-6-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	522,0
78	2,5-dicloro-3-((2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil)benzoato de etilo		base/ácido libres	551,0

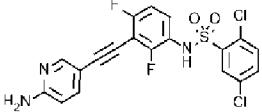
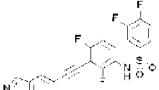
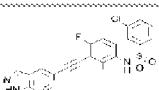
[Tabla 1-14]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
79	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-difluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	447,1
80	N-(3-((6-amino-5-metilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	468,0
81	4-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	505,1
82	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((5-metoxipiridin-3-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	469,1
83	3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	463,0
84	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	505,0

[Tabla 1-15]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
85	N-(5-((3-((2,5-diclorofenil)sulfonil)-amino)-2,6-difluorofenil)etinil)-piridin-2-il)-ciclopropanocarboxamida		CF <sub>3</sub> COOH	520,0
86	3,4-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	477,1
87	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)-fenil)naftaleno-1-sulfonamida		base/ácido libres	495,1
88	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-metoxi-2-metilpropil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	541,2
89	4-bromo-3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	523,0
90	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-etoxybencenosulfonamida		base/ácido libres	465,2

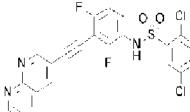
[Tabla 1-16]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
91	N-(3-((6-aminopiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	454,0
92	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	447,1
93	3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	459,2

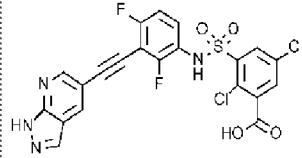
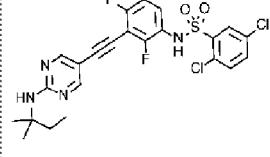
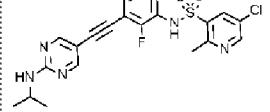
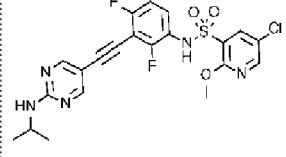
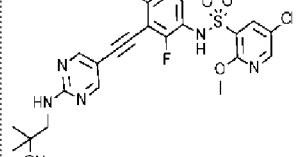
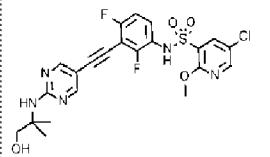
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
94	2,5-dicloro-N-(3-((2-(ciclohexilamino)-pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	537,1
95	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxiciclopentil)metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	553,1
96	4-cloro-2-((2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)benzoato de metilo		base/ácido libres	503,1

[Tabla 1-17]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
97	N-(3-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	468,0
98	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-quinolin-8-sulfonamida		base/ácido libres	462,2
99	2,5-dicloro-3-((2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)sulfamoil)benzamida		base/ácido libres	522,0
100	2,5-Dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-metilciclopentil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	537,2
101	3-cloro-4-ciano-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	470,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
102	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1,8-naftiridin-3-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	490,0

[Tabla 1-18]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
103	Ácido 2,5-dicloro-3-((2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-sulfamoil)benzoico		base/ácido libres	523,0
104	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-metilbutan-2-il)-amino)pirimidin-5-il)eticinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	522,9
105	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)-pirimidin-5-il)eticinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	478,2
106	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(isopropilamino)-pirimidin-5-il)eticinil)fenil)-2-metoxipirimidin-3-sulfonamida		base/ácido libres	494,2
107	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-pirimidin-5-il)eticinil)fenil)-2-metoxipirimidin-3-sulfonamida		base/ácido libres	524,2
108	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)eticinil)fenil)-2-metoxipirimidin-3-sulfonamida		base/ácido libres	524,2

[Tabla 1-19]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
109	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	453,1
110	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	466,0
111	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,5-dimetilbencenosulfonamida		CF3COOH	439,1
112	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2,5-dimetilbencenosulfonamida		CF3COOH	439,1
113	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dimetilbencenosulfonamida		base/ácido libres	439,2
114	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dimetoxybencenosulfonamida		base/ácido libres	471,1

[Tabla 1-20]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
115	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoilo)-4-metoxibenzoato de metilo		base/ácido libres	473,0
116	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	473,0
117	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	444,9

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
118	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-sulfamoil)-4-metoxi-N-metilbenzamida		base/ácido libres	474,2
119	3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-sulfamoil)-4-metoxibenzamida		base/ácido libres	457,9
120	N-(3-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF3COOH	468,0

[Tabla 1-21]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
121	N-(3-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF3COOH	482,0
122	Ácido 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-sulfamoil)-4-metoxibenzoico		base/ácido libres	459,0
123	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	434,0
124	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-4-cloro-2-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	467,9
125	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-cloro-4-fluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	465,9
126	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2-clorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	450,1

[Tabla 1-22]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
127	acetato de 3-((3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo		base/ácido libres	523,1
128	acetato de 3-((3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)sulfamoil)-5-cloro-2-metoxibencilo		base/ácido libres	524,2
129	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	478,9
130	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	482,0
131	N-(3-((5-amino-6-metilpirazin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	495,1
132	5-cloro-N-(3-((2,2-difluoroethyl)amino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	545,1

[Tabla 1-23]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
133	5-cloro-N-(3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	506,1
134	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(hidroximetil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	449,9

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
135	N-(5-((3-(((2,5-diclorofenil)sulfonil)-amino)-2,6-difluorofenil)etinil)-pirimidin-2-il)acetamida		base/ácido libres	497,0
136	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(trifluorometil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	487,9
137	5-cloro-N-(3-((2-(etilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	509,2
138	5-cloro-N-(3-((2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	521,1 521,1

[Tabla 1-24]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
139	5-cloro-N-(3-((2-((ciclopropilmetil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	535,2
140	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	537,1 537,2
141	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	551,1
142	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	565,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
143	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	565,1
144	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidofuran-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	565,1

[Tabla 1-25]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
145	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidofuran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	565,1
146	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1
147	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1
148	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1
149	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2-hidroxietil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	525,1 525,2
150	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	539,1 539,0

[Tabla 1-26]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
151	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	567,1
152	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((cis-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1
153	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1 579,1
154	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((1-hidroxiciclopropil)metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	551,1 551,1
155	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((1-hidroxiciclobutil)-metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	565,1
156	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((1-hidroxiciclopentil)metil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1

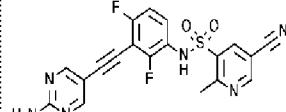
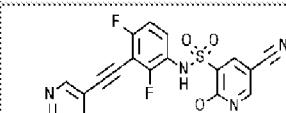
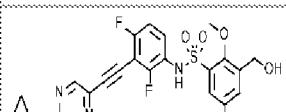
[Tabla 1-27]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
157	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(((2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	579,1

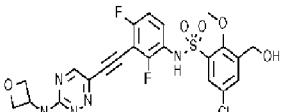
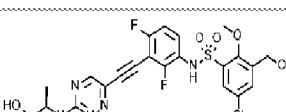
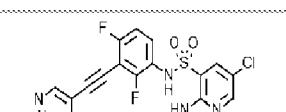
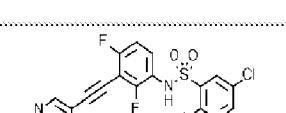
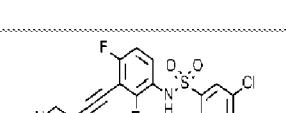
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
158	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	437,0
159	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	479,0
160	N-(3-((3-amino-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	480,0
161	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	508,1
162	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(difluorometoxi)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	485,9

[Tabla 1-28]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
163	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	514,0
164	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	507,1
165	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3,6-dicloroimidazo[1,2-a]piridin-8-sulfonamida		base/ácido libres	494,9

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
166	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-ciano-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	425,0
167	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-ciano-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	443,1
168	5-cloro-N-(3-((3-(ciclopropilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	522,1

[Tabla 1-29]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
169	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	538,2
170	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	540,2
171	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	448,9
172	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-hidroxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	438,0
173	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	461,0

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
174	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	550,1

[Tabla 1-30]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
175	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	510,1
176	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	583,1
177	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	584,1
178	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	544,0
179	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((3-(oxetan-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	542,0
180	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	543,0

5

[Tabla 1-31]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
181	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	541,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
182	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	549,1
183	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	509,2
184	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	537,1
185	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida		base/ácido libres	577,1
186	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico que no tiene configuración absoluta de resto de anillo de benzofuran)		base/ácido libres	537,1

[Tabla 1-32]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
187	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico que no tiene configuración absoluta de resto de anillo de benzofuran)		base/ácido libres	537,1
188	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	534,1
189	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	494,1
190	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico)		base/ácido libres	577,1

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
191	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)-amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-sulfonamida (isómero óptico)		base/ácido libres	577,1
192	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-sulfonamida		base/ácido libres	472,9

[Tabla 1-33]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
193	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	494,1
194	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(pirimidin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	437,9
195	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(pirazin-2-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	437,9
196	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(piridin-3-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	439,0
7a	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	452,0
180a	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2S)-1-hidroxipropan-2-il)amino) pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	543,0

- 5 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 1-105, 107-108, 110, 112-121 en las siguientes Tablas se produjeron de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente, o un método análogo a los mismos. Los compuestos de los Ejemplos de Referencia se muestran en las siguientes Tablas. En las Tablas, MS muestra el valor medido.

[Tabla 2-1]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
1	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	426,1
2	N-(2,4-difluoro-3-((3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etenil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	506,2
3	5-bromo-N-(2-fluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	472,2
4	5-bromo-N-(2-cloro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	488,0
5	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	446,1
6	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida		CF3COOH	495,1

[Tabla 2-2]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
7	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida		CF3COOH	479,2

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
8	5-bromo-N-(4-cloro-2-fluoro-3-(1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	503,9
9	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-2-metilbencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	425,1
10	2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	445,1
11	5-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)-fenil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	490,0
12	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etilnil)-2,4-difluorofenil)-2-(trifluorometoxi)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	468,9

[Tabla 2-3]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
13	2-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	446,1
14	2-ciano-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)-fenil)bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	436,1

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
15	3-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	487,0
16	4-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	446,1
17	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	425,1
18	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-fluorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	429,1

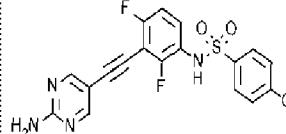
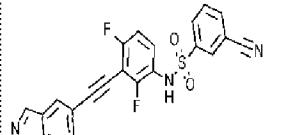
[Tabla 2-4]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
19	3-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	445,1
20	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	401,1
21	6-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	446,0

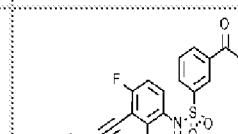
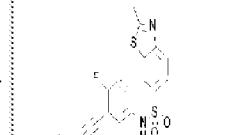
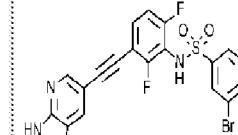
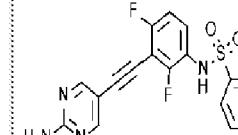
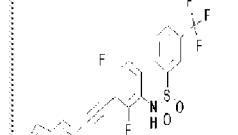
Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
22	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-clorobencenosulfonamida		base/ácido libres	421,1
23	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-clorobencenosulfonamida		base/ácido libres	421,1
24	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-3-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	441,1

[Tabla 2-5]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
25	3-((2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)sulfamoil)-benzoato de metilo		base/ácido libres	469,2
26	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	
27	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)fenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-sulfonamida		base/ácido libres	453,1
28	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	417,1

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
29	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-4-clorobencenosulfonamida		base/ácido libres	421,1
30	3-ciano-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil-bencenosulfonamida		base/ácido libres	436,0

[Tabla 2-6]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
31	3-acetyl-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil-bencenosulfonamida		base/ácido libres	453,1
32	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2-metil-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida		base/ácido libres	480,1
33	5-bromo-N-(2,6-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	488,0
34	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-4-metilbencenosulfonamida		base/ácido libres	401,1
35	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	479,2

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
36	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	429,1

[Tabla 2-7]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
37	3-(difluorometoxi)-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	477,2
38	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-3-(trifluorometoxi)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	495,1
39	N-(2,4-difluoro-3-((3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etilinil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	526,2
40	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-6-metoxipirimidin-3-sulfonamida		base/ácido libres	442,1
41	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF3COOH	411,2
42	N-(2,4-difluoro-3-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etilinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	506,1

[Tabla 2-8]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
43	5-bromo-N-((5-bromopiridin-3-il)sulfonil)-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	
44	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	417,1
45	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	412,1
46	N-(5-((2,6-difluoro-3-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)fenil)etinil)piridin-2-il)acetamida		base/ácido libres	446,1
47	5-bromo-N-(2,4-difluoro-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	490,0
48	4-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	487,1

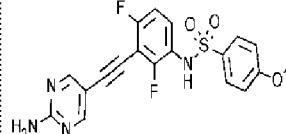
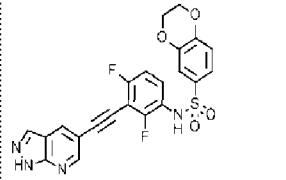
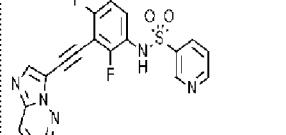
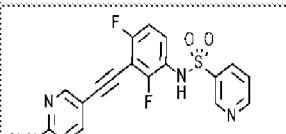
[Tabla 2-9]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
49	N-(2,4-difluoro-3-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-iletinil)fenil)piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	412,1

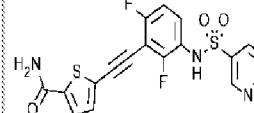
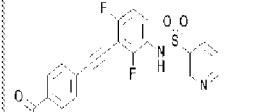
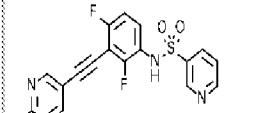
Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
50	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-cromano-6-sulfonamida		base/ácido libres	467,2
51	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazol-4-iletinil)-fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	425,9
52	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida		base/ácido libres	482,1
53	2-((2,6-difluoro-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etinil)-benzamida		CF <sub>3</sub> COOH	414,1
54	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iletinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	412,1

[Tabla 2-10]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
55	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	388,1
56	N-(2,4-difluoro-3-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	505,1

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
57	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-4-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	417,1
58	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonamida		base/ácido libres	469,2
59	N-(2,4-difluoro-3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	412,1
60	N-(3-((6-aminopirimidin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	387,1

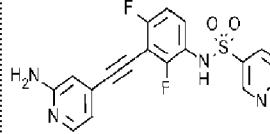
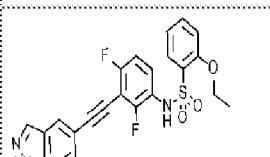
[Tabla 2-11]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
61	5-((2,6-difluoro-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)fenil)etinil)-tiofeno-2-carboxamida		CF3COOH	420,0
62	4-((2,6-difluoro-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)fenil)etinil)-benzamida		CF3COOH	414,1
63	N-(2,4-difluoro-3-((6-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		CF3COOH	386,1

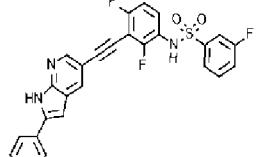
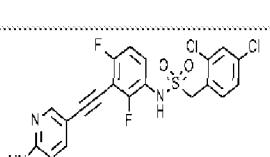
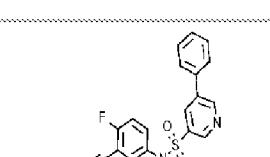
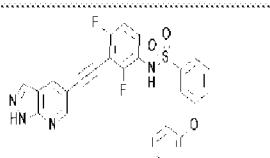
64	N-(2,4-difluoro-3-(piridin-3-iletilnil)-fenil)piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	372,1
65	N-(2,4-difluoro-3-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-iletilnil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	413,1
66	3-((2,6-difluoro-3-((piridin-3-ilsulfonil)amino)-fenil)etinil)-benzamida		CF <sub>3</sub> COOH	414,1

[Tabla 2-12]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
67	N-(3-((2-aminopiridin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	387,1
68	N-(3-((3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	469,1
69	N-(3-((6-aminopiridin-2-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	387,1
70	2,5-dicloro-N-(3-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	456,0

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
71	N-(3-((2-aminopiridin-4-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-piridin-3-sulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	387,1
72	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-2-etoxibencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	455,2

[Tabla 2-13]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
73	N-(2,4-difluoro-3-((2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	504,3
74	1-(2,4-diclorofenil)-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-metanosulfonamida		base/ácido libres	490,9
75	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fenilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	488,1
76	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fenoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	503,1

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
77	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-6-(trifluorometil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	478,0
78	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-piridin-2-sulfonamida		base/ácido libres	412,1

[Tabla 2-14]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
79	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-4'-metilbifenil-4-sulfonamida		base/ácido libres	501,2
80	N-(4-fluoro-3-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	486,1
81	N-(4-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	470,1
82	5-bromo-N-(2-fluoro-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletilnil)fenil)piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	469,9

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
83	N-(2-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	470,1
84	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-1H-indazol-5-sulfonamida		base/ácido libres	451,1

[Tabla 2-15]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
85	3-terc-butil-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	467,2
86	4'-cloro-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bifenil-4-sulfonamida		base/ácido libres	521,1
87	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-bifenil-3-sulfonamida		base/ácido libres	487,1
88	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4'-metilbifenil-3-sulfonamida		base/ácido libres	501,2

89	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-6-fenilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	487,9
90	4-acetyl-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-sulfonamida		base/ácido libres	510,1

[Tabla 2-16]

N.º Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
91	N-(3-((3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-etinil)fenil)-piridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	470,1
92	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida		base/ácido libres	482,1
93	5-((3-amino-2,6-difluorofenil)-etinil)-N-(4-metoxibencil)-pirimidin-2-amina		base/ácido libres	367,1
94	5-bromo-N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-N-metilpiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	504,0
95	3,5-dicloro-N-(3-etinil-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	359,9

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
96	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-sulfonamida		base/ácido libres	465,2

[Tabla 2-17]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
97	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida		base/ácido libres	428,0
98	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-3-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida		base/ácido libres	478,1
99	N-(2,4-difluoro-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iletinil)fenil)-5-fluoropiridin-3-sulfonamida		CF3COOH	430,1
100	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-iletinil)fenil)bencenosulfonamida		CF3COOH	479,0
101	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-iletinil)fenil)bencenosulfonamida		CF3COOH	478,0

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
102	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-iletil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	476,0

[Tabla 2-18]

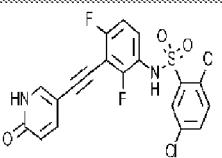
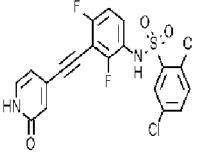
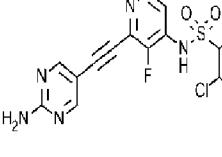
Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
103	N-(3-((6-aminopiridazin-3-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-2,5-diclorobencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	455,0
104	2,5-dicloro-N-(3-((2-cloropirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	471,8
105	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((6-metilpiridin-3-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		CF <sub>3</sub> COOH	453,0
107	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-metilpirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	451,9
108	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-metoxipirimidin-5-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	467,8

[Tabla 2-19]

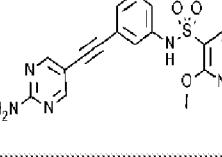
Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
110	5-((3-(((2,5-diclorofenil)sulfonil)amino)-2,6-difluorofenil)etinil)pirimidina-2-carboxamida		base/ácido libres	480,9
112	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-(piridazin-4-iletil)fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	440,0
113	5-((3-(((2,5-diclorofenil)sulfonil)amino)-2,6-difluorofenil)etinil)pirimidin-2-carboxilato de metilo		base/ácido libres	495,9
114	2,5-dicloro-N-(3-((2-cianopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	462,9

[Tabla 2-20]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
115	5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)-2-metoxibencenosulfonamida		base/ácido libres	532,1
116	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-fluoropirimidin-5-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	455,9
117	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((6-metoxipirimidin-3-il)etinil)fenil)bencenosulfonamida		base/ácido libres	469,0

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
118	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	452,9
119	2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etinil)fenil)-bencenosulfonamida		base/ácido libres	454,9
120	N-(2-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,5-diclorobencenosulfonamida		base/ácido libres	438,0

[Tabla 2-21]

Núm. Ej. Ref.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
121	N-(3-((2-aminopirimidin-5-il)etinil)fenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida		base/ácido libres	416,1

## 5 Ejemplo experimental 1

### Ensayo de inhibición de la enzima GCN2

Se midió la actividad inhibidora de la enzima GCN2 de los compuestos de los Ejemplos 1-38, 105-112, 123-126, 129-131, 136-138, 140, 141, 145, 149, 150, 153, 158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173-186, 188-191, 193.

La actividad inhibidora de la enzima GCN2 del compuesto de la presente invención se evaluó utilizando proteína de longitud completa GCN2 humana (número de acceso Q9P2K8.3) adquirida de Carna Biosciences, Inc. La enzima GCN2 se conservó a -70°C y se utilizó.

La actividad inhibidora de la enzima GCN2 del compuesto de prueba se midió mediante el método LanthaScreenTR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) (fabricado por ThermoFisher). Se añadió un compuesto de prueba (6 µM) diluido con un tampón de ensayo (HEPES 20 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, Tween-20 al 0,01%, EGTA 1 mM) en una cantidad de 2 a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (concentración final 3 µM). Después, se añadió una solución de enzima GCN2 diluida con el tampón de ensayo en una cantidad de 2 µl a cada pocillo. La solución de enzima no se añadió a una parte de los pocillos para proporcionar un grupo de control. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una solución de ATP 570 µM que contenía sustrato de proteína fisiológica GFP-EIF2alfa 390 nM (ThermoFisher) en una cantidad de 2 µl. Despues de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió tampón de dilución de TR-FRET (ThermoFisher) que contenía anticuerpo anti-elf2alfa [pSer52] marcado con terbio 4 nM (ThermoFisher) disuelto en el mismo en una cantidad de 2 µl a cada pocillo. Despues de reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, se realizó la medición de fluorescencia de descomposición a lo largo del tiempo en un lector de placas Envision (fabricado

por PerkinElmer). La actividad inhibidora de cada compuesto a una concentración de compuesto de 3  $\mu\text{M}$  se calculó como un valor de actividad relativa con la intensidad de fluorescencia del grupo de control sin adición de la solución enzimática como inhibición del 100%. Sus resultados se muestran en las Tablas 3-1, 3-2.

[Tabla 3-1]

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora	Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
1	100%	26	99%
2	100%	27	95%
3	99%	28	99%
4	100%	29	99%
5	99%	30	98%
6	99%	31	99%
7	100%	32	99%
8	100%	33	98%
9	99%	34	98%
10	99%	35	95%
11	99%	36	99%
12	99%	37	98%
13	99%	38	99%
14	98%	105	100%
15	100%	106	99%
16	100%	107	99%
17	99%	108	99%
18	100%	109	99%
19	98%	110	100%
20	100%	111	97%
21	99%	112	99%
22	99%	123	100%
23	100%	124	100%
24	99%	125	100%

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora	Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
25	99%	126	100%

[Tabla 3-2]

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora	Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
129	99%	173	99%
130	99%	174	99%
131	99%	175	99%
136	99%	176	100%
137	99%	177	100%
138	99%	178	100%
140	99%	179	102%
141	99%	180	103%
145	99%	181	102%
149	99%	182	102%
150	99%	183	103%
153	99%	184	99%
158	99%	185	100%
159	99%	186	100%
162	99%	188	100%
163	100%	189	99%
165	96%	190	99%
168	99%	191	99%
171	100%	193	98%

A partir de los resultados, se aclaró que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de GCN2.

**Ejemplo experimental 2****Ensayo de inhibición de la proliferación celular in vitro**

La actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13-15, 17-20, 23-26, 31, 33, 37, 38, 129, 130, 137, 138, 140, 141, 145, 149, 150, 153, 154, 158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173-193 se evaluó in vitro.

Una suspensión celular (40 µl) (1000 células/pocillo) de la línea celular de osteosarcoma U-2-OS obtenida de ATCC (Colección Americana de Cultivos Tipo) se sembró en una placa 384 utilizando medios de bajo contenido de aminoácidos 5A de McCoy (contenido de aminoácidos 25%). Las células sembradas se incubaron (37°C, CO<sub>2</sub> al 5%) durante la noche a 24 horas como máximo. Cada compuesto de ejemplo se disolvió (10 mM) en DMSO, se suministró a los pocillos utilizando TECAN HP D300 (TECAN), y la placa se incubó durante 72 h (37°C, CO<sub>2</sub> al 5%). Un pocillo sin adición de compuesto se trató de manera similar como grupo de control. Se añadió reactivo de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Celltiter-Glo (marca registrada) (Promega KK) equilibrado a temperatura ambiente (40 µL/pocillo) a las células en cada pocillo antes del tratamiento con compuesto (grupo no tratado) y 72 horas después del tratamiento con compuesto. Después de la incubación durante 10 min, se midió la tasa inhibidora de la proliferación celular mediante la cantidad de ATP que es un marcador de viabilidad celular. La luminiscencia de las células que muestran la cantidad de ATP se midió utilizando ARVO MX (PerkinElmer). Basándose en los valores de luminiscencia del grupo sin tratamiento, el grupo de control sin adición de la solución del compuesto de ejemplo y el grupo de tratamiento con adición del compuesto de ejemplo, se calculó la tasa inhibidora de la proliferación celular (%) del compuesto de prueba a una concentración de compuesto 100 nM mediante la siguiente fórmula y los resultados de la misma se muestran en las Tablas 4-1, 4-2.

Tasa inhibidora (%) = (1-(valor de luminiscencia del grupo con tratamiento - valor de luminiscencia del grupo sin tratamiento) / (valor de luminiscencia del grupo de control - valor de luminiscencia del grupo sin tratamiento)) x 100

[Tabla 4-1]

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
1	66%
2	92%
4	90%
5	91%
7	96%
8	78%
10	63%
13	70%
14	42%
15	75%
17	73%
18	63%
19	87%

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
20	63%
23	72%
24	37%
25	44%
26	41%
31	53%
33	40%
37	45%
38	22%

[Tabla 4-2]

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
129	70%
130	68%
137	75%
138	87%
140	76%
141	75%
145	69%
149	70%
150	77%
153	78%
154	70%
158	43%
159	60%
162	35%
163	88%

Ejemplo Núm.	tasa inhibidora
165	27%
168	57%
171	82%
173	76%
174	83%
175	75%
176	77%
177	72%
178	74%
179	75%
180	76%
181	80%
182	71%
183	77%
184	59%
185	56%
186	43%
187	64%
188	77%
189	79%
190	65%
191	74%
192	43%
193	64%

A partir de los resultados, se aclaró que el compuesto de la presente invención tiene una actividad para inhibir la proliferación de la línea celular de osteosarcoma U-2-OS.

**Ejemplo experimental 3****Ensayo de supresión de la expresión de ATF4 in vitro**

Una suspensión celular (40 µl) (500000 células/pocillo) de la línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM obtenida de la ATCC (Colección Americana de Cultivos Tipo) Se sembró en una placa de 12 pocillos utilizando medio RPMI1640. Las células sembradas se incubaron (37°C, al 5%) durante la noche hasta 24 horas como máximo. Se disolvió L-asparaginasa (Sigma-Aldrich Co. LLC.) en PBS y se trató en cada pocillo hasta una concentración final de 0,1 U/ml. Además, cada compuesto de prueba se disolvió (10 mM) en DMSO, se suministró a los pocillos utilizando TECAN HP D300 (TECAN), y la placa se incubó durante 4 h (37°C, CO<sub>2</sub> al 5%). Un pocillo sin adición de compuesto se trató de manera similar como grupo de control. Utilizando un extracto de proteína (glicerol al 10%, dodecilsulfato de sodio al 1%, Tris-HCl 62,5 mM [pH 7,5], inhibidores de proteasa y fosfatasa [Complete mini y PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC.]), se extrajo la proteína y se sometió a transferencia Western.

La solución de extracto de proteína se sometió a cuantificación de proteínas con el Kit de Ensayo de Proteínas BCA (Thermo Scientific), se sometió a electroforesis en gel de SDS-PAGE al 7,5-15% (DRC) y la proteína en el gel se transfirió a una membrana de PVDF. La membrana se bloqueó con Tampón de Bloqueo Starting Block T20 (PBS) (Thermo Scientific). El anticuerpo contra ATF4 (Cell Signaling) se diluyó 1000 veces con Solución I potenciadora de inmunorreacción Can Get Signal (marca registrada) (Toyobo) y se hizo reaccionar durante la noche a 4°C. Al día siguiente, se diluyó anti-immunoglobulina de conejo conjugada con HRP (Cell Signaling) 5000 veces con Solución II Potenciadora de Inmunorreacción Can Get Signal (marca registrada) (Toyobo) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, se realizó la quimioluminiscencia utilizando ImmunoStar LD (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se midió la intensidad de luminiscencia mediante un analizador de imágenes LAS-3000 (Fuji Film Co., Ltd.). Además, el nivel de expresión de ATF4 se digitalizó cuantificando la intensidad de luminiscencia utilizando Multi Gauge Ver. 3.1 (Fuji Film Co., Ltd.).

Basándose en el nivel de expresión de ATF4 del grupo de control sin adición de la solución de compuesto de ejemplo y el grupo de tratamiento con adición del compuesto de ejemplo, se calculó la razón de inhibición de la expresión de ATF4 (%) del compuesto de prueba a una concentración de compuesto 400 nM mediante la siguiente fórmula y los resultados de la misma se muestran en la Tabla 5.

$$\text{Razón de inhibición de la expresión de ATF4 (\%)} = (1 - (\text{nivel de expresión de ATF4 del grupo de tratamiento}) / (\text{nivel de expresión de ATF4 del grupo de control})) \times 100$$

[Tabla 5]

nombre del compuesto	Razón de inhibición de la expresión de ATF4 in vitro (%)
Ejemplo 7	97
Ejemplo 4	97

A partir de los resultados, se aclaró que el compuesto de la presente invención tiene una actividad para suprimir la expresión de ATF4 en presencia de L-asparaginasa in vitro.

**Ejemplo experimental 4****Ensayo de supresión de la expresión de ATF4 in vivo**

Se suspendieron un millón de líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM obtenidas de la ATCC (Colección Americana de Cultivos Tipo) en solución de Matrigel (Corning) y se implantaron subcutáneamente en ratones SCID hembra de 6 semanas de edad (CLEA Japón, Inc.) mediante inyección. Se seleccionaron los ratones en los que el tumor injertado alcanzaba un tamaño de aproximadamente 200-1000 mm<sup>3</sup> de volumen tumoral después del trasplante y se utilizaron 3 ratones por grupo para el experimento. Se administró por vía subcutánea L-asparaginasa (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) a una dosis de 1000 U/kg 32 h y 8 h antes de la eliminación del tumor. Se administró oralmente una suspensión de metilcelulosa al 0,5% del compuesto a una dosis de 10 mg/kg 8 h antes de la eliminación del tumor. Después de la eliminación del tumor, la proteína se extrajo utilizando un tubo Lysing Matrix I (MP Biomedicals) que contenía un extracto de proteína (glicerol al 10%, dodecilsulfato de sodio al 1%, Tris-HCl 62,5 mM [pH 7,5], inhibidores de proteasa y fosfatasa [Complete mini y PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC.]) y se sometió a transferencia Western.

La solución de extracto de proteína se sometió a cuantificación de proteínas con el Kit de Ensayo de Proteínas BCA (Thermo Scientific), se sometió a electroforesis en gel de SDS-PAGE al 7,5-15% (DRC) y la proteína en el gel se transfirió a una membrana de PVDF. La membrana se bloqueó con Tampón de Bloqueo Starting Block T20 (PBS)

(Thermo Scientific). El anticuerpo contra ATF4 (Cell Signaling) se diluyó 1000 veces con Solución I Potenciadora de Inmunorreacción Can Get Signal (marca registrada) (Toyobo) y se hizo reaccionar durante la noche a 4°C. Al día siguiente, se diluyó anti-inmunoglobulina de conejo conjugada con HRP (Cell Signaling) 5000 veces con Solución II Potenciadora de Inmunorreacción Can Get Signal (marca registrada) (Toyobo) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, se realizó la quimioluminiscencia utilizando ImmunoStar LD (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se midió la intensidad de luminiscencia mediante un analizador de imágenes LAS-3000 (Fuji Film Co., Ltd.). Además, el nivel de expresión de ATF4 se digitalizó cuantificando la intensidad de luminiscencia utilizando Multi Gauge Ver. 3.1 (Fuji Film Co., Ltd.).

Basándose en el nivel de expresión de ATF4 del grupo de control al que se administró por vía oral una suspensión de metilcelulosa al 0,5% libre del compuesto de ejemplo y al grupo de tratamiento al que se administró por vía oral una suspensión del compuesto de ejemplo, se calculó la razón de inhibición de la expresión de ATF4 (%) del compuesto de prueba a una dosis de compuesto de 10 mg/kg mediante la siguiente fórmula y los resultados de la misma se muestran en la tabla 6.

$$\text{Razón de inhibición de la expresión de ATF4 (\%)} = \frac{(1 - (\text{nivel de expresión de ATF4 del grupo de tratamiento}) / (\text{nivel de expresión de ATF4 del grupo de control})) \times 100}{}$$

[Tabla 6]

nombre del compuesto	Razón de inhibición de la expresión de ATF4 in vivo (%)
Ejemplo 14	63
Ejemplo 7	74
Ejemplo 4	76

A partir de los resultados anteriores, se aclaró que el compuesto de la presente invención tiene una actividad para suprimir la expresión de ATF4 en presencia de L-asparaginasa in vivo.

## 20 Ejemplo experimental 5

### Ensayo inhibidor de la proliferación tumoral in vitro con uso combinado de asparaginasa

Se sembró una suspensión celular (40 µl) (5000 células/pocillo) de la línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM obtenida de la ATCC (Colección Americana de Cultivos Tipo) en una placa de 384 pocillos utilizando medio RPMI1640. Las células sembradas se incubaron (37°C, CO<sub>2</sub> al 5%) durante la noche hasta 24 horas como máximo. Se disolvió L-asparaginasa (Sigma-Aldrich Co. LLC.) en PBS y se trató en cada pocillo hasta una concentración final de 0,1 U/ml. Además, cada compuesto de prueba se disolvió (10 mM) en DMSO, se suministró a los pocillos utilizando TECAN HP D300 (TECAN), y la placa se incubó durante 72 h (37°C, CO<sub>2</sub> al 5%). Un pocillo sin adición de compuesto se trató de manera similar como grupo de control. Se añadió reactivo de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Celltiter-Glo (marca registrada) (Promega KK) equilibrado a temperatura ambiente a las células en cada pocillo 72 horas después del tratamiento con el compuesto (40 µl/pocillo). Despues de la incubación durante 10 min, se midió la tasa inhibidora de la proliferación celular mediante la cantidad de ATP que es un marcador de viabilidad celular.

La luminiscencia de las células que muestran la cantidad de ATP se midió utilizando ARVO MX (PerkinElmer). Basándose en el valor de luminiscencia del grupo de control sin adición de solución de compuesto de prueba y el grupo de tratamiento con adición de compuesto de prueba, se calculó la tasa inhibidora de la proliferación celular (%) del compuesto de prueba a una concentración de compuesto 100 nM mediante la siguiente fórmula y los resultados de la misma se muestran en la Tabla 7.

$$\text{Tasa inhibidora (\%)} = \frac{(1 - (\text{valor de luminiscencia del grupo de tratamiento}) / (\text{valor de luminiscencia del grupo de control})) \times 100}{}$$

[Tabla 7]

nombre del compuesto	Tasa inhibidora de la proliferación celular in vitro (%)
Ejemplo 7	90
Ejemplo 4	89

5 A partir de los resultados anteriores, se aclaró que el uso combinado del compuesto de la presente invención y L-asparaginasa tiene una actividad para inhibir la proliferación de la línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM.

#### Ejemplo experimental 6

##### Ensayo inhibidor de la proliferación tumoral in vivo con uso combinado de asparaginasa

10 Se suspendieron un millón de células de leucemia linfoblástica aguda humana CCRF-CEM obtenidas de la ATCC (Colección Americana de Cultivos Tipo) en solución de Matrigel (Corning) y se implantaron subcutáneamente en ratones SCID hembra de 6 semanas de edad (CLEA Japón, Inc.) mediante inyección. Se seleccionaron los ratones en los que el tumor injertado alcanzaba un tamaño de aproximadamente 200 mm<sup>3</sup> de volumen tumoral después del trasplante y se utilizaron 5 ratones por grupo para el experimento. Se administró oralmente una suspensión de metilcelulosa al 0,5% del compuesto dos veces al día durante 9 días. Cada compuesto se administró dos veces al día y la dosis fue de 10 mg/kg para el Ejemplo 14 y el Ejemplo 7, y 6 mg/kg para el Ejemplo 4. Se administró por vía 15 subcutánea L-asparaginasa (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) una vez al día a una dosis de 1000 U/kg. El diámetro del tumor se midió un día antes del inicio de la administración y el día 9 de la administración, y el volumen del tumor se calculó mediante la fórmula 1.

Fórmula 1: volumen tumoral eje mayor x eje menor x eje menor x (1/2)

La tasa inhibidora de la proliferación tumoral (%) se calculó mediante la fórmula 2.

20 Fórmula 2: tasa inhibidora de la proliferación tumoral (%) =  $(1 - (T9 - T0) / (C9 - C0)) \times 100$

T9: volumen tumoral medio del grupo de administración de fármaco de prueba el día 9 de la administración, T0: volumen tumoral medio del grupo de administración de fármaco de prueba un día antes del inicio de la administración, C9: volumen tumoral medio del grupo de control el día 9 de la administración, C0: volumen tumoral medio del grupo de control un día antes del inicio de la administración

25 Los resultados de la tasa de inhibición de la proliferación tumoral de cada compuesto de prueba se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

nombre del compuesto	Tasa inhibidora de la proliferación tumoral in vivo (%) uso combinado de inhibidor de GCN2, L-asparaginasa,
Ejemplo 14	1, 5, 64
Ejemplo 7	7, 5, 65
Ejemplo 4	2, 5, 60

30 A partir de los resultados anteriores, se aclaró que el uso combinado del compuesto de la presente invención y L-asparaginasa tiene un efecto antitumoral superior en el modelo de xenoinjerto de ratón de células de leucemia linfoblástica aguda que muestran resistencia a asparaginasa.

#### Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1 30 mg

2) celulosa en polvo fino 10 mg

3) lactosa 19 mg

4) estearato de magnesio 1 mg

total 60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se cargan en una cápsula de gelatina.

5 **Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)**

1) compuesto del Ejemplo 1 30 g

2) lactosa 50 g

3) almidón de maíz 15 g

4) carboximetilcelulosa de calcio 44 g

10 5) estearato de magnesio 1 g

1000 comprimidos 140 g total

La cantidad total de 1), 2), 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan a vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y la mezcla se estampa con una máquina de prensado. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

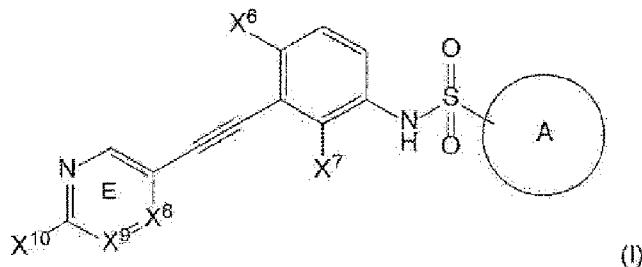
15 **[Aplicabilidad industrial]**

El compuesto de la presente invención puede tener una acción inhibidora de GCN2, y se espera que sea útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con GCN2, incluyendo cáncer y similares.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Núm. 2016-158038 y 2017-016275 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incluyen por completo en el presente documento.

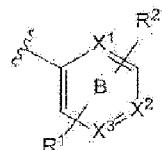
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

- 5 el anillo A es la fórmula:

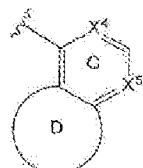


en donde el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son átomos de carbono y el restante es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

- 10 R<sup>1</sup> es un átomo de halógeno, metilo opcionalmente halogenado, o un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo opcionalmente halogenado;

R<sup>2</sup> es un sustituyente, o la fórmula:



en donde el anillo C es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo D es un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

- 15 uno de X<sup>4</sup>, y X<sup>5</sup> es un átomo de carbono y el otro es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

X<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

X<sup>7</sup> es un átomo de halógeno:

el anillo E es un anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido adicionalmente;

- 20 X<sup>8</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

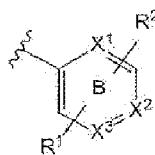
X<sup>9</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

X<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo amino opcionalmente sustituido, o

X<sup>9</sup> y X<sup>10</sup> están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo.

- 25 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo A es (I) la fórmula:

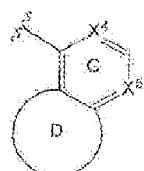


en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

5       $R^1$  es (1) un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi opcionalmente sustituido con metilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, (4) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o (5) un grupo mono- o dialquilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino; y

10     el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

15     el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo D es un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros o un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros;

el anillo D está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo hidroxi;

$X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

20      $X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

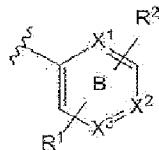
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y (2) un grupo amino; y

25      $X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxi y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

30      $X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros,

o una sal del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo A es (I) la fórmula:

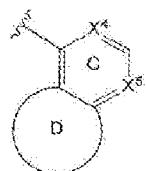


en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

$R^1$  es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

5  $R^2$  es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

10 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, o (2) la fórmula:



en donde la combinación de  $X^4$  y  $X^5$  ( $X^4$ ,  $X^5$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono);

el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo D es un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros;

15  $X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

$X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de  $X^8$  y  $X^9$  ( $X^8$ ,  $X^9$ ) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno), (átomo de nitrógeno, átomo de carbono) o (átomo de nitrógeno, átomo de nitrógeno);

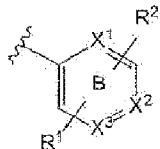
el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

20  $X^{10}$  es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros; o

$X^9$  y  $X^{10}$  están unidos entre sí para formar un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros,

25 o una sal del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo A es la fórmula:



en donde la combinación de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  ( $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ) es (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de carbono) o (átomo de carbono, átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

30  $R^1$  es (1) un átomo de cloro, un átomo de bromo, (2) metilo, trifluorometilo, o (3) un grupo hidroxi sustituido con metilo o trifluorometilo;

$R^2$  es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi o (3) un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

35 el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno y (2) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi;

$X^6$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

$X^7$  es un átomo de flúor o un átomo de cloro;

la combinación de X<sup>8</sup> y X<sup>9</sup> (X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>) es (átomo de carbono, átomo de nitrógeno);

el anillo E está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

X<sup>10</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi, (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxi y (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

o una sal del mismo.

5. N-(3-((2-Aminopirimidin-5-il)etinil)-2,4-difluorofenil)-5-cloro-2-metoxipiridin-3-sulfonamida o una sal de la misma.

10. 6. 5-cloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((trans-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-metoxipiridin-3-sulfonamida o una sal de la misma.

7. 2,5-dicloro-N-(2,4-difluoro-3-((2-((2R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida o una sal de la misma.

8. Un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo.

9. El medicamento según la reivindicación 8, que es un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer.

15. 10. El medicamento según la reivindicación 8, que es un inhibidor de GCN2.

11. Un método para inhibir GCN2 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo al mamífero.

12. Un método para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo al mamífero.

20. 13. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo para producir un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer.

14. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo que se utiliza para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.